

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

**Soutenue publiquement le 20 septembre 2017  
Par MME NAIB Yamina**

---

***Sclérose en plaques: physiopathologie et rôle du pharmacien  
d'officine dans la prise en charge de la pathologie en stade  
avancé***

---

**Membres du jury:**

**Président:** Mr BELARBI Karim  
Maitre de conférences – Université de Lille II

**Directeur, conseiller de thèse:** Mme ROGER Nadine  
Maitre de conférences – Université de Lille II

**Membre extérieur:** Mme MARSZALEK Inès  
Docteur en pharmacie – Grigny (Essonne)



## 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 Iona 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	EI 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.	SERGHERAERT	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.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférence

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
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 Mme ROGER Nadine, ma conseillère de thèse. Je vous remercie pour tous vos conseils, votre soutien, et pour l'attention portée à mon travail.*

*A Mr BELARBI Karim, qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.*

*A Mme MARSZALEK Inès. Merci d'avoir accepté d'être membre de jury de cette thèse, et de faire tout ce trajet pour moi.*

*A la mémoire de mes parents, grâce à eux je suis là aujourd'hui.*

*A ma sœur,*

*A ma famille,*

*A mes amis,*

*A Ouafaa, merci pour la relecture et tout le reste.*

*A mes collègues, et à tous ce qui m'ont soutenu de près ou loin.*

# Table des matières

Abbreviations.....	11
Introduction.....	14
<i>I. Généralités sur la sclérose en plaques.....</i>	<i>15</i>
I.1. Définition.....	15
I.2. Histoire de la maladie .....	15
I.3. Epidémiologie .....	17
I.4. Etiologies .....	21
<i>I.4.1. Susceptibilité génétique .....</i>	<i>21</i>
<i>I.4.2. Facteurs environnementaux.....</i>	<i>25</i>
I.4.2.1. Facteurs infectieux .....	25
I.4.2.2. Rôle de la vitamine D .....	25
I.4.2.3. Le tabac.....	26
I.4.2.4. Le stress.....	26
I.4.2.5. Surpoids et obésité.....	26
I.4.2.6. Vaccination.....	27
I.5. Physiopathologie de la SEP.....	28
<i>I.5.1. Rappel sur le système nerveux central.....</i>	<i>28</i>
<i>I.5.2. Immunopathologie de la sep.....</i>	<i>30</i>
<i>I.5.2.1. Un modèle animal: l'Encéphalomyélite Auto-immune             Expérimentale (EAE) .....</i>	<i>30</i>
<i>I.5.2.2. Immunopathologie chez l'homme.....</i>	<i>30</i>
I.6. Clinique.....	39
I.6.1. Les différentes formes de la sclérose en plaques.....	39
I.6.2. Manifestations cliniques.....	40
I.6.3. Evolution .....	44
I.7. Diagnostic .....	46
<i>II. Stratégie thérapeutique .....</i>	<i>53</i>
II.1. traitement des poussées.....	53
<i>II.1.1. Glucocorticoïdes .....</i>	<i>53</i>
<i>II.1.2. Plasmaphérèse.....</i>	<i>58</i>
II.2. traitements de fond .....	59
<i>II.2.1. traitement de première ligne .....</i>	<i>59</i>
II.2.1.1. Interférons bêta .....	60

II.2.1.1.1. L'interféron pégylé (PLEGRIDY®).....	64
II.2.1.2. Acétate de glatiramère (COPAXONE®) .....	66
II.2.1.3. Le teriflunomide (AUBAGIO®).....	68
II.2.1.4. BG12 ou dimethylfumarate (TECFIDERA®).....	71
II.2.2. <i>Traitement de deuxième ligne</i> .....	75
II.2.2.1. Fingolimod (GILENYA®) .....	75
II.2.2.2. Natalizumab (TYSABRI®) .....	78
II.2.3. <i>Traitement de troisième ligne</i> .....	81
II.2.3.1. Mitoxantrone (ELSEP®, NOVANTRONE®) .....	81
II.2.4. <i>Traitements à venir</i> .....	85
II.2.4.1. Alemtuzumab (LEMTRADA®) .....	85
II.2.4.2. Ocrélizumab (OCREVUS®).....	86
II.2.4.3. Biotine .....	88
II.2.4.4. Remyélinisation .....	89
II.2.4.5. Neuro-protection.....	89
II.3. Les différentes stratégies adoptées .....	89
III. <i>Prise en charge de la pathologie en stade avancé</i> .....	91
III.1. Témoignage d'un patient atteint de la sclérose en plaque .....	91
III.1.1. <i>Profil du patient</i> .....	91
III.1.2. <i>Historique du patient (ou histoire de la maladie)</i> .....	91
III.1.3. <i>Historique thérapeutique du patient</i> .....	93
III.2. Implication du pharmacien dans la prise en charge de la pathologie....	96
III.2.1. <i>Exemples d'ordonnances</i> .....	97
III.2.1.1. Ordonnance n°1 .....	97
III.2.1.2. Ordonnance n°2 .....	99
III.2.1.3. Ordonnance n°3 .....	102
III.2.1.4. Ordonnance n°4 .....	104
III.2.1.5. Ordonnance n°5 .....	106
III.2.1.6. Ordonnance n°6 .....	108
III.2.1.7. Ordonnance n°7 .....	110
III.2.2. <i>les conseils associés</i> .....	111
III.2.3. <i>proposition d'éléments pour l'amélioration de la prise en charge globale</i> .....	113
conclusion.....	114

annexes .....	115
bibliographie .....	120
Résumé .....	127

## **ABBREVIATIONS**

AA: Acide Aminé

ADN: Acide DésoxyriboNucléique

ALAT: Alanine-amino-transférase

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM: Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé

BHE: Barrière Hémato-Encéphalique

CIS: Syndrome Clinique Isolé

CGI: Clinical Global Impression

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNAM: Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CPA: Cellules présentatrices d'Antigène

EAE: Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale

EBM: Evidence Base Medecine

EBV: Epstein Barr Virus

EDSS: Expanded Disability Status Scale

FEVG: Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

Gd: gadolinium

HAS: Haute Autorité de Santé

HHV6: Human Herpes Virus 6

HLA: Human Leukocyte Antigen

IFN: Interféron

IgG : Immunoglobuline G

IL2R-IL7R: Récepteurs à l'interleukine 2 et 7

IM: Intra-Musculaire

IMSGC: International Multiple Sclerosis Génétic Consortium

IRM: Imagerie de Résonance Magnétique

IV: Intra-Veineuse

JCV: John-Cunningham Virus

LcB : Lymphocyte B

LcT: Lymphocyte T

LCR: Liquide Céphalo-Rachidien

LEMP: Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive

MBP: Protéine Basique de la Myéline

MOG: Glycoprotéine Oligodendrocytaire de la Myéline

MP: Méthyl prednisolone

NEDA: No Evidence of Disease Activity

NEP: No Evidence Progression

NORB: Névrite Optique Rétro-Bulbaire

OCR: Ocrelizumab

PLP: Protéine ProtéoLipidique

RLP: Réaction Liée à la Perfusion

SC: Sous Cutané

SEP: Sclérose En Plaques

SEP-RR: Sclérose En Plaques Récurrente-Rémittente

SEP-SP : Sclérose En Plaques Secondairement Progréssive

SEP-PP : Sclérose En Plaques Primaire Progressive

SF : Système Fonctionnel

SGPT: Sérum GlutamoPyruvate Transférase

SNC: Système Nerveux Central

TAP : Taux Annuel des Poussées

TCR: T Cell Receptor

Th2: lymphocyte T helper 2

TSH: Thyéostimuline Hormon

VZV: Virus Varicelle Zona

## INTRODUCTION

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire dégénérative chronique du système nerveux central. Elle existe sous différentes formes cliniques, mais elle évolue généralement par épisodes de poussées-rémissions conduisant à un handicap, devenant progressivement permanent avec perte de l'autonomie.

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

L'arsenal thérapeutique actuellement à disposition des professionnels de santé est varié et en constante évolution avec l'arrivée récente de nouvelles molécules administrées par voie orale et les formes pégylées des interférons.

Le but de ce travail est d'illustrer la prise en charge variée de patient atteint de la SEP en stade évolué et montrer le rôle du pharmacien au sein de l'équipe médicale concernée.

Après une présentation générale de la pathologie (physiopathologie, clinique, diagnostic), nous passons en revue les stratégies thérapeutiques en exposant les différents traitements de fond et les nouvelles molécules apparues sur le marché du médicament.

Enfin, nous exposons le cas d'un patient atteint de SEP avec la prise en charge de son état avancé ainsi que le rôle du pharmacien auprès de ce patient.

## **I. GENERALITES SUR LA SCLEROSE EN PLAQUES**

### **I.1. DEFINITION**

La sclérose en plaques (SEP) est définie comme une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Maladie auto-immune associée à un phénomène neurodégénératif. (1)

Elle est caractérisée par la formation de « plaques » de sclérose sur la myéline, d'où son appellation.

La SEP est à l'origine de déficit moteurs et sensitifs, visuels ou cognitifs, de troubles de l'équilibre, de douleurs...et résultent de la variation de la localisation des plaques.

Elle évolue par épisodes aigus imprévisibles, appelés poussées, puis, d'une manière générale évolue vers un mode progressif.

La prise en charge de la SEP s'attache à traiter les poussées lorsqu'elles surviennent, à en prévenir leurs survenues, à ralentir la progression du handicap, et à soulager les différents troubles associés.

### **I.2. HISTOIRE DE LA MALADIE**

L'histoire de la sclérose en plaques débute au XIXème siècle. Certains disaient qu'il s'agit d'une nouvelle entité apparue avec la révolution industrielle sur le mode de vie et les guerres européennes de ce siècle. Pour d'autres, elle existait déjà et, au cœur de l'approche anatomoclinique, en serait l'une de ses premières descriptions.

La première synthèse anatomoclinique de la SEP est le fruit du travail de Charcot et Vulpian observant depuis 1862 certains trembleurs. Et le terme « sclérose en plaques » fut utilisé pour la première fois en 1866 par ces deux médecins français. Charcot fut le premier à réaliser une synthèse exceptionnelle clinique et neuropathologique d'une maladie devenue en quelques décennies le premier motif d'admission en neurologie. (2) (3)

Charcot était le chef de file de l'école française. Ses étudiants ont apporté leurs propres contributions par rapport à cette pathologie, ainsi, en 1884, Pierre Marie pense que la SEP pourrait avoir une origine infectieuse à l'origine d'une réaction non spécifique aux infections à tropisme vasculaire.

Le XX siècle est marqué par le cheminement intellectuel de l'école anglo-saxonne qui met l'accent sur l'inflammation depuis le concept vasculaire puis allergique enfin auto-immun.

La piste infectieuse notamment bactérienne fut l'objet de nombreux essais thérapeutiques avec antibiotiques, antifongiques, puis antiviraux dans les années 1940 augurant des essais à la minocycline depuis 2004.

En 1934, le modèle de la maladie auto-immune émerge à l'institut de Rockefeller de New York lorsque Rivers et Schwinger démontrent que l'injection de myéline peut provoquer une réaction immunitaire dans la quelle les cellules de l'immunité peuvent attaquer le cerveau de macaque Rhésus.

En 1943, la composition de la myéline est enfin connue.

La première monographie sur « the multiple sclerosis » est écrite par Mac Alpine, Compston et Lumsden en 1955. Ce dernier abandonnera totalement la théorie vasculaire adoptée en 1955 pour parler en 1965 de maladie auto-immune.

Durant les années 70-80 et après la découverte du groupe sanguin O, de la prédisposition du gène HL-A3, du gène A3B7, HLA-DR2, HLA II Dw2 et DRB1 1501, est née la théorie virale de Kurtzke et Hyllested (en 1979), puis la théorie auto-immune post-virale de Hafler et Weiner en 1989 expliquant l'avènement des thérapeutiques comme les immunosuppresseurs et les immuno-modulateurs.

La fin du XXème siècle est caractérisée par l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique, la primauté de l'Evidence Base Médecine (EBM) et l'explosion des connaissances en immunologie. Ainsi sont apparus le scanner, l'imagerie de résonance magnétique (IRM) et l'usage des injections de gadolinium. Les notions de la dualité inflammation et atteinte dégénérative, le rôle protecteur ou délétère de l'inflammation, les plaques corticales sont apparues dans les années 90.

Le perfectionnement des essais thérapeutiques a permis une autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'acétate de glatiramère en 2002, une AMM européenne de l'interféron bêta-1b (BETAFERON®) et l'interféron bêta-1a (AVONEX®) pour les formes rémittentes. L'interféron bêta-1a (REBIF®) sera mis sur le marché en décembre 1998 pour la dose de 22µg, en d'août 2000 pour la dose de 44 µg.

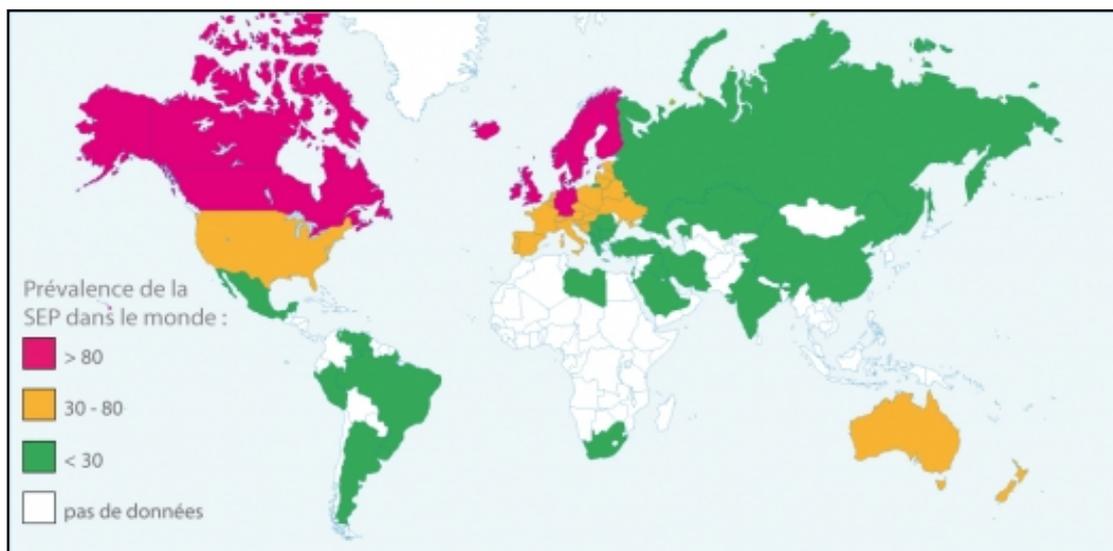
Durant cette période, nous assistons aussi à l'affinement de la méthodologie d'évaluation thérapeutique sur plusieurs critères:

Cliniques: définition précise de la poussée, notion du taux annuel des poussées,...

Statistiques: méta-analyses,...

IRM: diffusion, (3) (2)

### I.3. EPIDEMIOLOGIE



**Figure n°1:** Prévalence de la SEP dans le monde en 2012 (4)

Les différentes études réalisées sur l'épidémiologie de la SEP se heurtent à plusieurs difficultés: les critères diagnostiques différents d'une étude à l'autre, les procédures de recherche des cas sont variables; ainsi, ce recueil dépend du nombre de neurologues, l'accès aux soins, de l'accessibilité des nouvelles procédures diagnostiques et du degré de connaissance de la pathologie. (5)

La sclérose en plaques est une maladie fréquente dans les pays industrialisés, et a une prévalence hétérogène dans le monde : élevée en Amérique du nord (140/100000 habitants) et en Europe (108/ 100000 habitants), très faible en Asie de l'Est (2,2/ 100000 habitants) et au Sahara Africain (2,1/ 100000 habitants).

La prévalence médiane globale de la SEP a augmenté de 30/100000 habitants en 2008 à 33/100000 habitants en 2013, selon un rapport de la fédération internationale de la SEP.

En Europe en particulier, un gradient de prévalence nord-sud a été décrit pour la distribution de la maladie: élevé dans le nord, bas dans le sud.

La France est située dans le milieu de l'Europe occidentale entre des zones de haute prévalence (pays de la Scandinavie, Royaume Unis) et des zones de faible prévalence (Italie, Espagne, Grèce). Par sa situation géographique, elle reflète l'épidémiologie européenne de la pathologie. Etant donné cette situation, l'évolution de la mortalité, l'incidence et la prévalence de la SEP en France sont importantes car elles fournissent une vue pertinente en épidémiologie. (5)

#### *Mortalité dans la SEP (6) (5)*

Environ 40 études épidémiologiques ont été menées chez des patients atteints de la SEP. Selon les publications, 70-88 % des patients restent vivants 25 ans après le début clinique de la maladie, et le temps médian de la mort survenue varie de 24 ans à plus de 45 ans. Ces différences peuvent être liées aux écarts dans les périodes d'études, aux localisations géographiques et la méthodologie.

Toutes les études, quel que soit la période étudiée, la localisation géographique ou la méthodologie utilisée montrent un excès de mortalité chez les patients atteints de la SEP par rapport à la population générale.

L'étude française « SURVIMUS », a montré que, durant les 20 premières années de la pathologie, la survie était très proche de celle de la population générale. L'excès de mortalité a été observé après cette période et a conduit à une réduction de l'espérance de vie de 6 à 7 ans environ. Cette mortalité peut être due à la maladie (handicap, infections,..), aux maladies cardiovasculaires, aux cancers, ou encore au suicide.

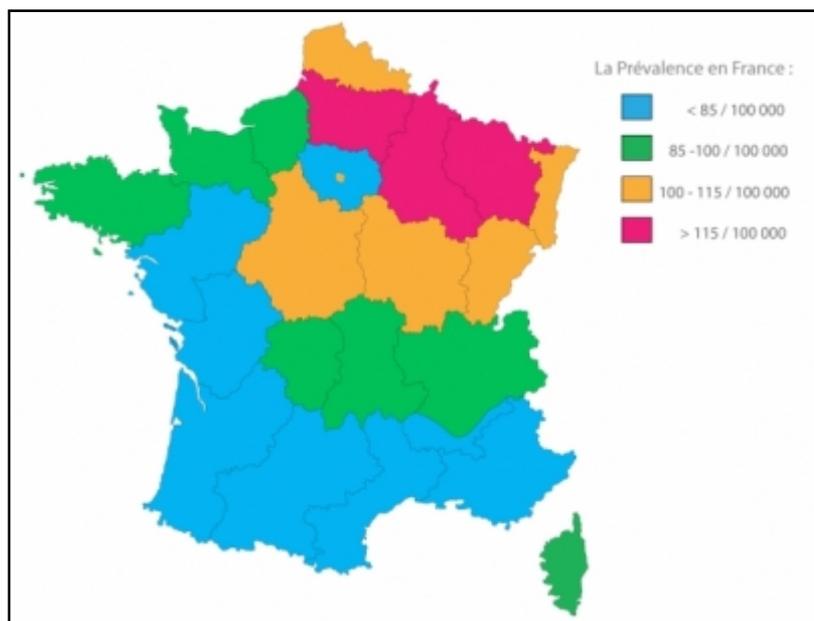
Dans la littérature, les facteurs associés à un meilleur pronostic vital incluent un phénotype de rechute-rémission, un début clinique de la SEP avant 25 ou 30 ans, des symptômes initiaux tels que des problèmes optiques et sensoriels, un faible niveau de l'incapacité pendant les premières années de la maladie, et un long décalage temporel entre le premier et le deuxième épisode neurologique.

#### *Prévalence et incidence (5) (6)*

La distribution et la fréquence de la SEP sont évaluées par des estimations de prévalence et d'incidence. La prévalence est la proportion d'une population qui a la

maladie au cours d'une période déterminée, tandis que l'incidence se réfère à la proportion de nouveaux cas survenant au cours d'une période donnée.

### Prévalence

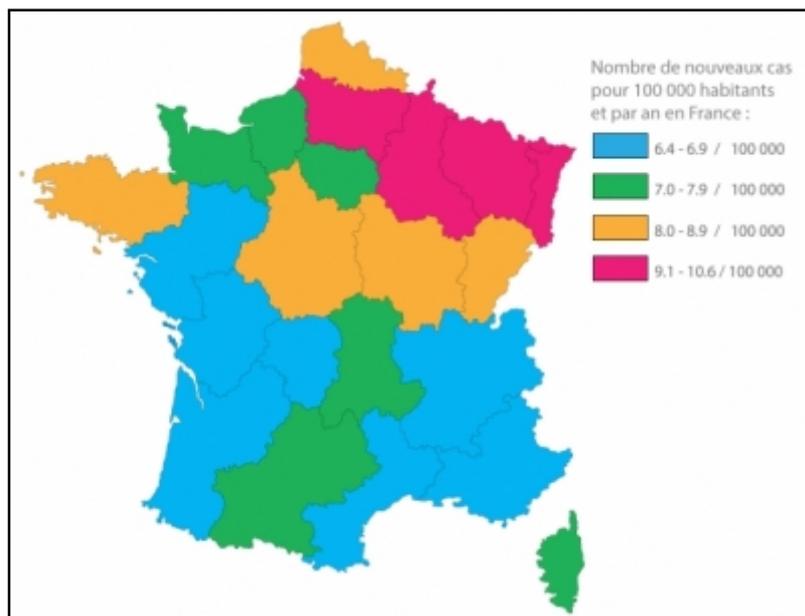


**Figure n°2:** Prévalence de la SEP en France en 2012 (4)

Plusieurs études ont fourni des estimations standardisées ; ainsi, la prévalence de la SEP en Europe est de 170,5 pour  $10^5$  habitants dans les pays Suédois, 154,5 pour  $10^5$  habitants au Danemark, à 70,6 pour  $10^5$  habitants à Las Palmas aux îles Canaries. Ces résultats suggèrent un gradient nord-sud dans l'hémisphère nord du globe terrestre.

En France, plusieurs études à l'échelle nationale ont été menées et ont conduit à des estimations de prévalence. L'une reposait sur les données du deuxième plus grand système d'assurance maladie « la mutualité sociale agricole » qui représente 7% de la population française. La prévalence nationale de la SEP est estimée à 65 pour  $10^5$  habitants en 2007 : 96,3 pour  $10^5$  habitants chez les femmes et 41,9 pour  $10^5$  habitants chez les hommes. Une autre étude basée sur les données de l'assurance maladie (représente 87% de la population française) a estimé une prévalence de 94,7 pour  $10^5$  habitants en 2004, la prévalence chez les femmes est de 134,90 pour  $10^5$  habitants et de 54,12 chez les hommes. Cette prévalence est élevée dans le nord et faible dans le sud de la France. (5) (6)

## Incidence



**Figure n°3:** Incidence de la SEP en France en 2012 (4)

Les premières études sur l'incidence ont été réalisées à l'échelle nationale. Elle est estimée à 4,22 par  $10^5$  habitants par an de 2003 à 2005 en Auvergne, 5,5 par  $10^5$  habitants de 1990 à 2002 en Lorraine, et de 4,41 par  $10^5$  habitants de 2000 à 2001 en Bretagne après la normalisation de l'âge de la population européenne.

Une autre étude a estimé l'incidence de la SEP au niveau national grâce aux données de CNAM et standardisation de l'âge de la population. Ainsi, elle est estimée à 6,8 par  $10^5$  habitants entre 2001 et 2007.

Cette variable semble être plus élevée dans le nord de la France, et plus faible le long de la côte atlantique et dans les Alpes. (5) (6)

## I.4. ETIOLOGIES

La SEP est une maladie multifactorielle, dont l'origine précise n'est pas encore élucidée. Elle semble associée à des facteurs géographiques, génétiques et environnementaux. L'association de plusieurs facteurs est susceptible de déclencher la maladie.

### I.4.1. SUSCEPTIBILITE GENETIQUE

La SEP est une maladie chronique non héréditaire de l'adulte jeune, mais il existe une certaine susceptibilité génétique. Il existe notamment des formes familiales qui restent cependant rares (environ 10%).

**Tableau n°1:** Prévalence de la maladie en fonction du lien avec un parent atteint de SEP. (7)

Lien de parenté avec le sujet atteint	Prévalence
Pas de lien : population générale	1/1000
Fratrie en cas d'adoption	1/1000
Épouse ou époux	1/1000
Fratrie en cas de famille recomposée	1/1000
Cousin germain	7/1000
Demi-frère ou sœur	18/1000
Fratrie	35/1000
Jumeaux hétérozygotes	65/1000
Jumeaux homozygotes	270/1000

Ces données montrent bien qu'il existe une augmentation du risque dans les familles où un des membres est atteint, mais cette augmentation du risque est relative et une fois de plus doit être confrontée aux facteurs d'environnement. (7)

Le risque de développer une SEP est deux fois plus important chez les femmes que chez les hommes. Cependant le pronostic est meilleur chez les femmes. Les études ont montré qu'aucun gène significatif n'a été décrit sur le chromosome X. (8)

Chez les jumeaux homozygotes, le taux de concordance maximale est de 25%,

La prévalence est de 2,75% si l'un des parents est atteint, 4% si la fratrie est touchée (cette incidence est de 0,1% en population générale). (9)

## Association gènes/ SEP

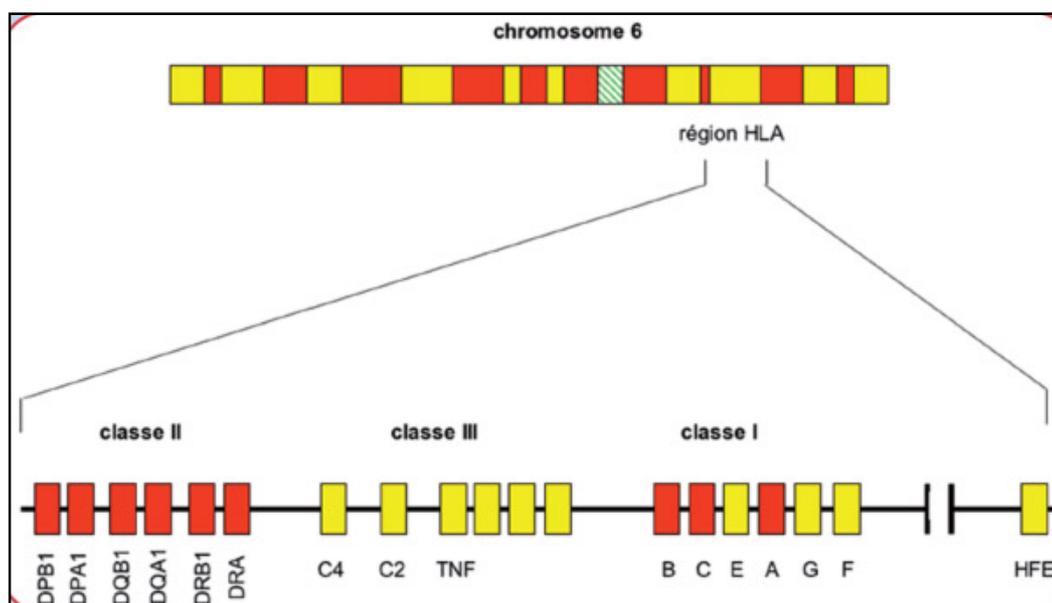
Une association entre la SEP et la région HLA localisée sur le chromosome 6 est connue depuis plus de 30 ans.

Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) ou en anglais Human Leucocyte antigen (HLA) est constitué de glycoprotéines permettant au système immunitaire de reconnaître le soi et non-soi.

Le CMH est codé par des gènes organisés en trois régions définissant les trois classes de molécules.

Plusieurs allèles existent pour chaque gène ce qui génère un grand polymorphisme.

- HLA classe I: comprend 3 gènes: HLA-A, HLA-B, HLA-C.
- HLA classe II: comprend 3 gènes: HLA-DP (gènes DPA et DPB), HLA-DQ (DQA et DQB) et HLA-DR (DRA et DRB1).
- HLA classe III: ne renferme pas de gènes intervenant dans la présentation antigénique.



**Figure n°4:** Cartographie génétique du système HLA (10)

L'association entre la SEP et le système HLA classe II et notamment l'association avec HLA DR 15 a été établie surtout dans la population caucasienne. La présence de ce gène est fortement associée au sexe féminin (66,6%), l'âge au début de la maladie (46,64% des patients entre 20 et 40 ans), à la forme clinique évolutive

(88,8% sont de forme évolutive rémittente) et à l'activité inflammatoire dans le LCR (94,44% présentent des bandes oligoclonales dans le LCR). (11)

L'allèle HLA DRB1 est associé à la SEP en Europe du nord. L'allèle HLA DRB1\*15 est associé à une progression de la maladie et un niveau d'handicap élevé. Alors que l'allèle HLA DRB1\*08 était plus fréquent chez les patients de SEP rémittente et un faible niveau d'invalidité. En Sardaigne, c'est l'allèle HLA DRB1\*04 qui est incriminé. La contribution d'HLA DR à la transmission des cas familiaux n'est cependant que de 10 à 20 %. (12) (13)

L'expression et le polymorphisme de l'antigène HLA-G (ainsi que son taux plasmatique) ont été récemment suggérés comme ayant un rôle dans la susceptibilité de la SEP. Une corrélation significative a été observée et pourrait être considéré comme un facteur de risque de susceptibilité de la SEP.

D'autres gènes semblent impliqués dans la susceptibilité de la SEP. C'est le cas des gènes HLA classe 1, notamment le gène HLA-A\*0301 qui prédispose la pathologie. (14)

D'autres gènes sont impliqués comme par exemples les gènes codant pour le récepteur de l'interleukine 7 (IL7-R ou CD 127) car ils favorisent la maturation et la prolifération lymphocytaires. La chaîne alpha du récepteur de l'interleukine 2 (IL2-R ou CD 25) semble également impliquée dans la susceptibilité de la SEP. Il y aurait une diminution du taux d'IL2-R qui a pour rôle de renforcer la prolifération des lymphocytes T. (15) (16)

L'interleukine-10 (IL-10) est une cytokine anti-inflammatoire qui contrôle l'inflammation en inhibant la synthèse de plusieurs cytokines produites par les macrophages. Des études ont été effectuées pour évaluer la relation entre le polymorphisme des gènes IL-10 rs1800896, rs1800871 et rs1800872 et le risque de développer une SEP. Les résultats montrent l'absence de l'association de prédisposition génétique et susceptibilité de développer la SEP dans les populations caucasienne et asiatique. (17)

D'autres gènes codant pour des protéines ayant un rôle dans la réponse immunitaire T, pour des récepteurs aux interleukines...peuvent être impliqués.

Différentes études de criblage du génome dont l'étude de l'International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) ont été publiées, mettant en évidence de multiples régions chromosomiques pouvant contenir des gènes contribuant à la susceptibilité à la SEP, sans atteindre la significativité statistique. Les facteurs contribuant à cette susceptibilité génétique sont donc probablement multiples et ne confèrent individuellement qu'un faible risque. (18)

**Tableau n°2:** Gènes associés au risque du développement de la SEP (16)

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

## **I.4.2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX**

### **I.4.2.1. FACTEURS INFECTIEUX**

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

L'infection primaire par EBV est souvent asymptomatique à l'âge précoce et se manifeste par une mononucléose infectieuse pendant l'adolescence ou l'âge adulte et s'accompagne d'un risque élevé de développer la SEP.

Des études ont montré que plus le taux des anticorps anti-EBV est élevé plus le risque de développer la SEP est élevé. Le risque de développer la SEP est environ 15 fois plus élevé chez les sujets infectés dans l'enfance et environ 30 fois plus élevé chez les personnes infectées à l'adolescence ou plus tard dans la vie. (5)

Bien que les mécanismes sous-jacents à cette association restent incertains, les données fournissent une forte preuve d'une relation causale entre l'infection au virus EBV et le risque de développer la SEP.

Le virus EBV présente des similitudes avec la protéine basique de la myéline. Cela semble induire une confusion du système immunitaire, qui s'est développé pour neutraliser le virus Epstein-Barr, mais qui par similitude attaquerait la myéline. (7)

### **I.4.2.2. ROLE DE LA VITAMINE D**

La vitamine D est bien connue pour son rôle dans le métabolisme osseux mais elle possède aussi d'importantes propriétés de modulation de la réponse immunitaire. Elle résulte de la conversion de la vitamine D3 au niveau cutané après exposition au soleil (rayons ultraviolets) ou à l'ingestion de la vitamine D2 ou D3.

La vitamine D est une molécule pléiotrope qui agit par des mécanismes génétiques et épigénétique, et est capable de réguler l'expression de près d'un millier de gènes. L'effet de la vitamine D dans la SEP semble passer par une immunomodulation proche de celle induite par les interférons. (19) (8)

La prévalence de la SEP est plus élevée dans les régions de pauvre ensoleillement. Cette théorie liant le défaut d'exposition solaire et la SEP est vraie pour d'autres maladies auto-immunes notamment le lupus.

Le taux plasmatique de la vitamine D est effondré chez les patients atteints de SEP et est corrélé au handicap de façon significative. (20) (21)

Actuellement, la conduite à tenir vis-à-vis de cette vitamine reste à définir, les données ne sont pas suffisantes pour permettre de conseiller aux patients de prendre de la vitamine D. (22) (23) (7)

#### I.4.2.3. LE TABAC

Quatorze articles ont étudié le risque de survenue de SEP suite à la cigarette et ont montré qu'il existe une augmentation significative du risque de survenue de cette pathologie chez les fumeurs, avec un odds-ratio de 1,22 à 1,55. Ce risque est plus important chez les gros fumeurs que chez les fumeurs classiques.(8) (7)

Le tabagisme passif peut favoriser le déclenchement d'une SEP surtout chez les jeunes enfants subissant le tabagisme des parents.

Des travaux supplémentaires sont nécessaires afin de comprendre le mécanisme d'action du tabagisme sur la survenue de cette pathologie. (5)

#### I.4.2.4. LE STRESS

Le stress est un facteur incriminé aussi bien dans le déclenchement ainsi que dans les poussées de la SEP.

L'évaluation du stress vécu par les patients atteints de SEP a été rapportée par plusieurs auteurs et son implication comme facteur aggravant l'évolution est controversée. Les résultats d'une étude tunisienne portée sur un groupe de 59 patients a mis en évidence une corrélation positive entre le nombre d'évènements stressants et le nombre de poussées. (24)

#### I.4.2.5. SURPOIDS ET OBÉSITÉ

L'obésité crée l'environnement optimal pour les maladies auto-immunes. L'inflammation interne développée chez les personnes obèses est susceptible d'aggraver la progression de la pathologie. Des expériences menées sur des souris atteintes de SEP ont montré que leur paralysie s'est améliorée après un régime méditerranéen. (25)

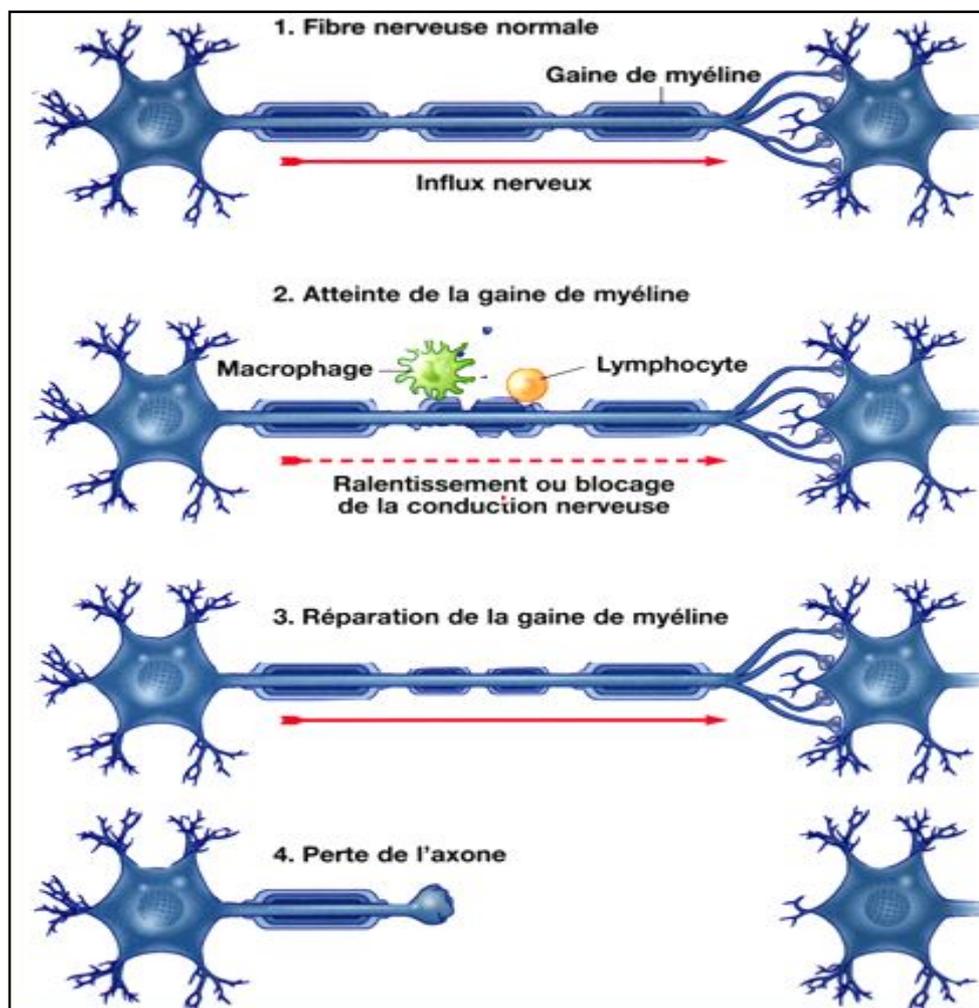
#### I.4.2.6. VACCINATION

Aucune vaccination n'est contre indiquée. Les vaccinations contre la grippe et le tétanos-polio ont été étudiés. Les grandes études récentes sont également rassurantes concernant la vaccination contre l'hépatite B, une vaccination pour laquelle une polémique a été déclenché il ya quelques années suite à la description d'un cas découvert lors d'une campagne vaccinale en France. (26)

Les résultats de l'étude Delphi montre qu'il est possible de vacciner les patients atteints de SEP avec un vaccin inerte quel qu'il soit, et la plupart des experts pensent qu'un vaccin vivant atténué peut être administré à un patient atteint de SEP ne recevant pas de traitement immunosuppresseur ou n'en recevant plus depuis au moins 3 mois. (27)

## I.5. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SEP

La SEP se caractérise par l'apparition de plaques de démyélinisation au niveau de la substance blanche responsables d'une altération de la conduction nerveuse. La physiopathologie de la SEP reste encore incomplètement connue.



**Figure n°4:** Physiopathologie de la SEP (28)

### I.5.1. RAPPEL SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Le SNC est composé d'unités de base: le neurone. Celui-ci est composé de corps cellulaires et de ses prolongements, les axones.

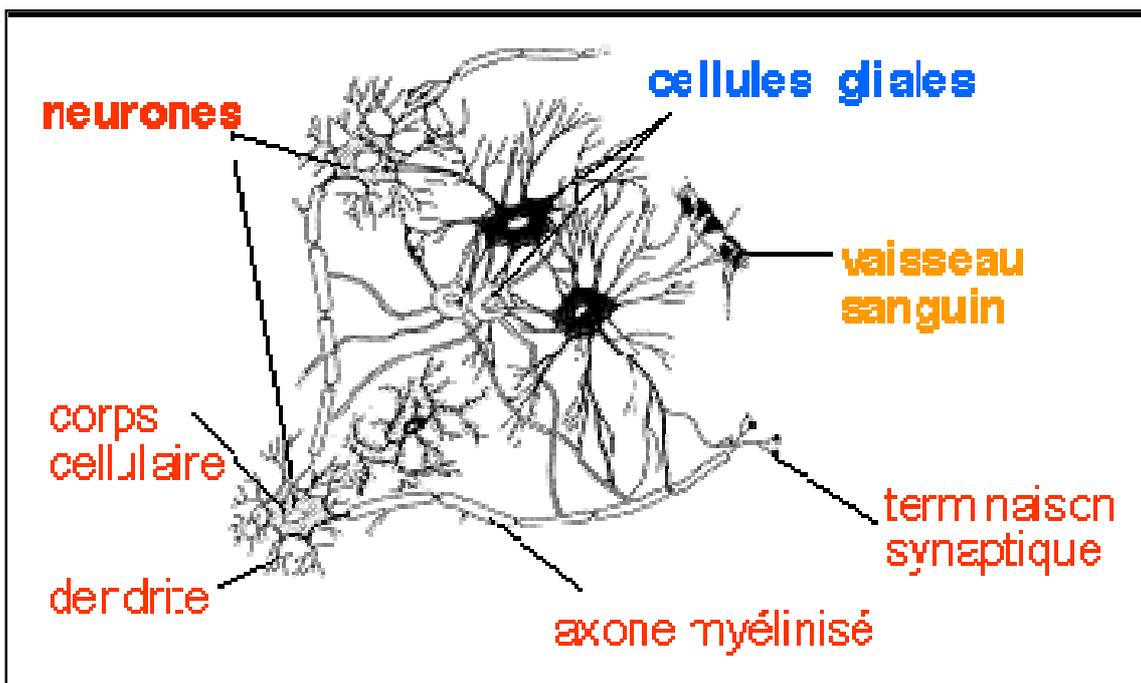
Les cellules neuronales sont groupées pour former des zones de couleur grisâtre : la substance grise, alors que les axones issus des neurones se regroupent pour former des faisceaux de fibres entourés de myéline et forment ainsi la substance blanche.

(29)

La gaine de myéline se rétrécit au niveau des nœuds de Ranvier pour permettre le passage de l'influx nerveux. Les axones envoient une information vers un autre neurone ou un autre axone grâce à la jonction synaptique ou au travers d'une jonction neuromusculaire. Dans la SEP, cette myéline est progressivement détruite ce qui altère la conduction de l'influx nerveux. (30)

D'autres cellules se trouvent dans le SNC, les cellules gliales. Les astrocytes assurent la cohérence du tissu cérébral et exercent un rôle nutritionnel pour les neurones et les cellules microgliales servent de nettoyeurs du tissu cérébral en éliminant les déchets.

La barrière hémato-encéphalique se trouve autour de ce système, et se compose de cellules endothéliales reliées entre elles par des jonctions serrées. Cette barrière permet un passage sélectif de molécules, et des cellules. Son intégrité, et donc son rôle sélectif sont altérés dans la SEP.



**Figure n°5:** Les cellules du système nerveux central (31)

### ***1.5.2. IMMUNOPATHOLOGIE DE LA SEP***

La SEP est une maladie auto-immune où le système immunitaire reconnaît les constituants de l'organisme comme étrangers à celui-ci. Ici le système immunitaire attaque la gaine de myéline, reconnue comme auto-antigène.

#### ***1.5.2.1. UN MODELE ANIMAL: L'ENCEPHALOMYELITE AUTO-IMMUNE EXPERIMENTALE (EAE)***

L'EAE est un modèle basé sur la stimulation du système immunitaire périphérique avec des protéines exogènes du SNC. Il s'agit de l'inoculation d'une émulsion de l'adjuvant de Freund de « protéine protéolipidique » (PLP), la protéine basique de la myéline (MBP), ou la myéline centrale purifiée « Glycoprotéine Oligodendrocytaire de la Myéline » (MOG) ou de cellules ganglionnaires activées *in vitro* à l'animal (souris, rat généralement) qui déclenche une réaction immunologique médiée par les cellules T et dirigée contre la myéline centrale (immunisation active) ou par l'injection à des animaux naïfs de lymphocytes T dérivés d'animaux EAE (immunisation passive). Les signes cliniques sont semblables à ceux de la SEP. (26) (32)

Après une période de latence de une à trois semaines, les animaux atteints d'EAE présentent une distribution hétérogène de lésions péri vasculaires au sein du SNC, ainsi qu'une importante quantité d'anticorps dans le parenchyme cérébral et le liquide céphalorachidien. Ces phénomènes biologiques se traduisent par des signes cliniques: une perte de poids, suivie de paralysie de la queue et du train postérieur, des troubles de l'équilibre voire une tétraplégie. En cas de survie, l'animal récupère et développe une immunité contre l'EAE.

Sur le plan histologique, les premières lésions correspondent à l'augmentation de la perméabilité de la BHE et le passage des protéines plasmatiques dans le SNC, à l'inflammation du parenchyme cérébral, à la destruction de la gaine de myéline et à la dégénérescence des neurones, des oligodendrocytes et des cellules gliales. Un processus cicatriciel et une remyélinisation partielle peuvent survenir. (33)

(34)

#### ***1.5.2.2. IMMUNOPATHOLOGIE CHEZ L'HOMME***

La SEP est caractérisée par une réaction inflammatoire dirigée contre une cible antigénique spécifique: la myéline du SNC et les oligodendrocytes.

Plusieurs mécanismes et acteurs interviennent dans la création de plaques de démyélinisation ainsi qu'aux troubles plus ou moins associés à la pathologie.

L'inflammation est le mécanisme primitif intervenant dans la sclérose en plaques, la dégénérescence axonale et neuronale observée est probablement secondaire à ce processus inflammatoire.

Les derniers travaux montrent qu'elle implique l'infiltration de cellules immunitaires. Plusieurs composantes se succèdent:

- Composante inflammatoire: avec activation des lymphocytes en périphérie suivie de leur transmigration à travers la barrière hémato-encéphalique. Ce passage permet la réactivation lymphocytaire. Une réaction immunitaire est développée dans le SNC impliquant les lymphocytes T, lymphocytes B, avec production de cytokines et d'anticorps.  
Cette inflammation touche spécifiquement les régions péri-ventriculaires, les nerfs optiques, le tronc cérébral, le cervelet et la substance blanche médullaire, ce qui explique la diversité des signes cliniques. (35)
- Atteinte tissulaire: avec atteinte de la myéline et une perte axonale. (36) (37)

#### Activations des cellules en périphérie

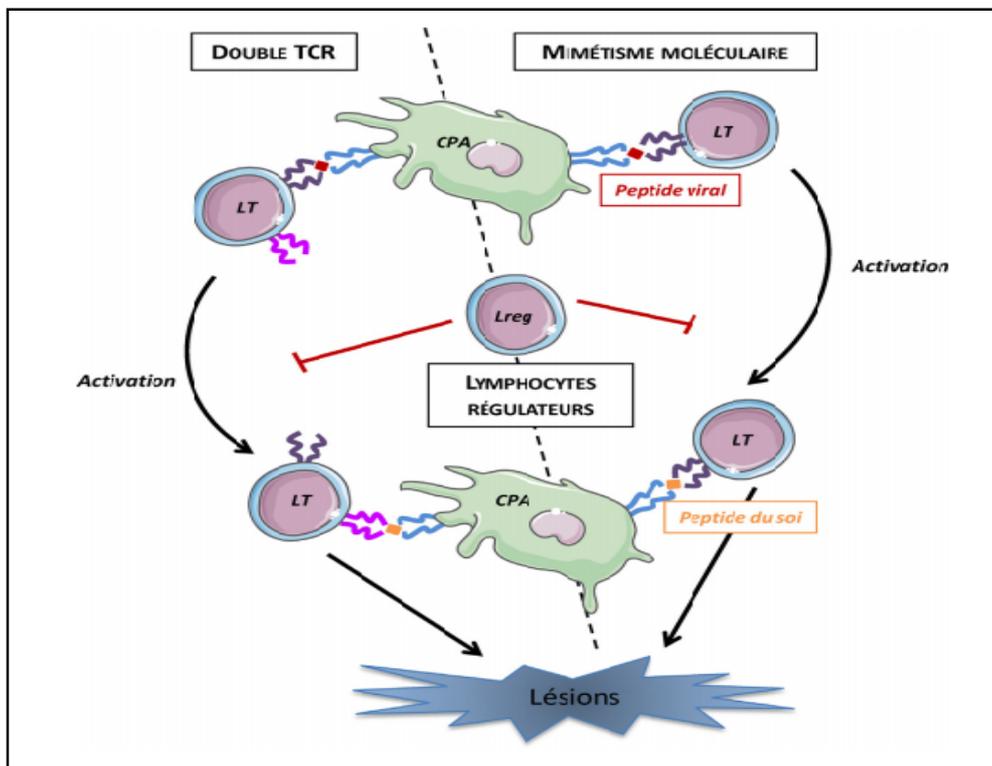
*Comment les cellules T auto-réactives des patients atteints de SEP deviennent activées dans la périphérie est encore une question de débat.*

Deux hypothèses concernant l'activation des cellules auto-réactives:

La première hypothèse est celle du mimétisme moléculaire ou « cross-réactivité » entre l'agent infectieux et des cellules du soi.

Les cellules immunitaires activées face à l'infection seront alors capables de reconnaître les antigènes du soi et de s'y attaquer. Les virus responsables sont l'EBV et l'HHV6.

L'autre hypothèse est celle des doubles TCR (T Cell Receptor). Selon cette dernière, un virus activerait des cellules immunitaires possédant 2 TCR: un dirigé contre le virus et l'autre contre un antigène du soi. (37) (38)



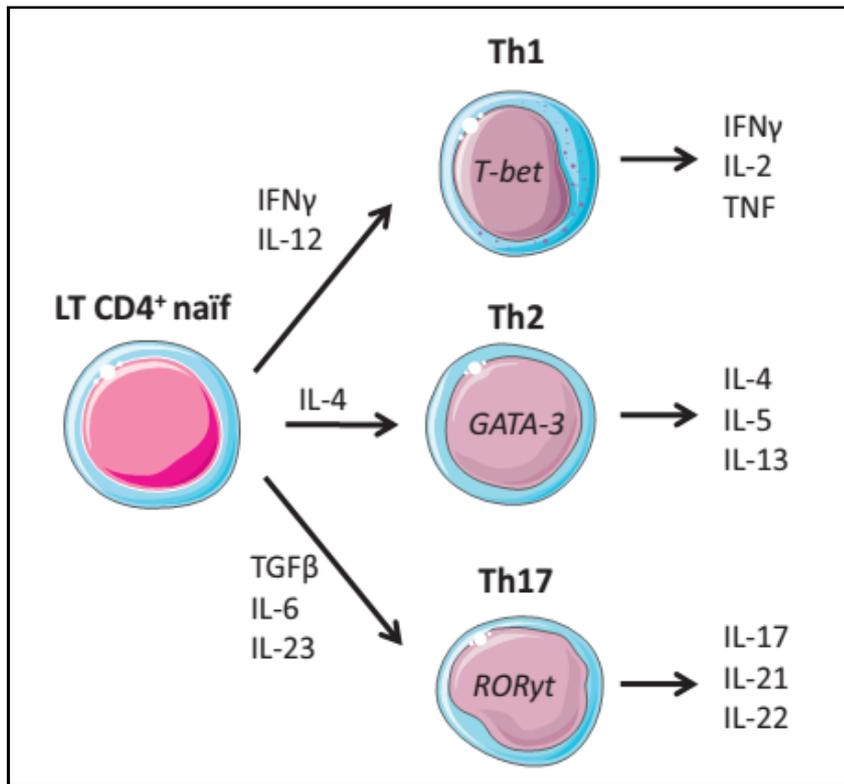
**Figure n°6:** Mécanismes d'activation des cellules auto-réactives. (37)

Les auto-antigènes responsables du développement de la SEP sont très divers: BPM, PLP,... composants de la myéline, et MOG...Il semblerait que les antigènes varient d'un sujet à l'autre, et chez un même sujet au cours du temps. (34)

Le SNC est un endroit immuno-privilegié. Lors des poussées de SEP, la BHE est fragilisée et partiellement détruite. Cette fragilisation facilite alors le passage des cellules immunitaires activées.

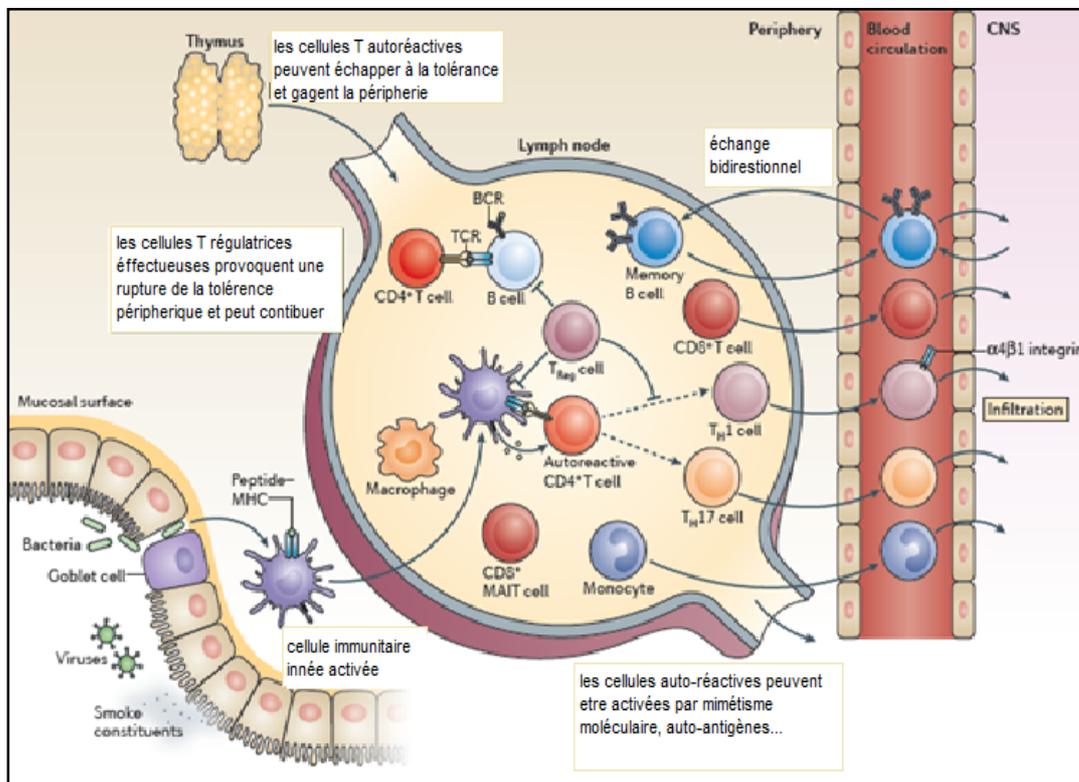
Dans les organes lymphoïdes secondaires, les molécules de CMH des cellules présentatrices d'antigènes interagissent avec les récepteurs TCR des LcT afin de leur présenter l'antigène, formant une synapse immunologique. Après cette reconnaissance, plusieurs signaux apparaissent, permettant ainsi l'activation des LcT.

Suite à cette activation, les LcT vont se différencier en (Th1, Th2 etTh17), et produiront eux-même différents types de cytokines.



**Figure n°7:** Les voies de différenciation des lymphocytes T (37)

L'activation des LcB repose sur la reconnaissance de l'Ag par le BCR. Une fois activées, ces cellules pourront traverser la BHE et atteindre le SNC.



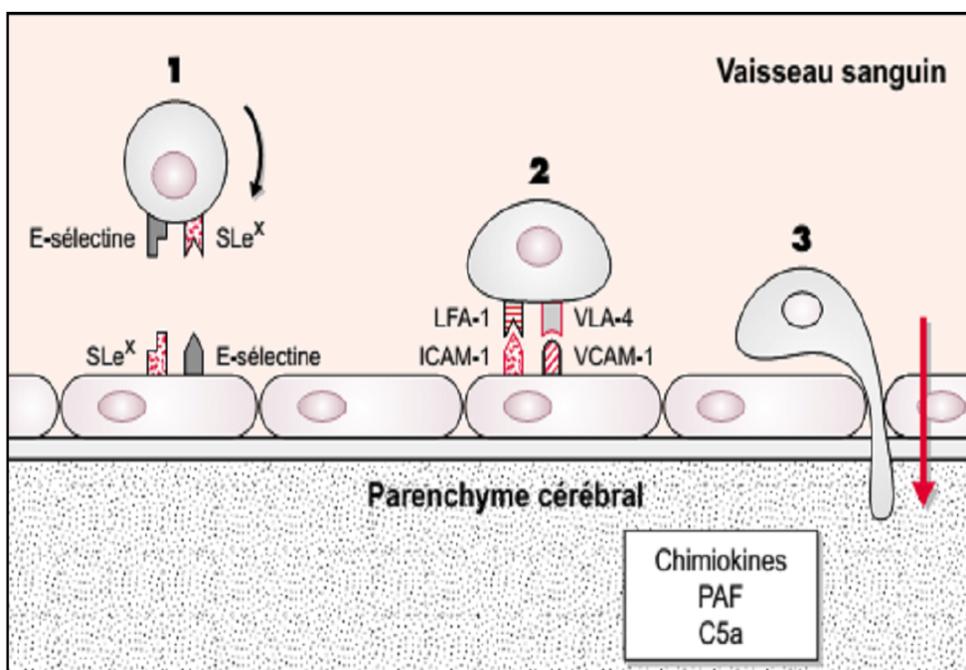
**Figure n°8 :** Activation des cellules immunitaires en périphérie (39)

### Rupture et passage de la BHE:

Le SNC est un organe immunoprivilégié. Lors des poussées de SEP, la BHE est fragilisée et partiellement détruite.

La migration des LcT à travers la BHE implique l'interaction des molécules d'adhésion présentes à la surface des lymphocytes et des cellules de l'endothélium vasculaire. Les LcT circulants sont ralentis sous l'action des sélectines, formant un lien faible avec les cellules endothéliales. Ce lien est renforcé par l'interaction des molécules d'adhérence intercellulaire (ICAM-1) et vasculaire (VCAM-1) avec les Ags associés aux LcT (LFA-1 et VLA-4) dont l'expression à la surface des cellules activées est augmentée.

Les LcT peuvent ainsi traverser l'endothélium et atteindre le parenchyme cérébral sous l'action de chimiokines. En fonction du type de chimiokines, tel ou tel type cellulaire sera recruté pour traverser la BHE.



**Figure n°9 :** Les étapes du passage à travers la BHE (40)

### Réactivation des cellules immunitaires

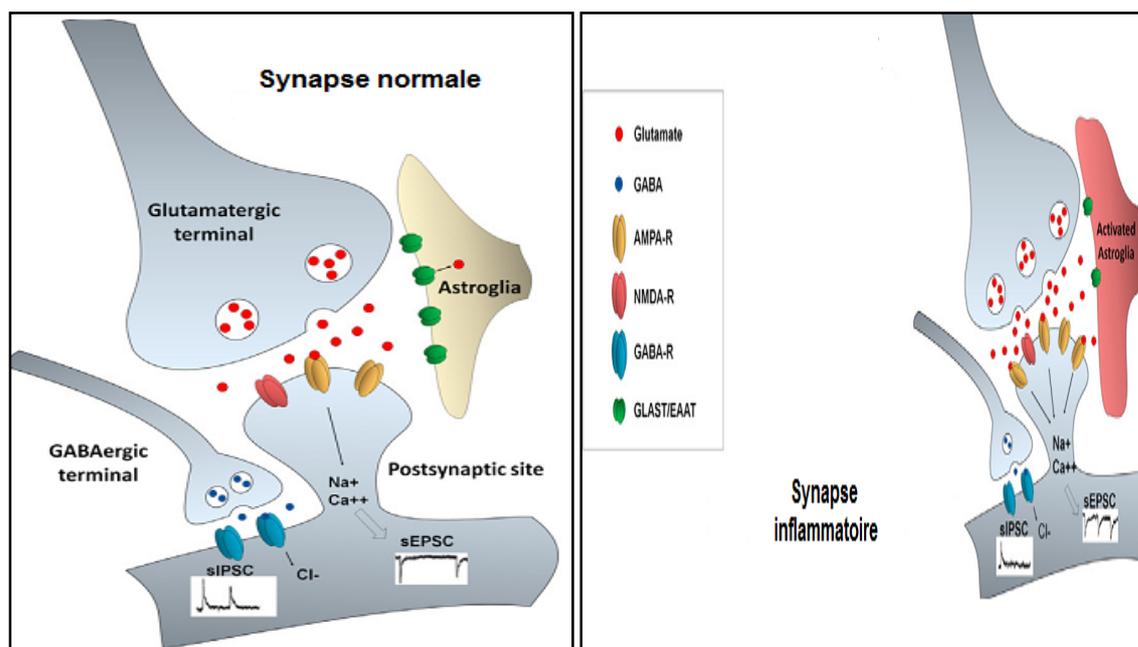
Une fois arrivées dans le SNC, les cellules sont de nouveau réactivées. Cette réactivation s'effectue suite à la présentation des auto-antigènes aux LcT qui libèrent des composants induisant la cascade inflammatoire.

Des cytokines et des chimiokines jouent un rôle important dans la diapason neuro-immune (interférence d'un premier signal avec un second), qui est impliquée à la fois

dans des dommages neuronaux associés à l'inflammation et dans le développement de la plasticité neuronale compensatoire.

La dysfonction synaptique entraînée par l'inflammation pourrait également être impliquée dans des symptômes cliniques spécifiques de la SEP. La fatigue fait partie de ces symptômes. Elle est associée à la présence de cytokines pro-inflammatoires spécifiques (IL6, TNF- $\alpha$ ) qui sont fortement corrélées avec la sévérité de la fatigue.

(41)



Synapse normale : l'équilibre normal entre la transmission excitatrice et la transmission inhibitrice est réglementée par la synthèse, libération et recapture des neurotransmetteurs.

Synapse inflammatoire : chez les patients atteints de SEP, les cytokines induisent une excitotoxicité avec une augmentation de la transmission glutamergique, la recapture du glutamate par les astroglies est modifiée

**Figure n°10:** Mécanismes sous-jacents aux modifications synaptiques dans la SEP

(41)

### Les acteurs majeurs de la maladie

#### *LcT CD4+ helper:*

La sous-population de LcT CD4+, Th1, a été la première impliquée dans la physiopathologie de la SEP. En effet, la présence de l'interféron  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) et l'interleukine 12 (IL12) dans les lésions du SNC et le LCR en témoigne. Cette dernière, est probablement directement impliquée dans la pathologie en induisant l'apoptose des oligodendrocytes humains.

Une autre sous-population, Th 17, est également impliquée et induit l'EAE chez l'animal. La quantité des LcT producteurs d'IL17 est plus importante chez les patients

par rapport aux témoins, ainsi que la quantité présente dans le LCR est plus importante en poussée qu'en rémission. L'IL 23 secrétée par les Th17 semble également avoir un rôle central.

D'autres cellules impliquées secrètent l'IL 17 et IFN $\gamma$ .

#### *LcT CD8+:*

Dotés de pouvoir cytotoxique, les LcT CD8+ sont responsables de lésions au sein du système nerveux central. Ils sont présents en grande proportion dans les lésions chroniques.

Des LcT CD8+ sont aussi retrouvés dans le LCR de patients atteints de SEP, suggérant un rôle dans la maladie. Ils sont capables d'interagir avec les neurones, astrocytes et oligodendrocytes exprimant le CMH-I. De plus, les LcT CD8+ des patients présentent le CD 161 et le CCR6 essentiels dans le passage de la BHE.

#### *Rôle de LcB:*

Leur présence dans les lésions actives témoigne leur implication dans la physiopathologie de la SEP.

En dehors de la production d'anticorps via la différenciation en plasmocytes, les LcB sont responsables de la présentation antigénique aux LcT, induisent une production de l'IFN  $\gamma$  par les LcT CD4+ en réponse à une stimulation par des antigènes de la myéline, et peuvent aussi produire des cytokines et des chémokines, modulant ainsi la réponse et le recrutement des LcT.

#### *Lymphocytes régulateurs:*

Les lymphocytes T régulateurs sont des LcT CD4+ issus du thymus, et caractérisés par la présence du CD25 et du facteur de transcription FoxP3. Ces cellules sont retrouvées dans le LCR des patients atteints de SEP mais pas dans les lésions. La raison de cette absence reste mal connue.

Les Lc B régulateurs secrétant l'IL 10 sont responsables de la rémission. Cette sous population cellulaire reste encore mal connue dans le développement de la SEP.

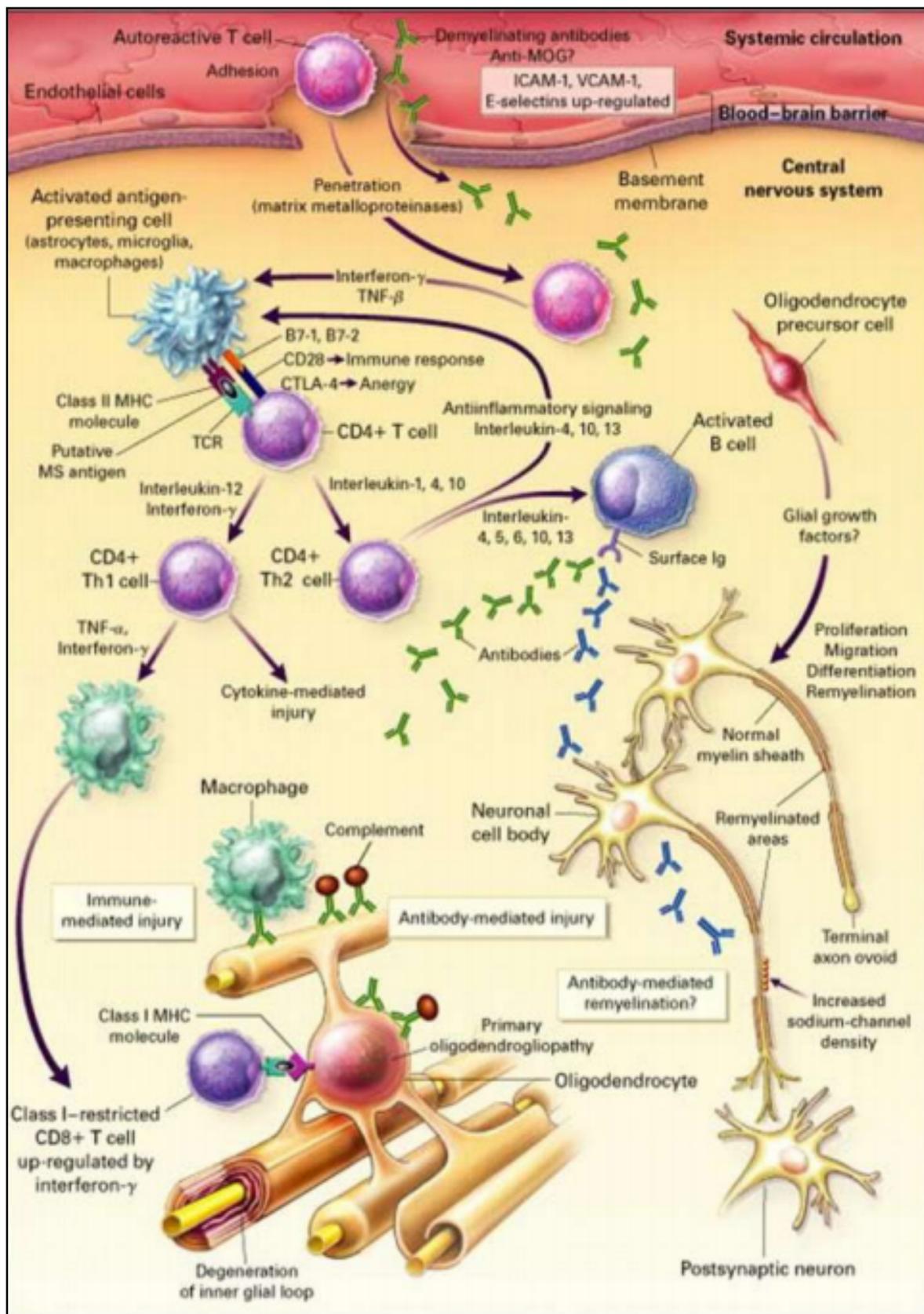
### *La remyélinisation spontanée:*

La SEP est une maladie inflammatoire démyélinisante. Cependant, cette inflammation peut avoir un effet bénéfique.

En effet, les LcT et LcB des patients atteints de SEP peuvent produire des facteurs neurotrophiques, tel que le BDNF "Brain-Derived Neurotrophic Factor". Ces facteurs permettent alors de réparer les lésions engendrées. Cette réparation se situe au bord des lésions démyélinisantes et aux alentours des axones non atteints afin de les protéger. (42)

Cette remyélinisation n'est pas parfaite et n'est pas la même chez tous les patients.

La myéline fabriquée est plus mince que la myéline d'origine et la distance internodale est plus courte (distance comprise entre deux noeuds de Ranvier). Néanmoins, elle est fonctionnelle. (43)



**Figure n°11:** Schéma récapitulatif des mécanismes immunopathologiques de la SEP (44)

## I.6. CLINIQUE

### I.6.1. LES DIFFERENTES FORMES DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

#### Définition de la poussée

Elle se définit comme l'apparition ou l'aggravation d'un nouveau symptôme de focalisation, d'une durée supérieure à 24 heures, en absence de fièvre ou de problèmes infectieux associés. Les signes s'installent en quelques heures à quelques jours et disparaissent en quelques jours à quelques semaines. La disparition des signes cliniques peut être totale ou partielle accompagnée de séquelles sans retour à l'état neurologique normal. (45) (46)

#### Sclérose en plaques recurente-rémittente (SEP-RR)

La SEP-RR est la forme la plus fréquente. Elle se caractérise par une évolution par poussée suivie d'une rémission plus ou moins complète.

Les séquelles sont dites liées à une poussée si elles persistent au delà de 6 mois après la survenue de cette poussée. (47) (12)

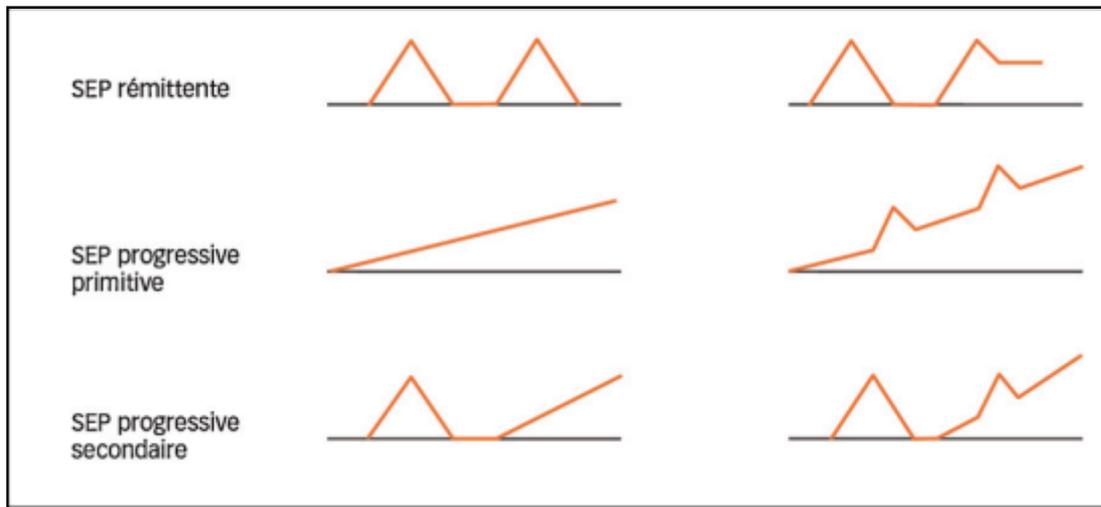
#### Sclérose en plaques secondairement progressive (SEP-SP)

Une grande majorité des patients atteints de la sclérose en plaques évoluent vers une forme secondairement progressive après 5 à 15 ans d'évolution de la pathologie. (47)

La progression est définie par une accumulation régulière du handicap sur plus de six mois, dont la cause n'est pas liée aux séquelles des poussées. (47)

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

La maladie évolue d'emblée de manière progressive, avec parfois des phases de stabilisation. A l'imagerie, une importante atrophie corticale est observée. (12)



**Figure n°12:** Les différents modes évolutifs de la SEP (48)

### I.6.2. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les symptômes de la maladie sont variables, et se traduisent généralement par des atteintes motrices, sensorielles, visuelles ou parfois cognitives. Il n'existe aucun signe spécifique de la sclérose en plaques.

Les premières manifestations de la maladie ne sont pas toujours faciles à reconnaître et peuvent disparaître rapidement. Elles peuvent être très gênantes ou à l'inverse, discrètes n'incitant pas le patient à consulter un médecin.

Les signes inauguraux de la pathologie peuvent être un signe révélateur ou l'association de plusieurs symptômes :

- Névrite optique rétrobulbaire (NORB)

Elle se caractérise par des douleurs lors du mouvement oculaire et une baisse d'acuité visuelle. La vision des couleurs est classiquement altérée. L'atteinte peut être uni ou bilatérale.

- Myélite aiguë

Elle est caractérisée par l'installation d'une paraparésie (paralysie légères des membres inférieurs) associés à des troubles sensitifs.

- Atteinte du tronc cérébral

Elle se traduit par des vertiges, des troubles oculomoteurs... (12)

**Tableau n° 3:** Fréquence d'apparition des signes cliniques de la SEP (48)

	<b>Phase initiale (%)</b>	<b>Phase d'état (%)</b>
Atteinte pyramidale	20	80 à 90
Atteinte cérébelleuse	10	70
Atteinte sensitive	20	70
Troubles visuels	20 à 25	50
Dysarthrie		40 à 50
Troubles cognitifs		40 à 70
Problèmes de mémoire		40 à 70
Troubles urinaires	2 à 34 <sup>a</sup>	50 à 80
Troubles du transit		50
Troubles sexuels		26 à 75
Fatigue		50 à 75

<sup>a</sup> Les troubles urinaires peuvent être inauguraux dans 2% à 34% des cas survenant parfois de façon isolée.

### *Atteinte pyramidale*

L'atteinte pyramidale concerne les troubles de la commande motrice et les troubles de tonus à type de spasticité. L'atteinte est constante dans les formes évoluées progressives ou rémittente avec séquelles. (48)

Au cours de la SEP progressive, la constitution d'un déficit paraparétique est très fréquente : le patient ressentant une faiblesse des membres inférieurs qui évolue généralement vers une paraplégie spasmodique ou vers une tétraparésie.

Les signes pyramidaux peuvent être plus variés au cours des formes rémittentes, allant parfois à l'hyperréflexie, la spasticité, troubles respiratoires... (12)

### *Atteinte cérébelleuse*

Elle correspond à une atteinte du cervelet. Elle associe ou non le syndrome cinétique et statique avec hypotonie et des troubles de l'exécution des mouvements : dysmétrie (le patient atteint difficilement son nez lors de l'épreuve index-nez), des tremblements d'attitude. Le patient peut être maladroit avec des difficultés à l'habillage et à l'écriture. (12) (48)

### *Atteinte sensitive*

Les atteintes sensibles sont généralement subjectives. Elles sont du type picotements, fourmillements, engourdissements, impression d'eau qui coule sur la peau... symptômes regroupés sous le nom de paresthésies. Le patient peut évoquer des douleurs lombaires, neuropathiques voire des douleurs de type décharges électriques dans la colonne vertébrale et les jambes lors de la flexion de la nuque, il s'agit du syndrome de Lhermitte.

Le patient peut également avoir une perte de sensibilité discriminante (perte de sensibilité au toucher), voir une hypopallesthésie (perte de sensibilité profonde). (12) (48)

### *Atteinte du tronc cérébral*

L'atteinte du tronc cérébral peut se manifester par : une anosmie (perte de l'odorat), agnosie (absence du sens du goût), des problèmes de fausses routes alimentaires, surdité souvent unilatérale, paralysie faciale ou d'une névralgie de trijumeau.

L'atteinte vestibulaire se traduit par des vertiges, des vomissements lors des changements de positions.

L'atteinte oculaire se manifeste par une névrite optique rétrobulbaire, atteinte infraclinique du nerf optique qui sont souvent fréquents en phase initiale. (48) (12)

### *Troubles cognitifs*

40 à 60% des patients atteints de SEP présentent des troubles cognitifs. Ces troubles relèvent principalement d'une atteinte sous-corticale. Les principales perturbations cognitives décrites concernent l'attention, la mémoire de travail, la mémoire verbale et visuospatiale, les fonctions de l'exécution et la vitesse de traitement de l'information.

Ces troubles peuvent être difficiles à vivre par le patient car ils présentent un fort retentissement social et une partie intégrante du handicap lié à la pathologie.

L'atteinte cognitive est plus marquée dans les formes progressives. (12) (48) (49)

### *Troubles psychiatriques*

La dépression est le trouble psychiatrique le plus fréquent chez les patients atteints de SEP (30- 60%). Elle est fréquemment rencontrée lors d'une poussée. Sévère, elle accentue les troubles cognitifs. (49)

Les patients atteints de SEP peuvent également souffrir de troubles de l'humeur, euphorie, une irritabilité, de la colère... Le taux de suicide est plus élevé chez la population atteinte que dans la population générale. (12) (48)

L'épilepsie au cours de la SEP est rare et survient après quelques années d'évolution de la pathologie. Elle est exceptionnellement décrite comme signe inaugural de la maladie. Elle est focale et symptomatique. (50)

### *Troubles vésico-sphinctériens et sexuels* (51) (12) (48)

Les troubles vésico-sphinctériens sont très fréquents chez les patients atteints de SEP (10 à 90% de la population atteinte). Les atteintes sont diverses : l'hyperactivité vésicale accompagnée de l'urgenterie (besoin urgent d'uriner), de pollakiurie (fréquence anormalement élevée de miction, de faible volume) associée parfois à l'incontinence urinaire.

Le patient peut également présenter un résidu post-mictionnel, responsable d'une possible augmentation du risque de survenue d'infections urinaires, qui sont très fréquentes chez les patients atteints de SEP.

Sur le plan digestif, de rares cas d'incontinence rectale ont été décrits. La majorité des patients signale une constipation.

La prévalence des troubles sexuels fluctue entre 30 et 87% chez les patients atteints de SEP. Chez l'homme, les symptômes les plus rencontrés sont des problèmes d'érection ainsi qu'une baisse de la libido. Chez la femme, les problèmes les plus rencontrés sont une dyspareunie (douleur lors des rapports sexuels), en plus d'une baisse de la libido.

### *Fatigue* (52) (12) (53)

La fatigue est un symptôme fréquent et invalidant dans la SEP. Elle présente une composante physique et une composante psychique, et peut être aiguë (apparue depuis moins de six semaines) ou chronique (présente pendant plus de 50% du

temps pendant plus de six semaines). Ses causes sont multiples, incluant la perte axonale, le déficit moteur, les poussées, la dépression ainsi qu'aux troubles du sommeil. Cette fatigue n'est pas la même que celle ressentie par un individu sain du fait de sa sévérité et son retentissement sur la qualité de vie des patients.

L'éducation thérapeutique orientée sur la fatigue permet d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de SEP.

### *Phénomène d'Uhthoff*

Le phénomène d'Uhthoff correspond à une vision floue, transitoire, déclenchée par une augmentation de la température ou un effort physique.

Le bloc de conduction transitoire a été proposé comme principal mécanisme physiopathologique sous-jacent. L'exposition au froid peut améliorer certains patients. (12)

### I.6.3. EVOLUTION

L'évolution de la pathologie peut être évaluée par l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) de Kurtze.

Bien que cette échelle soit critiquée, elle reste utilisée par la plupart des neurologues pour juger l'évolution des patients.

L'examen neurologique est divisé en huit systèmes ou paramètres fonctionnels (SF) :

Quatre fonctions majeures : (54) (annexe 1)

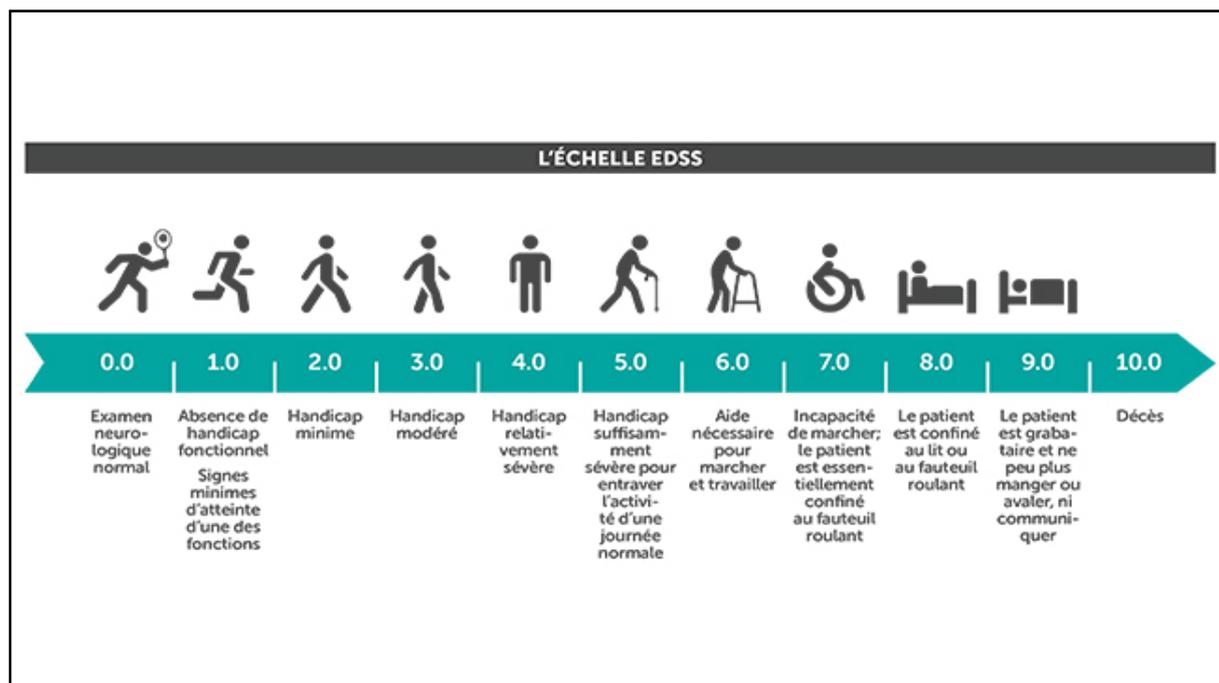
- ✓ Fonction pyramidale
- ✓ Fonction cérébelleuse
- ✓ Atteinte sensitive
- ✓ Atteinte du tronc cérébral

Et quatre mineures :

- ✓ Atteinte urinaire et digestive
- ✓ Atteinte mentale
- ✓ Atteinte visuelle
- ✓ Autres atteintes

Lors de chaque visite, selon les résultats de l'examen neurologique et de l'interrogatoire, un score allant de 0 à 6 ou 7 sera donné à chaque SF. Le score EDSS global tient compte à la fois du nombre des fonctions atteintes et du degré de sévérité du handicap. Il se mesure sur une échelle de 0 à 10 et progresse d'un demi-point. (annexe 2)

Ce score est calculé pour savoir le type de SEP qui affecte le patient et permet la reconnaissance du handicap. (55)



**Figure n°13:** Echelle EDSS : échelle de notation du handicap (*EDSS : Expanded Disability Status Scale*) (56)

Pour un score allant de 0 à 3, le patient est ambulateur, le score EDSS est défini par l'examen neurologique.

Pour un score allant de 4 à 7, le patient présente un déficit à la marche, celui-ci affecte le calcul du score EDSS.

Enfin, pour les scores allant de 7,5 à 10, la marche devient impossible. En plus de la marche, le déficit des membres supérieurs est pris en compte dans le calcul du score EDSS. (57)

Concernant le handicap, en moyenne après 10 ans d'évolution de la maladie, les patients vont présenter des troubles à la marche. Une aide unilatérale sera nécessaire après 15 à 20 ans d'évolution. (54)

#### *Les autres échelles d'évaluation (58)*

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

Concernant la fatigue, le MFIS « Modified Fatigue Impact Scale », auto-questionnaire évaluant le retentissement de la fatigue, sur le plan physique, cognitif et psychologique peut être utilisé.

Les troubles cognitifs peuvent être évalués par MACFIMS « Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis ». Il s'agit d'une batterie de tests évaluant le langage, les capacités d'apprentissage, la mémoire de travail...

Les troubles émotionnels peuvent être évalués par différents outils dont le DMS IV « Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorder ».

La marche peut également être évaluée grâce à T25FW « Timed 25-Foot Walk ». L'analyse tridimensionnelle de la marche permet une évaluation quantitative des mouvements, force, et contractions des muscles impliqués dans la marche.

Les techniques de volumétrie cérébrale et la quantification lésionnelle font l'objet de suivi clinique des patients atteints de SEP. (45)

#### I.7. DIAGNOSTIC

Poser le diagnostic de SEP n'est pas une chose facile. Tout d'abord, le diagnostic de SEP n'est posé qu'après la deuxième poussée. Lors d'une première poussée, on parle de syndrome clinique isolé (CIS). La SEP se distingue du CIS par la dissémination dans le temps et dans l'espace des lésions inflammatoires démyélinisantes du SNC. Environ 60% des patients ayant un CIS présenteront dans les 10 ans qui suivent une SEP.

Le diagnostic est parfois confirmé dès la première poussée lorsque la localisation des atteintes est typique de la maladie (périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle, spinale). (59)

Un faisceau d'arguments est nécessaire pour pouvoir affirmer qu'un patient est atteint d'une SEP, aucun des arguments pris isolément n'est suffisant.

L'IRM prend une place croissante dans le diagnostic comme dans les prises de décision thérapeutique.

L'IRM nucléaire conventionnelle « Imagerie par Résonance Magnétique » (12) (60) (61)

L'IRM n'est pas un examen spécifique de la SEP. Cependant, elle est nécessaire à son diagnostic.

Il s'agit d'une technique d'imagerie médicale avec une résolution en contraste élevée permettant une étude précise des organes. Cet examen va mettre en évidence la dissémination spatiale des lésions par détection de lésions, symptomatique ou non, dans des zones caractéristiques de la pathologie ainsi qu'une dissémination temporelle en différenciant les anciennes lésions des jeunes actives grâce à un produit de contraste : le gadolinium. (12)

Si le résultat de l'IRM encéphalique est équivoque par rapport au diagnostic de la SEP, une IRM médullaire peut être pratiquée.

### Différents types de lésions

#### *Hypersignaux en T2/FLAIR*

Des lésions de la substance blanche apparaissent sous forme d'hypersignaux sur les séquences pondérées en T2 (le LCR apparaît blanc lors de ces séquences), ou en FLAIR « *Fluid Attenuation Inversion Recovery* » qui est une séquence T2 avec inversion du signal du LCR qui apparaît en hyposignal, permettant une meilleure différenciation avec les lésions.

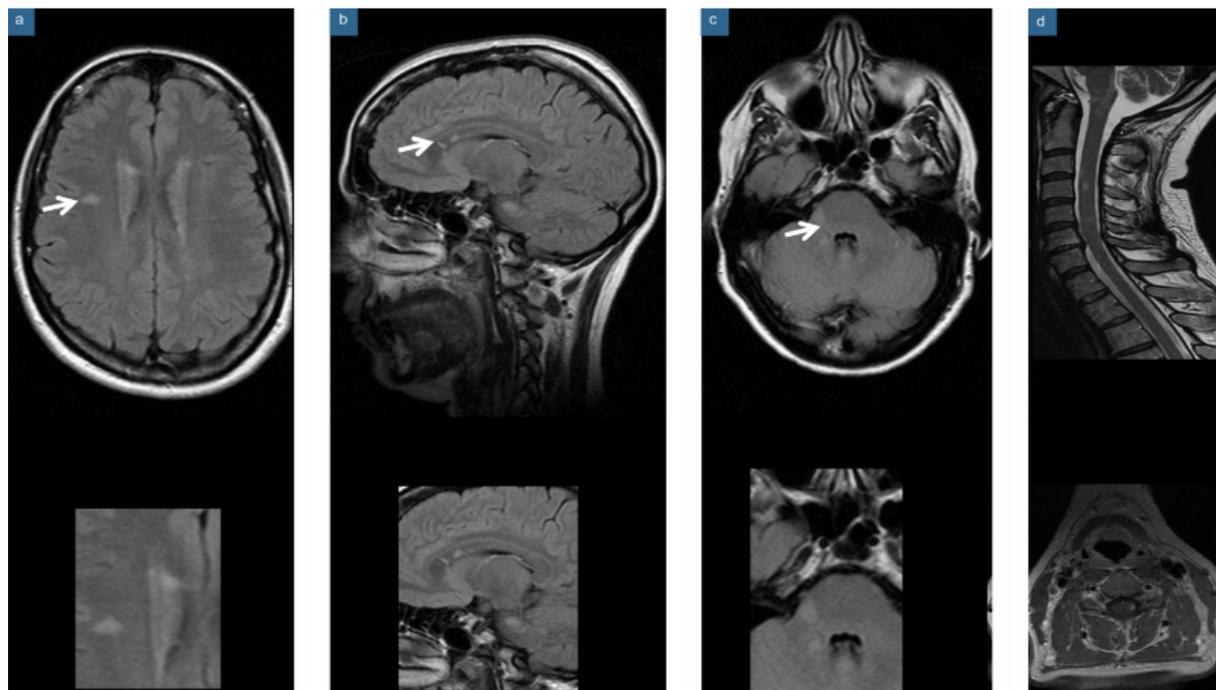
#### *Hyposignaux en T1*

Les lésions apparaissent sous forme de trous noirs correspondant à une perte axonale permanente. Elles sont généralement ovoïdes, de plus de 5 mm habituellement, localisées majoritairement dans la substance blanche périventriculaire (touche le ventricule), juxta-corticale (touche le cortex), sous-tentorielle (dans le cervelet ou le tronc cérébral) ou médullaire. (62)

*La prise de contraste:*

L'IRM peut être pratiquée avec l'injection d'un produit de contraste : le gadolinium et sera visualisé en séquence T1.

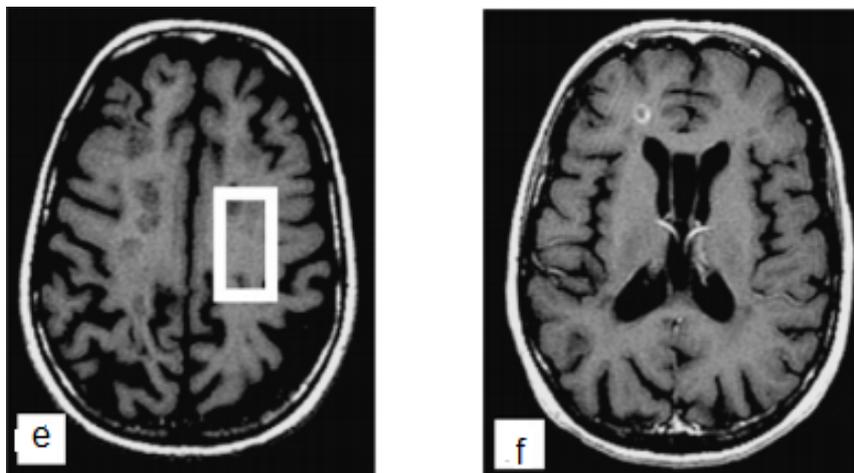
Le gadolinium est un produit de contraste qui ne passe pas la BHE. Il permet la visualisation de plaques actives, datant de moins de trois mois, alors que les anciennes lésions ne prennent pas de contraste.



a: lésion perpendiculaire à l'axe des ventricules, b: lésion calleuse, c: lésion du pédicule cérébelleux moyen droit, d: myélite cervicale

a-c: séquence FLAIR, d: T2

**Figure n°14:** Images par résonance magnétique de patients atteints de SEP (45)



e: T1, f: T1-gadolinium

**Figure n°15 :** Images par résonance magnétique de patients atteints de SEP en T1 et T1-gadolinium (61)

Des critères IRM ont été proposés en 2010 pour faciliter le diagnostic de la SEP et incluent une dissémination spatiale et temporelle de la maladie.

*Dissémination spatiale:* définie par la présence d'au moins 2 lésions dans 2 sites différents parmi 4 : juxta-cortical, périventriculaire, infratentorial et médullaire.

*Dissémination temporelle:* repose sur l'apparition d'une nouvelle lésion active sur une IRM réalisée à distance de la première, ou la mise en évidence d'une lésion réhaussée par le gadolinium sur une IRM initiale, et qui n'explique pas les symptômes cliniques.

### Spectro-IRM

La spectroscopie par résonance magnétique repose sur la mesure du signal provenant des protons cotenus dans les molécules organiques situées dans différents tissus : la créatine, la choline...

Une élévation de la choline, du lactate est associée à l'inflammation active et à la démyélinisation, alors qu'une diminution de N-acétylaspartate témoigne d'une souffrance axonale.

Ces marqueurs sont plus précoces que les hypersignaux T2 de plusieurs semaines à plusieurs mois. (61)

### IRM par transfert d'aimantation (61)

Technique qui repose sur la mesure des interactions entre les protons libres (eau, graisse) et les protons liés aux macromolécules. Un ratio est calculé pour quantifier ces échanges.

Ce ratio est proportionnel au degré de démyélinisation et au nombre d'axones résiduels.

Pour la forme secondairement progressive, la mesure de l'atrophie de la matière grise représente une piste sérieuse dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de cette forme. (63)

### Analyse du LCR

Permet de mettre en évidence l'inflammation au niveau du système nerveux central par ponction lombaire par la présence de bandes oligoclonales en immunofixation ou en iso-électrofocalisation.

Cet examen n'est également pas spécifique de la SEP, mais fait partie du faisceau d'arguments pour son diagnostic.

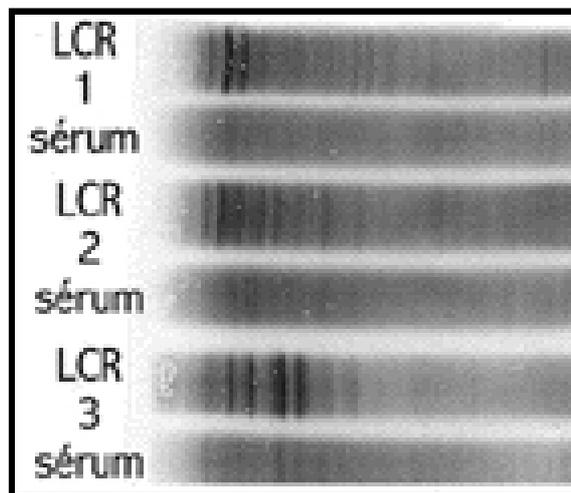
L'examen du LCR montre :

Une protéinorachie supérieure à 1g/L (N : 0,2-0,4 g/L)

Une cytorachie composée surtout de lymphocytes et de plasmocytes supérieure à 4 éléments/mm<sup>3</sup> et reste inférieure à 50 éléments/mm<sup>3</sup>. (N : 0-2 éléments/mm<sup>3</sup>).

Index IgG supérieur à 0,7 (témoigne d'une synthèse intrathécale).

L'examen du LCR n'est pas systématique si les critères diagnostiques sont remplis. Cependant, il aide à éliminer des diagnostics différentiels. (62) (64)



**Figure n°16:** Mise en évidence de bandes oligoclonales IgG par focalisation isoélectrique sur le LCR de patients atteints de SEP (65)

### Les potentiels évoqués visuels

Les potentiels évoqués visuels correspondent à une modification de l'activité électrique du système nerveux, en réponse d'une stimulation visuelle. Son but est de confirmer le diagnostic de NORB.

Ils n'apparaissent plus aux critères nécessaires au diagnostic (McDonald 2010). Ils ne sont réalisés que lorsque le diagnostic par IRM et LCR ne sont pas concluants ou lors de la présence d'un doute sur l'organicité des troubles. (64)

### Critères diagnostiques

En 2001, McDonald a conçu un récapitulatif des critères nécessaires pour affirmer le diagnostic de SEP. Ces critères ont été révisés en 2005 puis en 2010. Ils permettent un diagnostic précoce de cette pathologie.

Ces critères sont basés sur la clinique et les examens décrits précédemment.

**Tableau n°4** : Critères diagnostiques de la SEP selon McDonald 2010 (62)

Tableau clinique	Données supplémentaires nécessaires au diagnostic
≥ 2 poussées ; preuve clinique objective de ≥ 2 lésions ou preuve clinique objective d'une lésion avec une histoire clinique raisonnablement évocatrice d'une poussée antérieure	Aucune Il est cependant souhaitable que tout diagnostic de SEP soit fait avec des données d'imagerie Si l'imagerie et les autres tests (LCR par exemple) sont négatifs, le diagnostic de SEP ne doit être retenu qu'avec une extrême précaution, et des diagnostics alternatifs doivent être envisagés
≥ 2 poussées ; preuve clinique objective d'1 lésion	Dissémination dans l'espace ≥ 1 lésion(s) T2 dans des régions caractéristiques de la SEP (périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle ou moelle épinière) ou attendre une nouvelle poussée impliquant une localisation différente du système nerveux central
1 poussée ; preuve clinique objective de ≥ 2 lésions	Dissémination dans le temps Présence simultanée de lésions asymptomatiques rehaussées par le gadolinium et de lésions non rehaussées, à n'importe quel moment ou une nouvelle lésion T2 et/ou rehaussée par le gadolinium sur une IRM de suivi, quel que soit son délai par rapport à une IRM de référence ou attendre une nouvelle poussée clinique
1 poussée ; preuve clinique objective d'1 lésion	Dissémination dans l'espace ≥ 1 lésion(s) T2 dans des régions caractéristiques de la SEP (périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle ou moelle épinière) ou attendre une nouvelle poussée impliquant une localisation différente du système nerveux central ET dissémination dans le temps Présence simultanée de lésions asymptomatiques rehaussées par le gadolinium et de lésions non rehaussées, à n'importe quel moment ou une nouvelle lésion T2 et/ou rehaussée par le gadolinium sur une IRM de suivi, quel que soit son délai par rapport à une IRM de référence ou attendre une nouvelle poussée clinique
Aggravation neurologique insidieuse (progression) suggestive de SEP	1 année de progression de la maladie Plus 2 des 3 critères suivants : 1. dissémination dans l'espace cérébral ≥ 1 lésion(s) T2 dans des régions caractéristiques de la SEP (périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle) 2. dissémination dans l'espace médullaire ≥ 2 lésions T2 dans la moelle épinière 3. LCR positif bandes oligoclonales et/ou augmentation de l'index d'IgG

### Propositions de nouveaux critères MAGNIMS 2016

Les principales modifications sont :

- L'inclusion des lésions symptomatiques.
- L'absence de distinction entre lésions corticale/juxta-corticale.
- Au moins 3 lésions périventriculaires.
- Une atteinte du nerf optique.

Ces propositions sont encore à améliorer car elles ne tiennent pas compte de certaines lésions évocatrices de SEP : les lésions du pédoncule cérébelleux moyen et le caractère partiel de la myélite. (45)

## II. STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La SEP est une maladie dégénérative du système nerveux central. Elle est caractérisée par la destruction de la gaine de myéline protégeant les nerfs. Depuis l'apparition des premiers immunomodulateurs injectables, l'arsenal thérapeutique dans la SEP ne cesse de s'enrichir, notamment par l'apparition de nouvelles molécules administrées par voie orale. Dans ce chapitre, seuls sont traités le traitement des poussées et les traitements de fond. Les traitements symptomatiques ne sont pas abordés.

### II.1. TRAITEMENT DES POUSSEES

Les symptômes observés lors des poussées sont dus à un phénomène inflammatoire aigu et ne nécessitent généralement pas de traitement. Un traitement par corticoïde est possible si la poussée est longue, invalidante. Celui-ci permet d'écourter la durée de la poussée et par conséquent une récupération plus rapide et une diminution de la durée du handicap lié à la poussée.

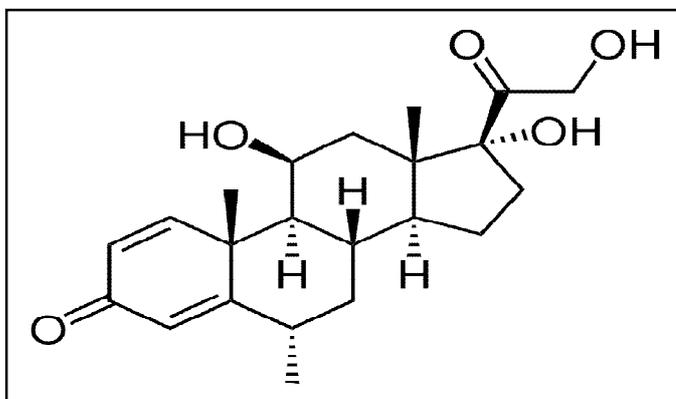
#### II.1.1. GLUCOCORTICOÏDES

##### Mécanisme d'action

L'effet des glucocorticoïdes sur les fonctions immunes s'exerce par inhibition ou un accroissement de la transcription des gènes sélectionnés en agissant par l'intermédiaire du récepteur des glucocorticoïdes qui est intracellulaire. (66)

##### II.1.1.1. La méthylprednisolone

Structure chimique de la méthylprednisolone (67)



La méthylprednisolone est un glucocorticoïde utilisé dans les maladies inflammatoires et dans les pathologies hématologiques. C'est la substance active du MEDROL® et du SOLUMEDROL®.

#### Efficacité et études

Lors de la survenue d'une poussée, le traitement classique, jusqu'en 2015, reposait sur l'administration de 1g de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 jours ou parfois 5 jours selon les recommandations de la conférence de consensus française de 2001. Cependant, cette pratique basée sur des études menées entre 1970 et 2000 souffrait de plusieurs limites méthodologiques: absence de randomisation et de bras placebo. En plus, les schémas thérapeutiques étaient très variés. (68)

L'organisation du traitement de corticoïdes par voie intraveineuse nécessite une hospitalisation des patients, mais l'aire des réseaux SEP a permis de développer à partir de 2005 la mise en place des perfusions à domicile faisant appel aux réseaux infirmiers ou à des prestataires de service. (68)

Il a été montré que la prednisone n'avait aucun impact sur la récupération des poussées et avait tendance à favoriser les récurrences. En revanche, deux autres études ont montré que la méthylprednisolone orale à forte dose entraînait une accélération de la récupération des poussées. Dans une revue Cochrane publiée en 2012, les auteurs ont repéré cinq études répondant aux critères de randomisation et comparant l'efficacité de la méthylprednisolone par voie orale et intraveineuse, dans l'indication d'une poussée de la SEP, ayant débuté depuis moins de 30 jours et l'évaluation dans les 6 semaines qui suivent l'inclusion. Les résultats ont montré l'absence de différence significative entre les deux voies d'administration sur les critères cliniques, IRM et sur les critères pharmacodynamiques. Cependant, les auteurs ont conclu à la nécessité d'une étude avec une puissance satisfaisante pour confirmer les résultats. (68)

**Tableau n°5:** Cinq essais randomisés inclus dans la revue Cochrane (68)

	Groupe MP IV	Groupe MP per os	Design
Alam et al., 1993 Royaume-Uni	n = 20 500 mg/j pdt 5 j + placebo PO pdt 5 j	n = 15 500 mg/j pdt 5 j + placebo IV/j pdt 5 j	Poussée de < 28 jours EDSS à j0, j5 et j28 Double insu
Martinelli et al., 2008 Italie	n = 20 1 gr/j pdt 5 j	n = 20 1 gr/j pdt 5 j	Poussée de < 14 jours IRM + EDSS à j0, j28 simple insu
Ramo-tello et al., 2011 Espagne	n = 24 1 gr/j pdt 3 j + placebo PO pdt 3 j	n = 24 1,250 gr/j pdt 3 j + placebo IV pdt 3 j	Poussée de < 15 jours EDSS à j0, j8, j28, 3 M et 6 M IRM à j0, j8, j28 Double insu
Barnes et al., 1997 Royaume-Uni	n = 38 1 gr/j pdt 5 j + placebo PO 3 semaines (total = 5000 mg)	n = 42 48 mg/j pdt 7 j puis 24 mg/j pdt 7 j puis 12 mg/j pdt 7 j + placebo IV pdt 5 j (total = 588 mg)	Poussée de < 28 jours Évaluation clinique à j0, j7, j28 ; M3 Double insu
Marrow et al., 2004 Alberta	n = 8 MP 1 gr sur 1 h	n = 8 Prednisone 1,250 gr en 1 prise	Tolérance gastrique dans les 48 h Évaluation pharmacodynamique en aveugle

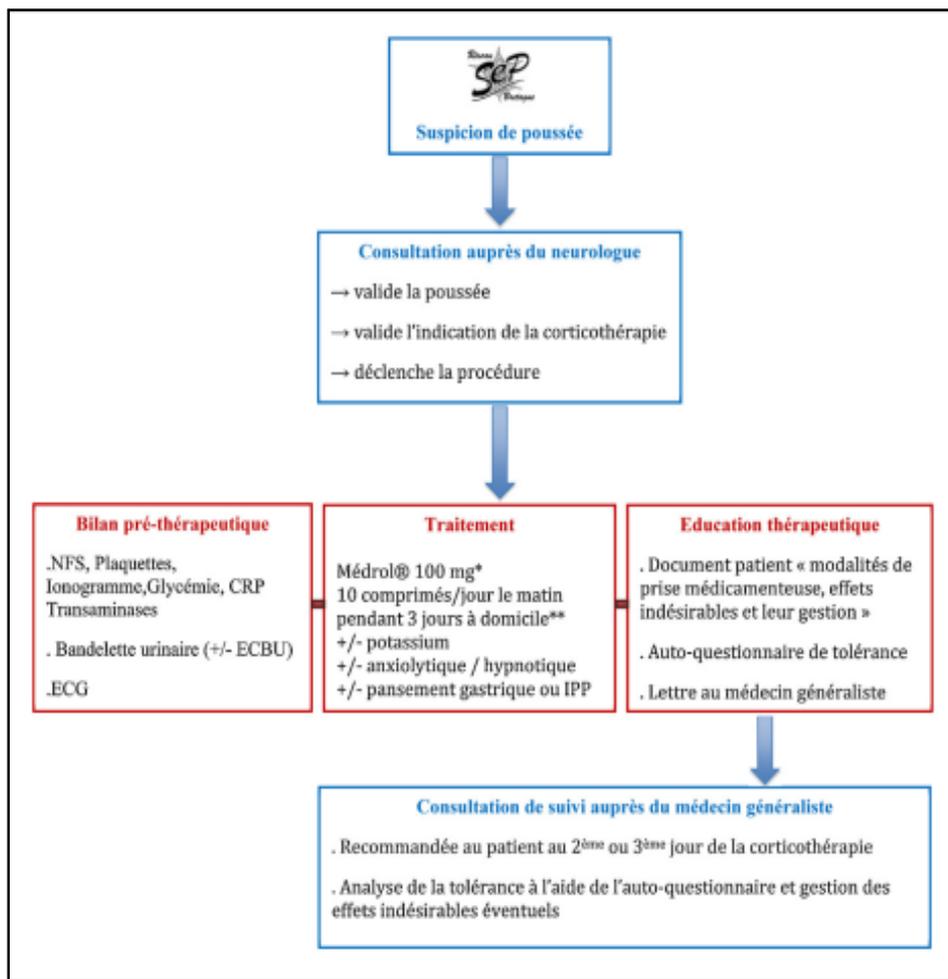
MP : méthylprednisolone ; Plc : placebo ; IV : intraveineux ; PO : per os.

COPOUSEP est une étude française multicentrique, randomisée, contrôlée en double insu, initiée par le réseau SEP-Bretagne et publiée en juin 2015. Elle inclut 200 patients souffrant de SEP rémittente entre janvier 2008 et juin 2013 suivis pendant 6 mois. Tous les patients recevaient une perfusion et absorbaient 10 gélules en début de perfusion. Les résultats de cette étude sont les suivants:

- L'administration de 1000 mg de méthylprednisolone pendant 3 jours par voie orale n'était pas inférieure en termes de récupération clinique et de tolérance à leurs administrations par voie intraveineuse [76,6% du groupe oral versus 75,6% du groupe IV étaient améliorés d'au moins 1 point EDSS et 70% du groupe oral versus 72% du groupe IV ne présentaient pas de nouvelle poussée (jusqu'à 6 mois de suivi)].
- 80,5% des patients traités par voie orale versus 80% du groupe des patients IV ont atteint le critère majeur de l'étude (amélioration d'au moins 1 point sur le système fonctionnel le plus touché).
- La voie d'administration est moins invasive et plus confortable pour le patient,
- Accès rapide au traitement,
- Economie significative en terme coût de traitement,
- La tolérance était presque similaire entre les deux groupes, sauf pour l'insomnie qui était plus fréquente chez les patients traités par voie orale et probablement liée à une biodisponibilité plus longue.

En France, le MEDROL® 100mg est disponible en officine, sur prescription hospitalière pour traiter les œdèmes cérébraux et la maladie de Horton. Pour traiter les poussées de SEP, les patients absorbent 10 comprimés chaque matin pendant 3 jours après avoir réalisé le bilan pré-thérapeutique habituel et être validé par le neurologue. Le traitement peut être pris en ambulatoire sauf dans le cas où la poussée est invalidante.

En cas de symptômes rendant la voie orale impossible (vomissement, douleurs gastriques,..) la voie IV est souhaitable. (68)



**Figure n°17:** Parcours de soin d'un patient en poussée dans le réseau SEP-Bretagne (68)

Un essai clinique de phase IV, multicentrique, randomisé à double issu, réalisé en Espagne en 2016 avait pour but d'évaluer l'impact clinique et radiologique de la méthyprednisolone à 625 mg pendant 3 jours versus 1250 mg pendant 3 jours aussi par voie orale chez les patients atteints de SEP.

Cette étude a montré que:

- La dose de 625 mg/j pendant 3 jours est aussi efficace que la dose de 1250mg/j pendant 3 jours (vérification clinique et radiologique grâce à l'IRM avec et sans contraste),
- Cette dose présente moins d'effets indésirables pour le patient,
- Constitue une procédure moins couteuse pour le système de soins. (69)

#### Contre indications et effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont:

- Bouffées de chaleur, insomnie,
- Infections urinaires,
- Gastralgies,
- Hyperglycémie,
- Des modifications de l'humeur sont possibles, surtout euphorie voire état maniaque. (66)

**Tableau n°6:** Effets indésirables rapportés par les patients traités et pparaissant dans les 24 heures suivant la prise de la MP et jusqu'à j 28 : (68)

	Groupe MP oral n=100	Groupe MP IV n=99
Patients ayant rapporté au moins 1 EI	97 (97%)	97 (97%)
Gout métallique	75 (75%)	80 (81%)
Bouffées de chaleur	63 (63%)	58 (59%)
Céphalées	72 (72%)	63 (64%)
Insomnie	77 (77%)	63 (64%)
Agitation	42 (42%)	29(29%)
Anxiété	39 (39%)	37 (37%)
Euphorie	8 (8%)	11(11%)
Douleur épigastrique	43 (43%)	45 (45%)
Nausées	32 (32%)	34 (34%)
Vomissements	14 (14%)	12 (12%)
Diarrhée	23 (23%)	16 (16%)
Palpitations	36 (36%)	29 (29%)
Douleur thoracique	18 (18%)	13 (13%)
Eruption cutanée	28 (28%)	30 (30%)

EI : effet indésirable. Les chiffres sont exprimés en pourcentage dans la population en intention de traiter.

### **II.1.2. PLASMAPHERESE**

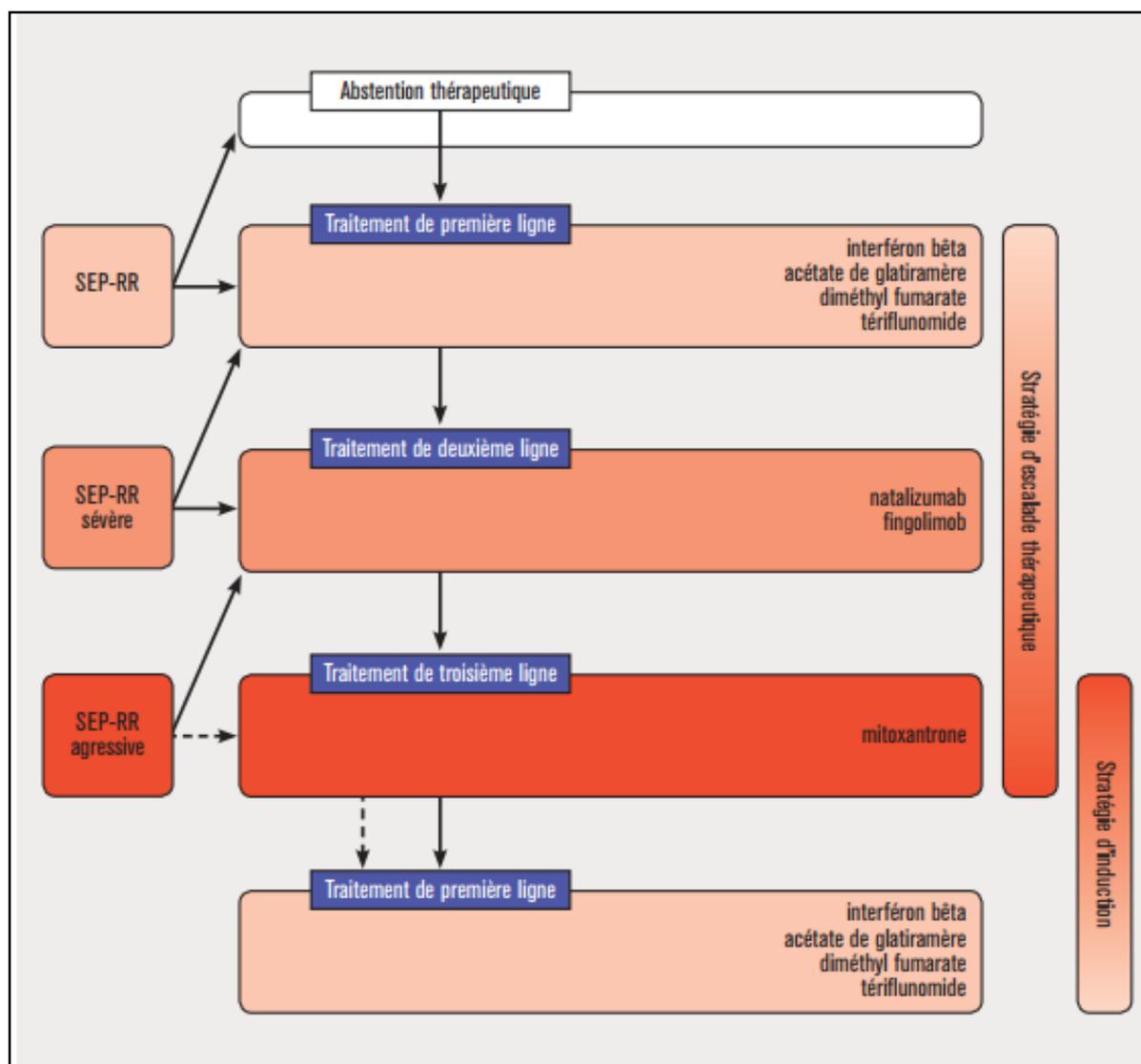
Le seul traitement des poussées admis à ce jour repose sur les corticoïdes. Cependant, certaines poussées sévères résistent à ce traitement. Dans ce cas, il est possible de procéder à des plasmaphérèses.

Il s'agit d'une méthode de purification sanguine extracorporelle qui permet de soustraire des macromolécules nocives. Le plasma retiré est ensuite remplacé par de l'albumine ou du plasma frais.

Les plasmaphérèses sont réalisées un jour sur deux car le traitement est très fatiguant pour le patient. (70)

## II.2. TRAITEMENTS DE FOND

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



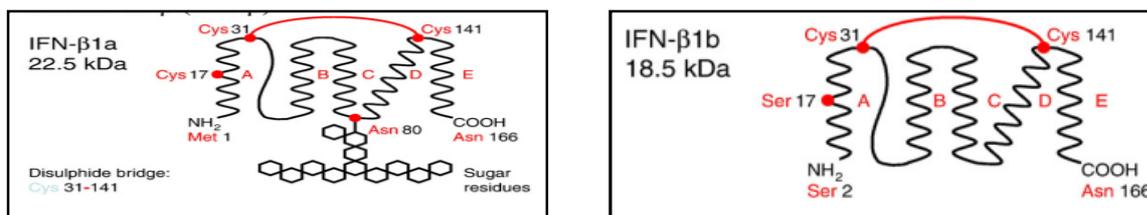
**Figure n°18:** Stratégie thérapeutique SEP récurrente- rémittente (SEP-RR) (71)

### II.2.1. TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE

Les traitements dits de première ligne ont recours aux immuno-modulateurs par voie injectable: interférons et acétate de glatiramère et deux médicaments récents administrés par voie orale : teriflunomide et diméthyl fumarate.

### II.2.1.1. INTERFERONS BETA

#### Structure chimique des interférons bêta (72)



L'hypothèse de départ était qu'une infection virale pouvait être à l'origine de la SEP. Les interférons (IFN alpha, bêta et gamma), protéines produites naturellement par l'organisme et à des propriétés antivirales ont donc été testés.

L'interféron bêta naturel est produit par divers types de cellules dont les fibroblastes et les macrophages. C'est une glycoprotéine constituée de 166 acides aminés. Les techniques de recombinaisons génétiques ont permis d'obtenir des interférons recombinants, dont la similitude avec la protéine humaine est très proche car faisant appel aux cellules mammifères et permettant ainsi d'obtenir des molécules glycosylées.

L'interféron bêta 1b, commercialisé sous le nom de BETAFERON®, a été le premier médicament disposant d'AMM pour la SEP rémittente. Deux autres interférons 1a (AVONEX® et REBIF®) ont obtenu une AMM similaire pour cette forme de SEP. Depuis 1998, le BETAFERON® a obtenu une extension d'AMM dans les formes secondairement progressives. (72)

**Tableau n°7:** Structure des IFN bêta recombinants utilisés dans le traitement de la SEP (72)

IFN bêta 1b	IFN bêta 1a	IFN bêta 1a
<p><b>BETAFERON®</b></p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p>165 acides aminés</p> <p>Absence de méthionine en position N-terminale</p> <p>Substitution en position 17 d'une cystéine par une sérine.</p> <p>Absence de glycosylation</p>	<p><b>AVONEX®</b></p> <p>Cellules mammifères CHO (ovaires de hamster chinois)</p> <p>166 acides aminés</p> <p>Enchaînement protéique identique à l'IFN beta naturel</p> <p>Glycosylation</p>	<p><b>REBIF®</b></p> <p>Cellules mammifères CHO (ovaires de hamster chinois)</p> <p>166 acides aminés</p> <p>Enchaînement protéique identique à l'INF naturel</p> <p>Glycosylation</p>

Les spécialités actuellement disponibles sont indiquées dans le tableau n°8.

**Tableau n°8:** Spécialités disponible à la pharmacopée (ref Vidal) (73)

Médicaments contenant la substance active seule 11 résultats	
Désignation	Substances actives
<a href="#">AVONEX 30 µg/0.5 ml sol inj</a>	interféron bêta-1a
<a href="#">AVONEX 30 µg/0.5 ml sol inj en stylo prérempli</a>	interféron bêta-1a
<a href="#">BETAFERON 250 µg/ml pdre/solv p sol inj solv ser adap fl</a>	interféron bêta-1b recombinant
<a href="#">EXTAVIA 250 µg/ml pdre/solv p sol inj</a>	interféron bêta-1b recombinant
<a href="#">PLEGRIDY 125 µg sol inj en stylo prérempli</a>	peginterféron bêta-1a
<a href="#">REBIF 22 µg/0.5 ml sol inj en cartouche</a>	interféron bêta-1a
<a href="#">REBIF 22 µg sol inj en seringue préremplie</a>	interféron bêta-1a
<a href="#">REBIF 22 µg sol inj en stylo prérempli</a>	interféron bêta-1a
<a href="#">REBIF 44 µg/0.5 ml sol inj en cartouche</a>	interféron bêta-1a
<a href="#">REBIF 44 µg sol inj en seringue préremplie</a>	interféron bêta-1a
<a href="#">REBIF 44 µg sol inj en stylo prérempli</a>	interféron bêta-1a

## Mécanisme d'action

- L'interféron bêta stimule les cellules T suppressives non spécifiques et inhibe l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II induite par l'interféron gamma dans certains types de cellules diminuant ainsi l'activation des lymphocytes T. (72)
- L'interféron bêta-1a exerce ses effets biologiques en se liant à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules humaines. Cette liaison déclenche une cascade complexe d'événements intracellulaires qui mène à l'expression d'un grand nombre de molécules et de marqueurs génétiques induits par les interférons. Ceux-ci incluent une protéine CMH de classe I, la protéine Mx, la 2'-5'-oligoadénylate synthétase, la  $\beta$ -2-microglobuline et la néoptérine.
- L'interféron bêta-1b a montré des activités à la fois antivirales et immunorégulatrices. Son mécanisme d'action dans la sclérose en plaques n'est pas encore clairement élucidé. Cependant, il est connu que l'action modulatrice de l'interféron bêta-1b sur la réponse biologique résulte d'une interaction avec les récepteurs cellulaires spécifiques se trouvant à la surface des cellules humaines. (73)

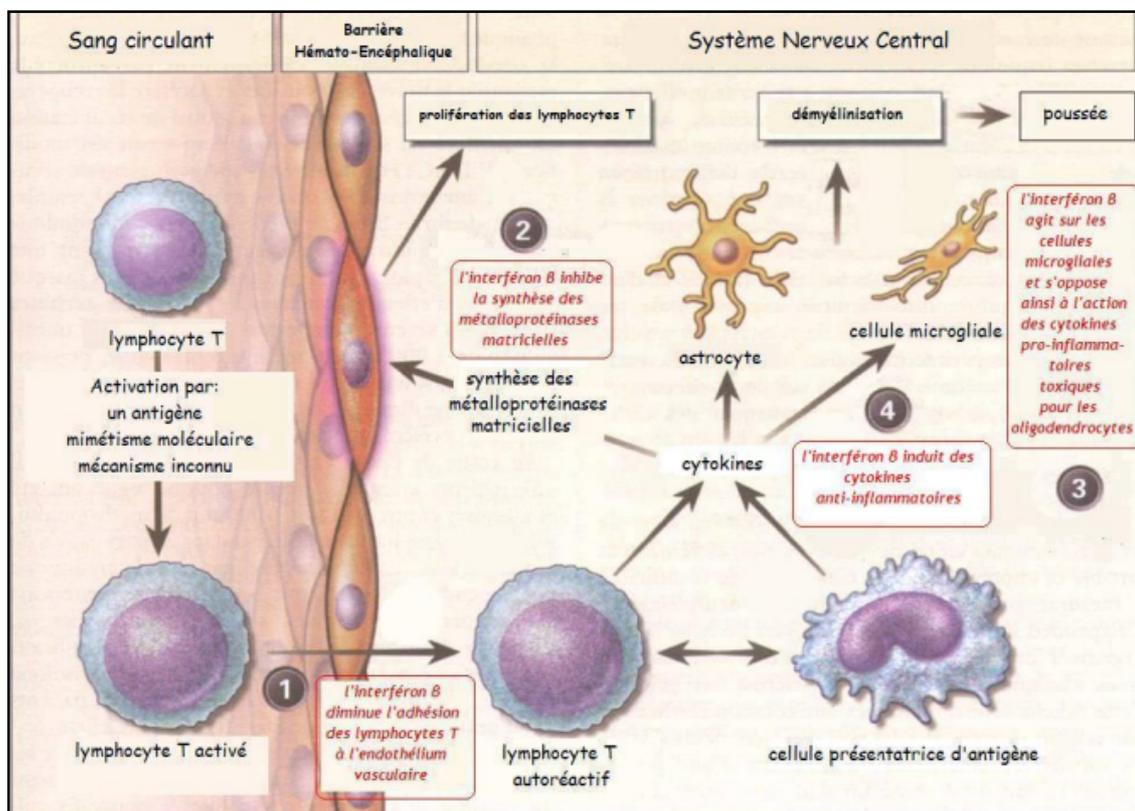


Figure n°19: Mécanismes d'action de l'interféron bêta (74)

## Etudes et efficacité

Dans la forme rémittente de la maladie, ils diminuent d'un tiers la fréquence des poussées par rapport au placebo. De même, le risque de progression du handicap, est également réduit d'environ un tiers au moins pour les interférons bêta -1a (AVONEX® et REBIF®). Parallèlement, l'IRM confirme ces résultats avec une diminution importante des nouvelles lésions en hypersignal sur les séquences pondérées en T2, des lésions en hyposignal en T1 (trous noirs) et, de façon plus significative encore, sur le nombre de lésions rehaussées après injection de gadolinium (Gd). (46)

Plusieurs études ont comparé l'efficacité et la tolérance des différents traitements immunomodulateurs. Six études ont été publiées à ce jour. Une étude danoise (interféron bêta 1a SC versus interféron bêta 1b Sc), l'étude EVIDENCE (interféron bêta 1a SC versus interféron bêta 1a IM), l'étude INCOMIN (interféron bêta 1b SC versus interféron bêta 1a IM), les études BECOME et BAYOND (interféron bêta 1b SC versus acétate de glatiramère) et l'étude REGARD (interféron bêta 1a SC versus acétate de glatiramère).

Ces études montrent:

- une efficacité modérée supérieure d'un interféron bêta administré en sous cutané plusieurs fois par semaine par rapport à un interféron bêta administré par voie intramusculaire une fois par semaine.
- Une efficacité équivalente entre les interférons bêta 1a et 1b administrés par voie sous cutanée.
- Une efficacité équivalente entre les interférons bêta 1a, 1b administrés en sous cutané et l'acétate de glatiramère.
- Une meilleure tolérance cutanée concernant l'interféron bêta administré par voie intramusculaire et une bonne tolérance globale concernant l'acétate de glatiramère. (75)

Les résultats de l'étude ADOPTÉ (étude observationnelle prospective longitudinale en France) mettent en évidence une forte association entre acceptation et persistance au traitement par IFN bêta 1a IM ainsi que le rôle déterminant des aidants et des médecins. L'acceptation est définie comme la balance entre

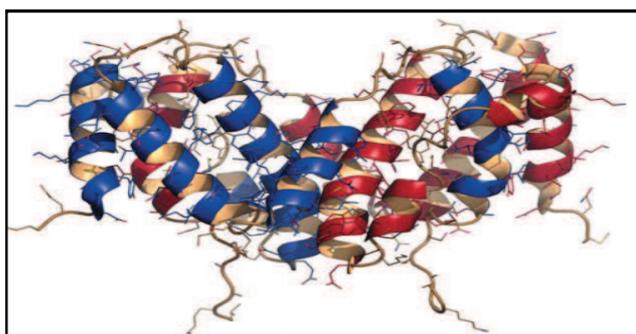
avantages et inconvénients d'un traitement, évalué par le patient lui-même. Elle est évaluée par un questionnaire. (76)

#### Contre indications et effets indésirables

- Les contre indications décrites sont la grossesse, l'allaitement, l'épilepsie non stabilisée par un traitement, l'insuffisance hépatique et la dépression. (72)
- La survenue quasi-systématique d'un syndrome pseudo-grippal durant quelques heures après chaque injection est parmi les effets indésirables les plus graves. Cet état est souvent sensible aux antipyrétiques.
- Les interférons bêta utilisés par voie sous-cutanée sont responsables d'effets secondaires au point d'injection, souvent bénins à type de rougeur ou d'induration transitoire. Des nécroses possibles sont à l'origine d'un arrêt de traitement. (77)
- L'interféron bêta peut être responsable de complications rénales rares mais graves, tel le syndrome hémolytique et urémique. Le mécanisme lésionnel est inconnu. Il semble qu'il induise des troubles dans les voies de régulation du complément et aboutir à des lésions endothéliales. La fonction rénale devra être évaluée dans le suivi biologique. (78)
- Une leucopénie et une cytolyse hépatique, réversibles après arrêt du traitement, sont possibles d'où nécessité d'une surveillance biologique régulière. (77)

#### II.2.1.1.1. L'INTERFÉRON PÉGYLÉ (PLEGRIDY®)

##### Structure de l'interféron pégylé (79)



Encore appelé péginterféron. Il s'agit d'un médicament d'exception à prescription réservée aux neurologues et destiné au traitement de la SEP rémittente.

Le péginterféron est constitué d'un conjugué covalent de l'interféron bêta-1a, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois et de méthoxy poly(éthylèneglycol) (conjugaison assurée par le O-2-méthylpropionaldéhyde). Il a obtenu l'autorisation européenne de mise sur le marché en juillet 2014 pour la posologie d'une injection sous cutanée tous les 15 jours. (79) (73)

#### Etudes et efficacité

L'étude de Phase III ADVANCE, concernant le péginterféron comparé au placebo et publiée en 2014, a permis de donner les résultats suivants :

- une diminution de 37 % de la fréquence des poussées.
- une diminution de 33 % du risque de handicap confirmé à 3 mois et de 41 % du risque de handicap confirmé à 6 mois.
- une diminution de 66 % des nouvelles lésions actives à l'IRM cérébrale.
- un très faible pourcentage d'anticorps neutralisants l'effet thérapeutique (<1%).
- le syndrome pseudo-grippal n'est pas plus intense qu'avec l'interféron classique et la tolérance cutanée est le plus souvent satisfaisante. (79)

#### Contre indications et effets indésirables

Les contre indications décrites sur la pharmacopée (Réf Vidal) sont:

- l'hypersensibilité à l'interféron ou à un des excipients de la spécialité,
- initiation du traitement pendant la grossesse,
- patients présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires.

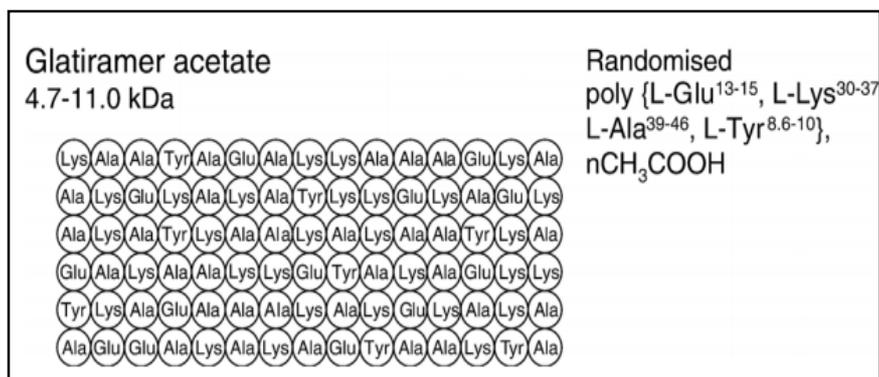
Les effets secondaires sont ceux observés habituellement avec les interférons classiques:

- Une leucopénie,
- Une augmentation des enzymes hépatiques.

D'où nécessité de la surveillance biologique. (79) (73)

## II.2.1.2. ACETATE DE GLATIRAMERE (COPAXONE®)

### Structure de l'acétate de glatiramère (80)



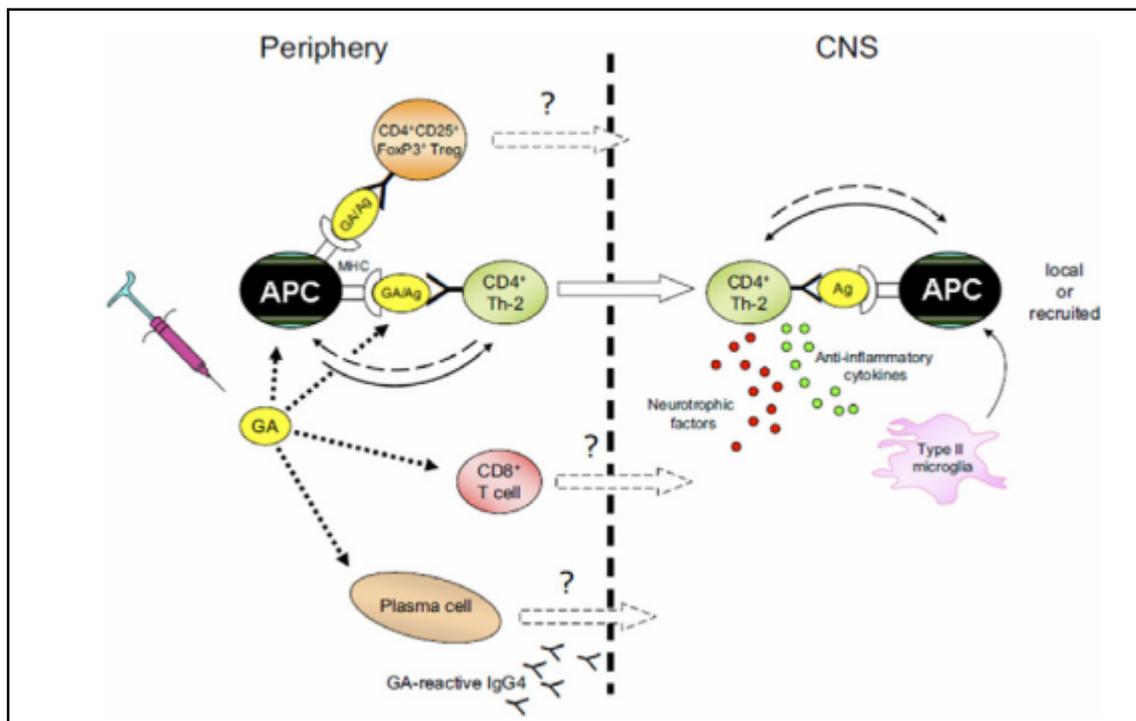
L'acétate de glatiramère est un polypeptide synthétique constitué de quatre acides aminés naturels (L-glutamique, L-alanine, L-tyrosine et L-lysine) qui lui confèrent une structure proche d'un antigène majeur de la myéline (protéine basique la myéline [PBM]) ; il est indiqué dans le traitement de la SEP récurrente chez les patients autonomes qui marchent encore seuls. Il est commercialisé sous le nom de COPAXONE®. (73) (81)

### Mécanismes d'action

Le mécanisme d'action est complexe, allant du changement de profil des cytokines secrétées à une synthèse accrue de facteurs neurotrophiques par des cellules immunocompétentes. Il ne passe pas la barrière hémato-encéphalique et agit donc en périphérie. (77)

En périphérie, il entre en liaison avec le complexe majeur d'histocompatibilité classe II des monocytes ou cellules dendritiques. Une fois la liaison effectuée, le complexe reconnu par les lymphocytes T assure la prolifération de clones de lymphocytes T spécifiques de l'acétate de glatiramère, de profil Th2.

Ces lymphocytes T exercent un rétrocontrôle positif sur les cellules présentatrices d'antigènes CPA qui sécrètent des cytokines anti-inflammatoires (IL10). (82)



**Figure n°20:** Mécanisme d'action de l'acétate de glatiramère (82)

### Etudes et efficacité

L'étude PIVOT montre une réduction de tiers le taux des poussées et une moindre apparition de nouvelles lésions à l'IRM.

L'un des avantages de l'acétate de glatiramère est l'absence d'induction de syndrome pseudo-grippal. (77)

Il n'a pas été démontré d'effet bénéfique de l'acétate de glatiramère sur la progression du handicap chez les patients atteints de sclérose en plaques évoluant par poussée.

Il n'a pas été démontré qu'un traitement par l'acétate de glatiramère ait un effet bénéfique sur la durée ou la gravité des poussées.

Actuellement, il n'y a pas de données démontrant l'intérêt de l'acétate de glatiramère chez les patients atteints de sclérose en plaques de forme d'emblée, ou secondairement progressive. (73)

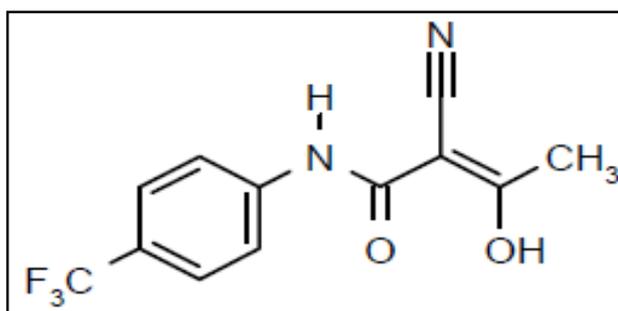
## Contre indications et effets indésirables

Apparition de zones inflammatoires, d'induration ou également des lésions allergiques un peu plus diffuses.

Certains patients notent un effet post-injection avec impression d'oppression thoracique, d'angoisse et de striction pharyngée ne dépassant pas quelques minutes. (77)

### **II.2.1.3. LE TERIFLUNOMIDE (AUBAGIO®)**

Structure chimique du teriflunomide (83)



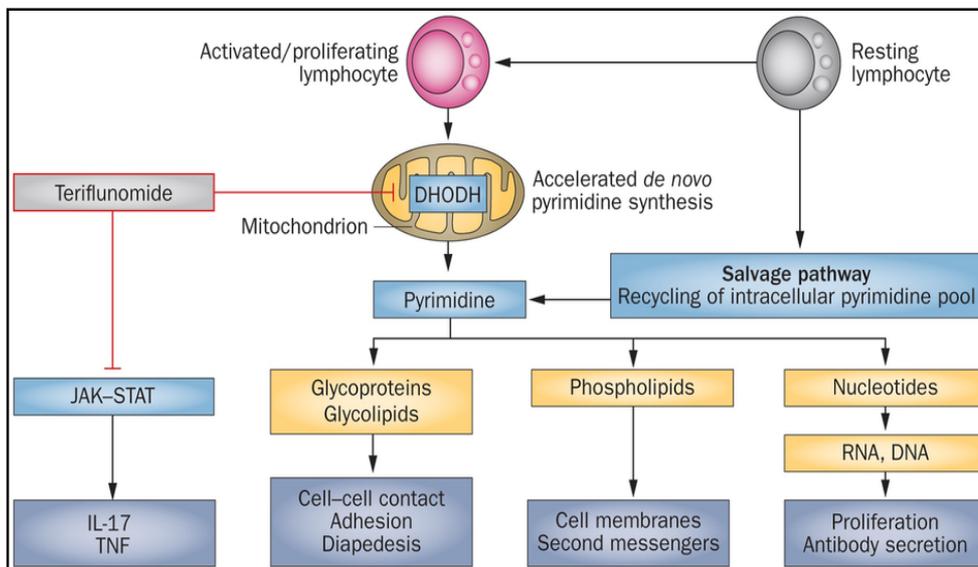
Le teriflunomide est le principal métabolite actif du leflunomide (ARAVA®), utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique. (84)

Ce traitement est proposé aux patients qui ont une forme rémittente de la maladie, sans qu'il ne soit imposé de restrictions en terme de score de handicap, âge du malade, caractéristiques en IRM ou encore le délai du diagnostic de la pathologie. (85)

Le teriflunomide est un médicament d'exception, de liste I. Sa prescription est réservée aux neurologues. Il est commercialisé sous le nom d'AUBAGIO® et administré à la posologie de 14mg/j. (86)

## Mécanisme d'action

Il s'agit d'un immuno-modulateur doté de propriétés anti-inflammatoires et qui agit de façon sélective et réversible sur la dihydro-orotate déshydrogénase, une enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine. Il permet une régulation négative de la prolifération des lymphocytes T et B par suppression de synthèse de pyrimidine. (73) (86)



**Figure n°21: Mécanisme d'action du teriflunomide (87)**

### Etudes et efficacités

Entre 2004 et 2008 est apparue l'étude TEMSO « TERiflunomide Multiple Sclerosis Oral », étude recrutant 1086 malades dans 127 centres de 21 pays. Il s'agit d'un essai en double aveugle contre un placebo des deux dosages de teriflunomide : 7mg/j et 14mg/j pendant deux ans. Le traitement a permis de réduire de 31% le taux annuel de poussées par rapport au placebo, ainsi que les lésions visibles en IRM.

La tolérance hépatique fut acceptable au vu du taux des transaminases moins de trois fois la normale par rapport au groupe placebo.

Etude TOWER « Teriflunomide Oral in people With rEleasing multiple sclerOsis », une nouvelle étude en double aveugle versus placebo sous la direction du professeur C. Confavreux de Lyon (participation de 1169 patients). Les résultats sont les suivants: non seulement la dose de 14mg/j réduit le taux annualisé des poussées mais réduit encore le risque d'aggravation du handicap par rapport au placebo sur une durée moyenne de 80 semaines. (84)

Une autre étude appelée TENERE « TERifluNomidE and REbif » a comparé les deux doses de teriflunomide 7mg/j et 14mg/j aux injections sous-cutanées d'interféron bêta-1a chez 324 patients. Aucune différence ne fut retrouvée entre les trois groupes en terme de délai d'apparition de poussées. Pas de différence significative concernant taux annualisé de poussée entre l'interféron-1a et la dose de 14 mg/j de teriflunomide.

Il faut rester très vigilant sur les critères de prescription puisque les autorisations ont été délivrées pour les patients présentant une sclérose en plaques par poussées et non pour les patients avec un syndrome cliniquement isolé à haut risque de développer une sclérose en plaques.

Malgré les résultats de l'étude TOPIC qui montre que le teriflunomide diminue significativement le risque de poussées, événement qui marque la conversion vers la sclérose en plaques cliniquement définie; les demandes d'autorisations européennes pour cette extension d'autorisation de mise sur le marché n'ont pas encore abouti. (85)

#### Contre indications et effets indésirables

En raison d'une lymphopénie, les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant le traitement et jusqu' à deux mois après son arrêt. La vaccination contre la grippe est efficace sous ce traitement et recommandée. (84)

Le traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, d'infections actives, ou encore en cas de diminution de réponses immunitaire. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace, y compris après le traitement jusqu'à ce que le médicament soit suffisamment éliminé par l'organisme. (86)

L'élimination du produit est extrêmement lente et peut aller jusqu'à deux ans. En cas de besoin, un protocole d'accélération de l'élimination existe en utilisant du charbon activé à raison de 50g quatre fois par jour pendant 11 jours ou par l'administration de cholestyramine (QUESTRAN®) à raison de 8g trois fois jour pendant 11 jours. (84)

Des interactions médicamenteuses sont à attendre avec les inducteurs enzymatiques puissants tels que les barbituriques, avec certains contraceptifs et anticoagulants oraux.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont:

- une augmentation de la pression artérielle,
- une augmentation de l'alanine amino-transférase (ALAT).

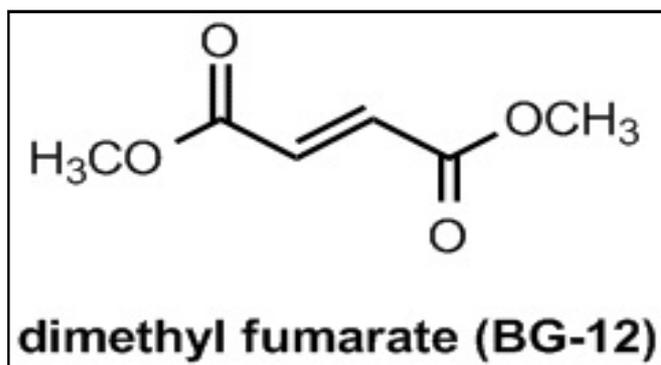
## Surveillance

- ✓ Biologique des ALAT/SGPT avant la mise en route du traitement, puis au 2ème, 4ème, 6ème, 9ème et 12ème mois du traitement. (88)
- ✓ Clinique: en cas d'apparition de signes cliniques évocateurs tels que vomissements, douleurs abdominales, fatigue, nausées inexplicables, ictère et/ou urines foncées.
- ✓ Cutanée: indispensable en raison du risque de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique rapporté sous léflunomide.

Si le patient développe une neuropathie périphérique confirmée, l'arrêt du traitement par teriflunomide et une élimination accélérée du médicament doivent être pratiqués. (86)

### **II.2.1.4. BG12 OU DIMETHYLFUMARATE (TECFIDERA®)**

Structure chimique du dimethylfumarate (89)



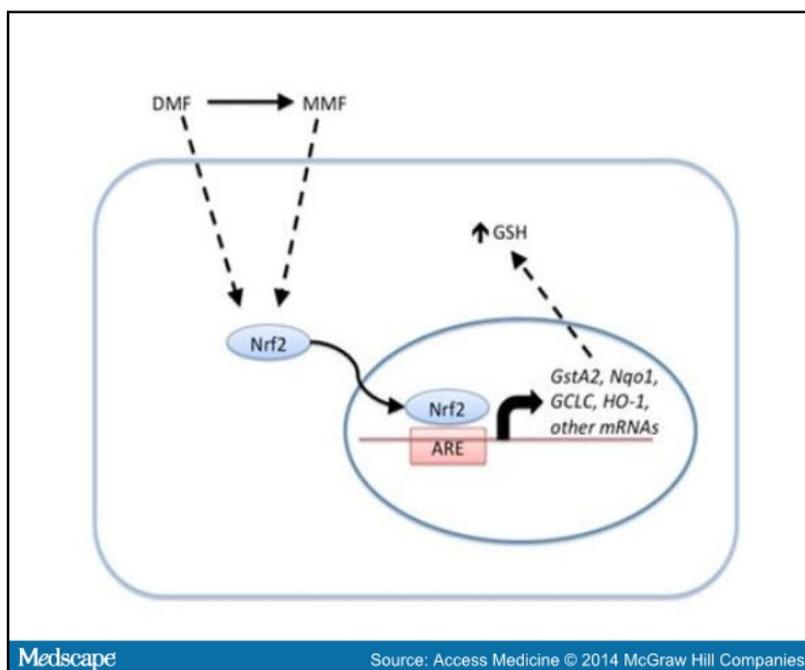
Le dimethylfumarate est le métabolite actif du monométhyl fumarate (FUMADERM®), utilisé dans le traitement du psoriasis en Allemagne. (88)

C'est un médicament destiné aux patients qui ont une forme rémittente de la maladie. Prescription réservée aux neurologues. Il est commercialisé sous le nom de TECFIDERA® et existant sous deux dosages: 120 mg et 240mg. (73) (85)

## Mécanisme d'action

Il active le facteur de transcription Nrf2, qui contrôle l'expression de gènes intervenant dans l'immunité et codant des enzymes de détoxification impliquées dans la lutte contre le stress oxydatif. Il permettrait une diminution de la sécrétion des

cytokines et de l'expression des molécules d'adhésion des cellules effectrices du système immunitaire. (71)



**Figure n°22:** Mécanisme d'action du TECFIDERA® (90)

### Efficacité et études

L'efficacité du diméthyl fumarate a été évaluée dans deux études contre placebo « DEFINE et CONFIRM ». Elles ont montré une efficacité sur la réduction du nombre de patients ayant une poussée de (27% versus 46%) et sur le taux annualisé de poussées de (0,22 versus 0,40). Une baisse significative de l'activité IRM de la maladie a été également observée. (71)

**Tableau n°9:** Caractéristiques des populations et données d'efficacité des essais cliniques versus placebo (71)

	Nombre de patients	Âge	Durée d'évolution	EDSS	Avant inclusion		TAP		% de PHC	
					DMT (%)	TAP	Placebo	DMT	Placebo	DMT
<b>TÉRIFLUNOMIDE</b>										
TEMSO *	1088	38	8,7	2,7	25	1,4	0,54	0,37	27	20
TOWER *, **	1169	38	8	2,7	32	1,4	0,5	0,32	20	16
<b>DIMÉTHYL FUMARATE</b>										
DEFINE	1234	38	5,4	2,4	40	1,3	0,36	0,17	27	16
CONFIRM	1417	37,3	4,7	2,6	29	1,4	0,4	0,22	17	13
<b>FINGOLIMOD</b>										
FREEDOMS I	1272	36,7	8,1	2,4	38	1,4	0,4	0,18	24	18
FREEDOMS II	1083	40,1	10,5	2,4	75	1,4	0,4	0,21	29	28
<b>NATALIZUMAB</b>										
AFFIRM	942	36	5	2,3	-	1,5	0,73	0,23	29	17

DMT: disease-modifying therapiesou traitement de la sclérose en plaques ; EDSS : expanded disability status scale ;

PHC: progression du handicap confirmée à 12 semaines ; TAP : taux annualisé de poussée– : donnée non disponible.

\* Le diagnostic de poussée n'était pas défini. Il était porté par le neurologue évaluateur, comme en vraie vie. Dans les autres essais, les poussées devaient s'associer à une augmentation du score sur l'échelle d'incapacité physique EDSS pour être retenues par un comité indépendant.

\*\* La durée de l'étude était limitée à 48 semaines

Une perspective sociétale pour évaluer le ratio différentiel coût-résultats du diméthyle fumarate au prix remboursable comparativement à l'ensemble des alternatives thérapeutiques pertinentes disponibles en France en 2015. La différence de coût entre le diméthyle fumarate et l'interféron bêta-1a 44 mg est de 3684€ (ces deux traitements sont les plus utilisés des traitements de fond). Aussi, le diméthyle fumarate constitue une option coût-efficacité dans la prise en charge de la SEP récurrente-rémittente. (91)

#### Contre indications et effets indésirables

Des interactions médicamenteuses sont à prendre en considération avec les médicaments néphrologiques: diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques et lithium. (86)

Les effets indésirables les plus fréquents sont:

- les bouffées congestives (31-38 %),
  - les douleurs abdominales (21 %),
  - les diarrhées (13-15 %),
  - les nausées (11-13 %) et les vomissements (6 %),
  - le prurit (10 %).
- Les douleurs abdominales peuvent être intenses et responsables de l'arrêt du traitement. La prise du traitement pendant les repas les limite. L'aspirine ou les antihistaminiques peuvent réduire les bouffées congestives. (71)
- D'exceptionnels cas de LEMP (leuco-encéphalopathie multifocale progressive) ont été observés sous diméthyl fumarate dans un contexte de lymphopénie sévère et prolongée (nombre de lymphocytes inférieur à  $0,5 \times 10^9/L$  persistant pendant plus de 6 mois).

La LEMP est une infection opportuniste rare mais grave causée par le « John-Cunningham Virus » (JCV) et peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. La LEMP est susceptible de se développer en présence de plusieurs facteurs. En cas de séropositivité au JCV, les facteurs de risque de cette maladie sont une altération ou une déficience du système immunitaire ainsi que divers facteurs génétiques ou environnementaux. Une IRM initiale de référence (datant de moins de 3 mois) doit être faite avant le début du traitement. L'agence européenne recommande une surveillance étroite des patients lymphopéniques afin de détecter tout signe de trouble neurologique. L'hémogramme doit être vérifié avant le traitement, puis à intervalles réguliers chez les patients traités. En cas de lymphopénie sévère et prolongée, il faut envisager un arrêt de traitement et une surveillance étroite du taux des lymphocytes jusqu'au retour au taux normal. Si le traitement est poursuivi, renforcer la détection de toute manifestation neurologique (psychiatrique, motrice ou cognitive), et réaliser une nouvelle IRM. L'arrêt du traitement est impératif en cas de suspicion de LEMP. (73) (92)

Selon l'HAS, le diméthyl fumarate est une alternative aux autres médicaments indiqués dans le traitement de fond de la sclérose en plaques récurrente-rémittente et dans les formes très actives.

La dose initiale est de 120 mg, 2 fois par jour, augmentée après 7 jours à 240 mg, 2 fois par jour. En présence d'effets secondaires gênants il est possible de revenir à la posologie de 120 mg pendant 1 mois avant de repasser à 240 mg. (73)

Ce médicament se caractérise par un temps de demi-vie court, d'environ une heure, et une forte métabolisation hépatique, 60% de la dose étant éliminés par expiration du dioxyde de carbone. Une prise au cours du repas est souhaitable pour une meilleure tolérance en cas de bouffées congestives et/ou d'effets indésirables intestinaux. (86)

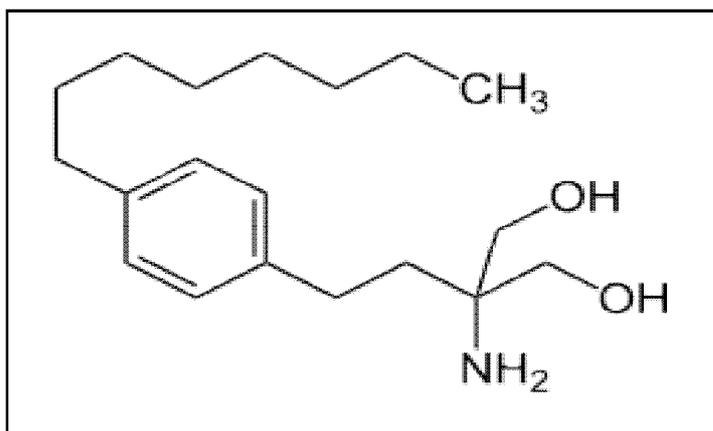
La réalisation d'un hémogramme et la surveillance de la fonction rénale sont recommandées avant l'instauration du traitement puis à 3 mois, 6 mois, 12 mois et ensuite tous les 6 mois. (88)

## **II.2.2. TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE**

Natalizumab et fingolimod sont indiqués dans les SEP rémittentes très actives.

### **II.2.2.1. FINGOLIMOD (GILENYA®)**

Structure chimique du fingolimod (93)



Le fingolimod est le premier médicament disponible en France, sous forme orale, pour le traitement de la forme très active de la SEP récurrente (2011).

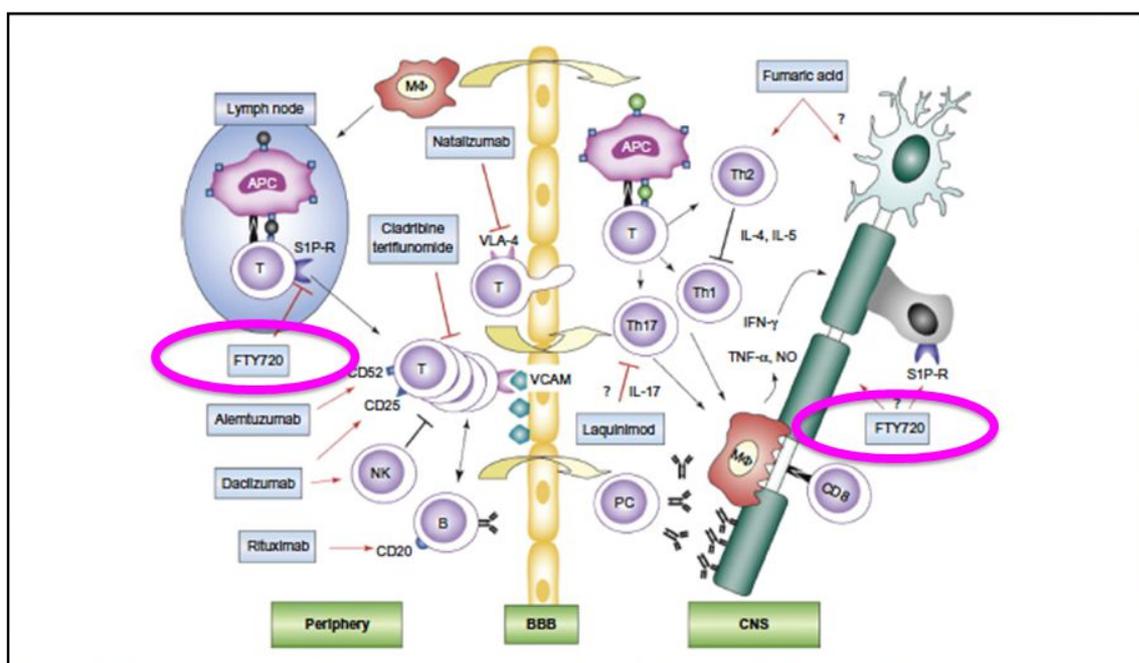
Il est destiné aux:

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques.
- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente 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 par rapport à une IRM antérieure récente. (73)

Il est commercialisé sous le nom de GILENYA®.

Mécanisme d'action (94) (62) (86)

Il s'agit d'un modulateur des récepteurs sphingosine-1-phosphate (S1P), agoniste de quatre des cinq récepteurs à la sphingosine 1-phosphate, dont le récepteur sphingosine-1-phosphate-1 (S1P1) présent sur les lymphocytes. Il maintient les lymphocytes T et B dans les tissus lymphoïdes secondaires, empêchant leur migration dans le système nerveux central, et induit une lymphopénie réversible deux mois après l'arrêt du traitement. Malgré cette lymphopénie, les patients conservent une fonction immunitaire normale du fait que les lymphocytes effecteurs mémoires ne sont pas sensibles au gradient S1P et continuent de circuler librement.



**Figure n°23:** Mécanisme d'action du fingolimod (95)

## Efficacité et études

Les études FREEDOMS I et II ont démontré une réduction du taux des poussées annuelles avec ce médicament versus un placebo et versus l'interféron bêta dans l'étude TRANSFORM. Le nombre de patients ayant une progression du handicap confirmée à 12 et 24 semaines était plus faible dans le bras traité par fingolimod dans FREEDOMS I. En revanche cette réduction n'était pas observée dans FREEDOMS II. (71)

## Contre indications et effets secondaires

En raison d'une lymphopénie, les vaccins vivants sont contre indiqués pendant le traitement et jusqu'à deux mois après son arrêt. (86)

L'existence de brady-arythmie au moment de l'introduction du traitement impose une surveillance du rythme cardiaque pendant 6 heures. L'oubli d'une prise pendant les deux premières semaines de traitement, un arrêt de plus de 7 jours au cours des 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> semaines et de plus de 1 mois au-delà nécessitent une réintroduction hospitalière.

Les traitements bradycardisants et antiarythmiques sont contre-indiqués car ils potentialisent l'effet bradycardisant du fingolimod. (71)

Un effet tératogène a été observé chez l'animal. De ce fait, une contraception efficace est préconisée chez les femmes en âge de procréer et jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement. (86)

Le rebond suite à l'arrêt du fingolimod n'est pas un effet secondaire connu, bien que quelques cas ont été décrits. Les facteurs de risques de ce rebond ne sont pas encore bien connus. (96)

La surveillance de la pression artérielle est nécessaire en raison de l'effet hypotensif du médicament. (71)

En janvier 2012, une cohorte alsacienne portant sur 141 patients prenant du fingolimod pendant 6 mois a permis de donner les résultats suivants : 15,6% des patients ont présenté des effets indésirables dont 2,8% ont arrêté le traitement à cause d'un œdème maculaire ; d'où nécessité de faire une tomographie en cohérence optique avant l'introduction et après 3 mois de traitement. (71) (97)

En février 2015, un cas de LEMP a été rapporté chez un patient traité par fingolimod depuis plus de 4 ans et n'ayant pas été traité par natalizumab ou par un autre traitement immunosuppresseur. (92)

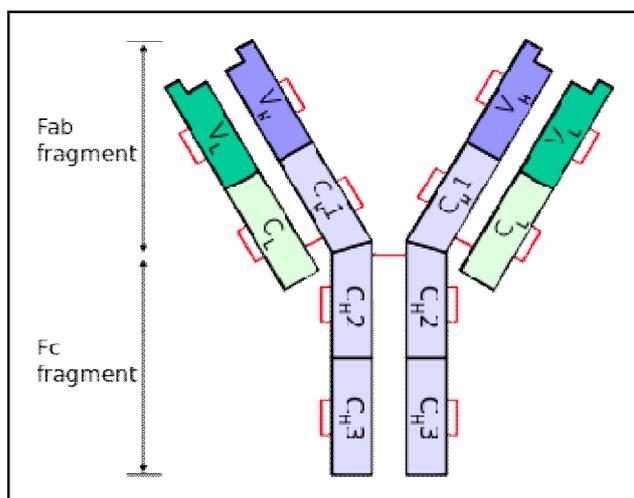
Il est recommandé avant de débiter le traitement de réaliser une sérologie du VZV et de vacciner les patients en cas de séronégativité. Le traitement ne pourra être initié que 2 mois plus tard (infections fréquentes et fatales dues au virus varicelle-zona « VZV »). (71)

Sur le plan biologique, il est nécessaire de surveiller:

- L'hémogramme: un nombre de lymphocytes inférieur à  $200/\text{mm}^3$  conduit à l'arrêt du traitement.
- Le bilan hépatique: une augmentation des enzymes hépatiques a été observée jusqu'à 5 fois la normale. (71)

#### II.2.2.2. NATALIZUMAB (TYSABRI®)

Structure du natalizumab (98)



Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre une molécule d'adhésion, l' $\alpha 4$ -intégrine, et visant à empêcher le passage des leucocytes à travers la barrière hémato-encéphalique. Cette molécule a obtenu une autorisation européenne de mise sur le marché en juin 2006 et fut commercialisée en France en avril 2007. (99)

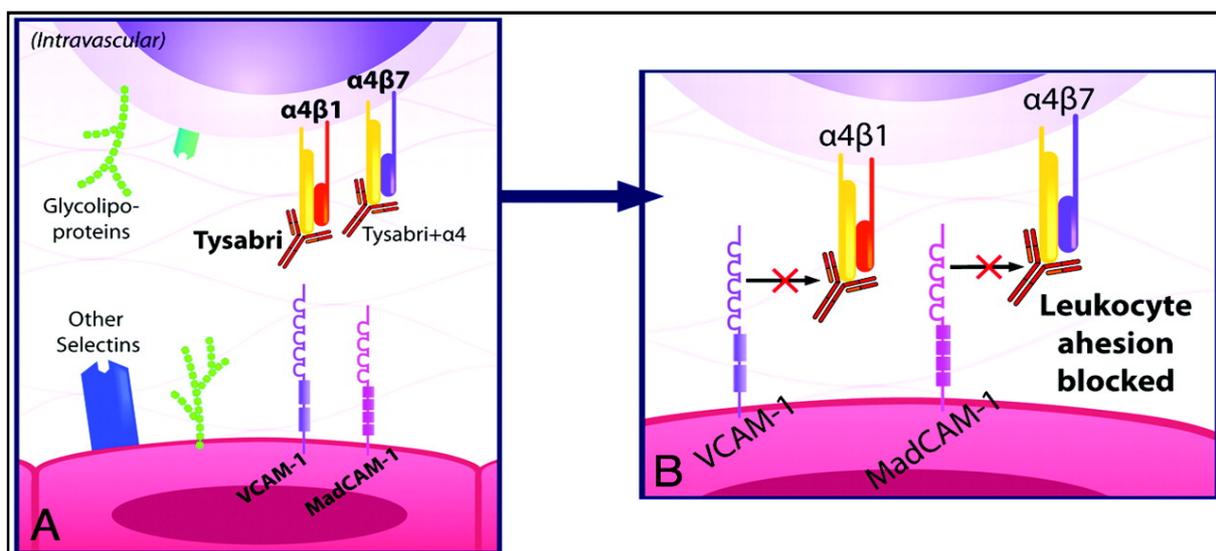
Le natalizumab est utilisé en seconde intention dans la SEP rémittente et en première intention chez les patients présentant une forme agressive de la pathologie.

Il est commercialisé sous le nom de TYSABRI® et administré en perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines. (94)

### Mécanisme d'action

L'intégrine  $\alpha 4\beta 1$  est exprimé à la surface des lymphocytes et des monocytes. Elle se lie à son ligand VCAM-1 exprimé à la surface des cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique pour assurer la migration des cellules dans le parenchyme cérébral.

Le blocage de l'interaction intégrine  $\alpha 4\beta 1$ / VCAM-1 entraîne une inhibition de la migration des lymphocytes au sein du système nerveux central et par conséquent une élévation du taux de leucocytes dans le sang périphérique et une réduction dans le liquide céphalo-rachidien. (94)



**Figure n°24:** Mécanisme d'action du natalizumab (100)

### Efficacité et études

Le natalizumab a montré une efficacité précoce dès la première perfusion, avec l'absence de nouvelle poussée sur le plan clinique, la disparition de toute prise de contraste sur les IRM réalisées au premier mois et stabilité de la charge lésionnelle. Cette efficacité a été confirmée au 6<sup>e</sup> mois de traitement, avec amélioration clinique constante, stabilité neuroradiologique et aucune nouvelle prise de contraste. Ces données sont en faveur d'une action anti-inflammatoire très rapide du natalizumab, ce qui n'a pas, à notre connaissance, été montré dans la littérature auparavant. (101)

L'étude pivot AFFIRM, randomisée contre placebo montre une réduction de :

- 68% du taux annualisé des poussées à deux ans,
- 42% du risque de progression du handicap confirmés à 12 semaines,
- 92% du nombre de lésions rehaussées après injection de gadolinium sur IRM cérébrale.

Pour la première fois dans le domaine de la SEP est apparue la notion de patient « libres d'activité clinique et radiologiques de leurs maladies » qui représentent selon les résultats de l'étude AFFIRM 37% des patients traités par natalizumab contre 7% des patients sous placebo. (99) (102)

L'étude SENTINEL a comparé une association de natalizumab et interféron à une association placebo et interféron sur deux ans. Les résultats montrent:

- une diminution de 24 % du risque de progression du handicap (EDSS),
- une réduction de 55 % du taux annualisé des poussées,
- une diminution de 83 % du nombre des lésions T2 et de 89 % du nombre moyen de lésions marquées par le gadolinium. (102)

L'administration de natalizumab se fait sous la forme d'une perfusion intraveineuse mensuelle de 300 mg. (71)

#### Contre indications et effets indésirables

Le natalizumab est contre-indiqué en association avec l'interféron bêta et l'acétate de glatiramère. (73)

Le natalizumab est associé à une augmentation du risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), infection cérébrale opportuniste liée à la réactivation d'un polyomavirus, le virus JC. Au 2 septembre 2014, parmi les 129 100 patients exposés au natalizumab, 495 cas de LEMP ont été rapportés soit une incidence globale de 3,72/1000. (99)

Trois facteurs de risque ont été identifiés pour développer cette maladie:

- Une durée de traitement supérieure à 24 mois ;
- Une prise antérieure d'un traitement immunosuppresseur ;
- La présence d'une sérologie positive pour le virus JC.

Un effet rebond a été observé après l'arrêt du natalizumab, c'est-à-dire une augmentation de l'activité clinique et radiologique (nombre de poussées et taille des lésions). Ce phénomène peut être dû à la survenue d'un syndrome de reconstitution immunitaire.

S'il est bien admis qu'un traitement de fond doit être introduit en relais du natalizumab, il n'y a à ce jour aucune recommandation officielle pour le traitement de relais. Le switch natalizumab-fingolimod paraît le meilleur compromis efficacité/sécurité même si le risque de poussées suite à l'arrêt du natalizumab reste significatif. Idéalement le fingolimod sera débuté un mois après la dernière perfusion de natalizumab. (99)

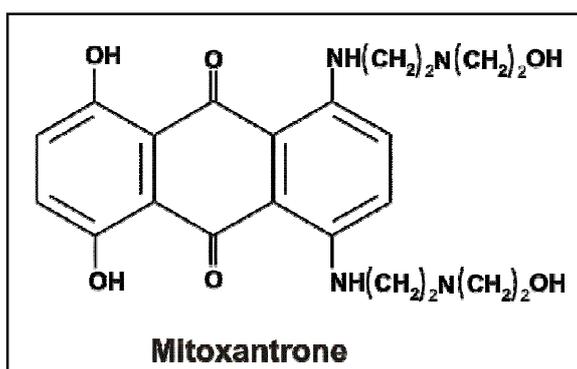
La tolérance générale aux perfusions de natalizumab est bonne, néanmoins des réactions d'hypersensibilité sont observées chez 4 % des patients suite à la présence des anticorps anti-natalizumab. Ils sont à l'origine d'une diminution de son efficacité. Leur persistance après 6 semaines conduit à l'arrêt du natalizumab. Des céphalées, des vertiges et des nausées peuvent survenir également. (71) (102)

Une équipe allemande a démontré que natalizumab peut provoquer des troubles hématologiques chez les nouveau-nés des mamans traitées par natalizumab. (103)

### **II.2.3. TRAITEMENT DE TROISIEME LIGNE**

#### **II.2.3.1. MITOXANTRONE (ELSEP®, NOVANTRONE®)**

Structure chimique du mitoxantrone (104)



La mitoxantrone est un antinéoplasique cytostatique appartenant à la famille des anthracène-diones de synthèse. (73)

Cette molécule est initialement prescrite en cancérologie pour traiter le cancer de la prostate réfractaire aux traitements hormonaux, du sein ou des leucémies aigues. Dotée de propriétés cytotoxiques, elle a obtenue l'AMM en 2003 dans le traitement des formes agressives de la SEP récurrente ou des formes secondairement progressives présentées par:

- deux poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de trois mois,
- ou une progression de deux points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de trois mois. (102) (105) (106) (94)

ELSEP® n'est pas indiqué dans les formes progressives primaires de la SEP. (73)

La dose recommandée est de 20 mg IV tous les mois pendant 6 mois soit une dose maximale de 120 mg/m<sup>2</sup> pour toute la durée de traitement. (102)

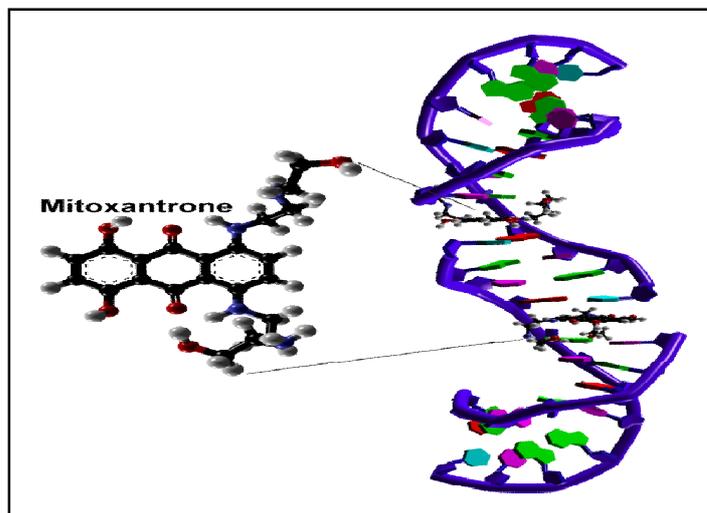
Les spécialités présentes à la pharmacopée (Réf Vidal) sont présentées dans le tableau suivant:

**Tableau n°10:** Spécialités disponibles à la pharmacopée: (73)

Désignation	Substances actives
<a href="#">MITOXANTRONE ACCORD 2 mg/ml sol diluer p perf</a>	mitoxantrone chlorhydrate
<a href="#">MITOXANTRONE EBEWE 2 mg/ml sol diluer p perf</a>	mitoxantrone chlorhydrate
<a href="#">MITOXANTRONE TEVA 10 mg/5 ml sol diluer p perf</a>	mitoxantrone chlorhydrate
<a href="#">MITOXANTRONE TEVA 20 mg/10 ml sol diluer p perf IV</a>	mitoxantrone chlorhydrate
<a href="#">MITOXANTRONE TEVA 25 mg/12.5 ml sol diluer p perf</a>	mitoxantrone chlorhydrate

### Mécanisme d'action

La mitoxantrone est un puissant agent immunosuppresseur non sélectif, inhibiteur de la topo isomérase II qui s'intercale à l'ADN des cellules proliférantes sans sélectivité. (102) (94)



**Figure n°24:** Mécanisme d'action de la mitoxantrone (107)

### Efficacité et études

Plusieurs études ont montré l'efficacité du médicament. L'étude contrôlée d'Edan et al. (1997) a sélectionné dans cinq centres français des patients ayant une SEP rémittente ou secondairement progressive avec moins de dix ans d'évolution et un EDSS moins de 6,5, mais très active cliniquement (deux poussées avec séquelles ou aggravation de 2 points d'EDSS depuis moins d'un an). Les 42 patients ont été randomisés entre un groupe témoin traité par méthylprednisolone (MP) (1g IV chaque mois) et un groupe traité par 20 mg mitoxantrone IV chaque mois suivi chaque mois d'une perfusion de MP (1g IV) pendant six mois. Le critère principal de cette étude était l'évaluation IRM:

- Dans le groupe mitoxantrone-MP, 90 % des patients n'ont eu aucune nouvelle lésion gadolinium à 6 mois contre 30 % dans le groupe MP.
- Le nombre moyen de nouvelles lésions sur les séquences T2 était également inférieur dans le groupe mitoxantrone-MP.
- Le nombre de poussées a été de sept dans le groupe mitoxantrone-MP contre 31 dans le groupe MP.
- Une amélioration de l'EDSS a été observée dans le groupe mitoxantrone-MP (1 point en six mois) alors que le groupe MP s'est aggravé. (102)

Une deuxième étude réalisée par Emmanuelle Le Page (Le Page et Al., 2006) chez 100 patients ayant les mêmes critères et ayant bénéficié d'un suivi d'au moins un an après le traitement. La fréquence des poussées avant le traitement était de 3,2 par

an, l'aggravation de l'EDSS dans l'année précédente était de  $2,2 \pm 1$  points, et 84% avait une prise de contraste sur l'IRM. Cette étude montre encore l'efficacité du médicament à court terme, puisque la fréquence des poussées chute de 0,3 et que le score moyen d'EDSS augmente de 1,2 point en un an. Un an après le traitement, 76% des patients étaient indemnes de poussée. (106)

La même équipe a réalisé en 2008 une étude observationnelle sur un échantillon de 30 patients présentant une forme maligne de SEP et montre que l'utilisation de la mitoxantrone à court terme est accompagnée d'une amélioration rapide et franche, avec une diminution de la fréquence des poussées, du handicap et de l'activité inflammatoire à l'IRM. (108)

#### Contre indication et effets indésirables

La mitoxantrone est contre indiquée en cas de cardiopathies, myélodysplasie, antécédent d'hémopathie maligne, vaccin contre la fièvre jaune, grossesse et allaitement. (73)

Les effets secondaires les plus fréquents sont une leucopénie transitoire, un risque de cardiotoxicité et un risque de leucémie chimio-induite.

Un rapport de pharmacovigilance de l'ANSM, publié le 18/02/2014, précise les données de sécurité de la mitoxantrone:

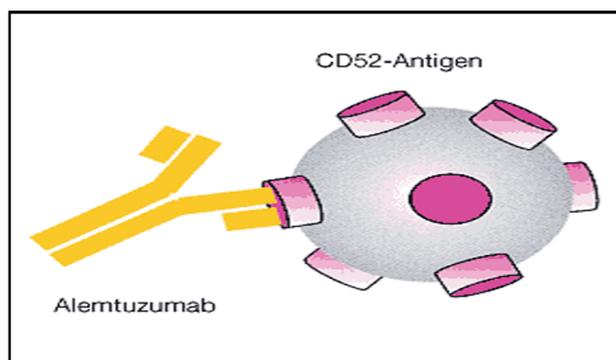
- 2 cas de leucémie aigue secondaires ont été identifiés sur la période de 01/01/2007 au 31/08/12,
- 2 cas d'atteinte cardiaque ont été notifiés sur la période analysée, ce qui correspond à 0,1% à 12% des cas, qu'il s'agisse d'une insuffisance cardiaque congestive ou d'une diminution de la fraction d'ejection du ventricule gauche FEVG symptomatique ou non, d'où la nécessité de la surveillance de la FEVG après la 3<sup>e</sup> injection,
- 13 cas d'atteinte hématologique ont été notifiés. La plupart des ces atteintes portait sur la lignée blanche, avec un délai moyen d'apparition d'environ 13 jours. Les recommandations actuelles préconisent la réalisation d'un hémogramme avant chaque perfusion de mitoxantrone et au 10<sup>ème</sup> jour suivant l'administration,
- Deux cas de troubles de la menstruation ont été notifiés avec ELSEP®. (109)

Son utilisation est strictement réservée aux services hospitaliers de neurologie et nécessite une surveillance hématologique, écho-cardiologique, endocrinologique et neurologique adéquate. (102)

## **II.2.4. TRAITEMENTS A VENIR**

### **II.2.4.1. ALEMTUZUMAB (LEMTRADA®)**

Structure de l'alemtuzumab (100)

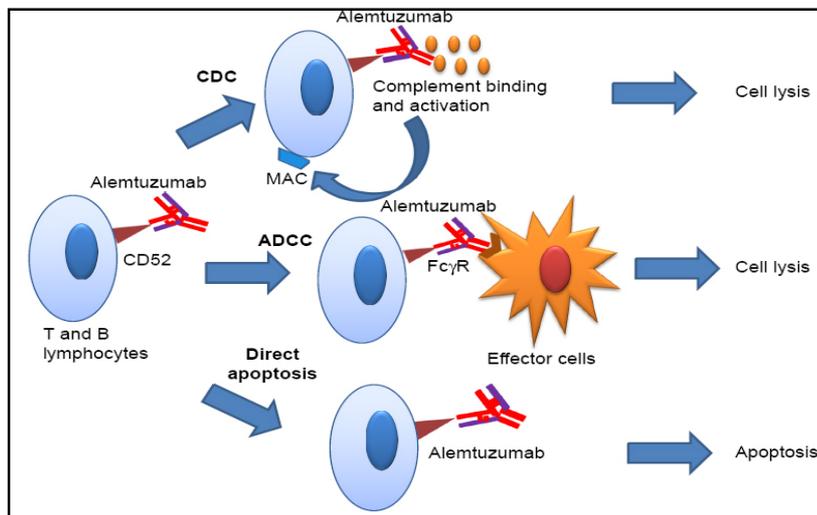


L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la molécule

CD 52 exprimée sur les lymphocytes T et B, les cellules natural killer, les monocytes et macrophages. Il est indiqué chez les patients adultes atteints d'une forme active de la SEP récurrente définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associée à une forte activité inflammatoire l'IRM cérébrale. (73) (62)

Initialement développé pour le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques B, il a obtenu l'AMM en France en 2013 dans la SEP rémittente active. (94)

Il induit une déplétion prolongée des lymphocytes associée à une modification de leur répertoire : l'alemtuzumab provoque une lyse des lymphocytes en se liant à la glycoprotéine CD 52. Cette lyse est assurée par l'intermédiaire d'une fixation du complément et d'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps. (73)



**Figure n°25:** Mécanisme d'action d'alemtuzumab (110)

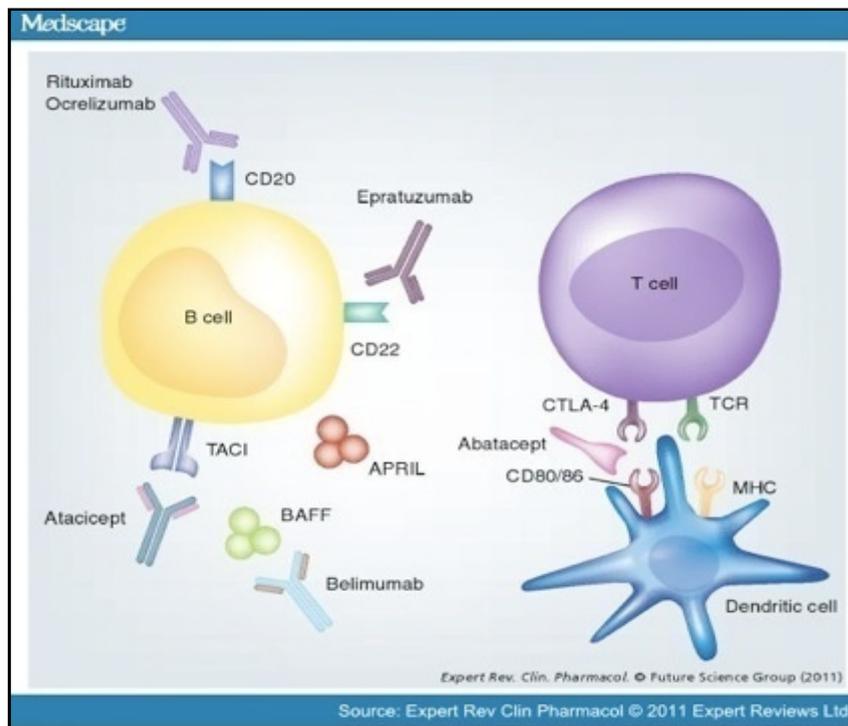
Son efficacité a été démontrée dans les études CARE-MS I et II versus interféron. Sa prescription est recommandée chez les patients ayant une forme très sévère de la maladie avec un handicap important. Une stabilisation du handicap et une diminution de la fréquence des poussées est observée après 6 mois de traitement. (111)

Les effets secondaires les plus fréquents et limitant son utilisation sont :

- Risque d'auto-immunité évalué à 30% pour l'atteinte thyroïdienne ; 3% pour le purpura thrombopénique à 5 ans. (71) (94)

#### II.2.4.2. OCRÉLIZUMAB (OCREVUS®)

L'ocrélizumab est un anticorps humanisé dirigé contre le CD 20 exprimé par les lymphocytes B. La liaison de ces anticorps aux lymphocytes B entraîne leur élimination (par activation du complément et par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps) persistant 6 à 8 mois sans réduction significative des taux d'immunoglobulines.



**Figure n°26:** Mécanisme d'action d'ocrelizumab (112)

Des essais de phase III (OPERA I et II) en double-insu, double-placebo, versus interféron bêta 1a SC, comparent des patients qui ont reçu 600mg d'ocrelizumab par voie IV tous les 6 mois contre 3 injections/semaine en SC d'interféron bêta-1a pendant 96 semaines. Les résultats montrent la supériorité de l'ocrelizumab sur l'interféron bêta-1a tant sur les critères cliniques que sur les critères IRM dans la SEP récurrente (L'ocrelizumab réduit le TAP dans l'OPERA I de 46%, OPERA II : 47%, la réduction du risque de progression du handicap était de 40% dans les deux études.) (113)

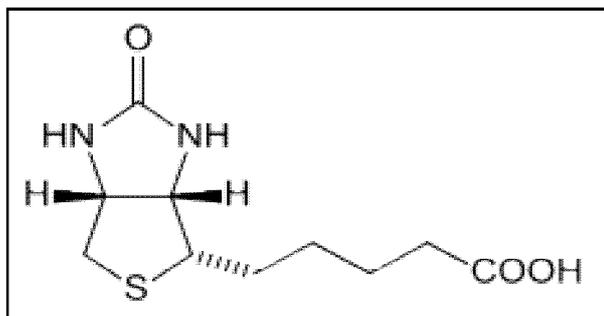
De plus, l'ocrelizumab a montré une efficacité dans les formes d'emblée progressive de la SEP. (71) (94)

L'étude de phase III (ORATORIO : OCR 600 mg en IV tous les 6 mois versus placebo) a permis d'évaluer la proportion des patients SEP-PP traités par ocrelizumab n'ayant pas d'évidence de progression du handicap (NEP) de l'inclusion à la semaine 120. Les patients atteignant le statut NEP étaient définis comme n'ayant pas de progression du handicap confirmée à 12 semaines, pas de progression supérieure à 20% confirmée à 12 semaines. L'OCR augmente significativement la proportion des patients atteignant le statut NEP à la semaine 120 versus placebo (42,7% versus 29,1%). (114)

Des réactions liées à la perfusion (RLP) ont été observées suite à la perfusion d'OCR. Ces RLP sont de sévérité légère à modérée, diminuent au cours des perfusions et du temps. Elles sont gérables grâce à la prémédication et l'utilisation de traitements symptomatiques. (115)

### II.2.4.3. BIOTINE

Structure de la biotine (116)



La biotine ou vitamine B8 favoriserait la remyélinisation par la stimulation des oligodendrocytes. Cette molécule a bénéficié d'une autorisation temporaire depuis juillet 2015 en France. Une cohorte dijonnaise comportant 50 patients a permis de donner les résultats suivants :

- Le « clinical global impression » (CGI) est amélioré chez 18,7% de patient, un résultat lié peut être à un effet placebo.
- Stabilité de l'EDSS pouvant être liée à la courte durée de l'étude.
- Bonne tolérance de la biotine.
- Des interférences avec le dosage de la TSH ont été observées.

Un essai de phase III versus placebo a évalué l'effet de la biotine à la dose de 300 mg/jour et a permis de confirmer l'amélioration de l'incapacité chez 12,6% des patients. (117)

Ces résultats suggèrent que la biotine pourrait agir via un processus de réparation neurologique. Cependant, il faut rester prudent et ne pas susciter des espoirs qui ne pourraient être tenus. Les résultats apparaissent après plusieurs mois de traitements.(63) (118) (119)

#### **II.2.4.4. REMYELINISATION**

Visé à restaurer la conduction et protéger l'axone. Deux voies sont possibles:

- Endogène: amplifiant les capacités de réparation spontanée de myéline.
- Exogène: par greffe de cellules myélinisantes. Dans des modèles expérimentaux, le blocage lingo-1 (inhibiteur de myélinisation) favorise la remyélinisation. (120)

#### **II.2.4.5. NEURO-PROTECTION**

Le succès limité des médicaments anti-inflammatoires dans le traitement de la SEP progressive suggère que d'autres alternatives thérapeutiques sont nécessaires. Une étude de phase II a évalué les propriétés cytoprotectrices de la simvastatine chez les patients atteints de SEP secondairement progressive, ainsi la simvastatine réduit de 43% la perte du volume du cerveau et un ralentissement de l'incapacité mesurée par EDSS. De même, les effets neuroprotecteurs des cannabinoïdes dans une étude préclinique n'ont pas été confirmés chez les patients atteints de SEP progressives.

Une neuroprotection indirecte peut être observée avec les immunomodulateurs, par induction de clones cellulaires sécrétant des facteurs trophiques. Les anticorps monoclonaux tels l'alemtuzumab modifie durablement les populations lymphocytaires et favorise le processus de réparation, ce qui explique la régression de l'invalidité chez certains patients. (121) (122)

### **II.3. LES DIFFERENTES STRATEGIES ADOPTEES**

I/ L'escalade thérapeutique qui consiste à utiliser un traitement de fond de première ligne, et en cas d'échec, de passer à un traitement de deuxième ligne, tout en sachant qu'il est possible de passer à un traitement de fond de première ligne doté d'un mécanisme d'action différent.

- ✓ Le choix d'un premier traitement dépend de son efficacité et des facteurs individuels et se fait grâce à un échange entre le médecin et le patient sur l'efficacité, tolérance et modalités d'administration.

Lors des modifications thérapeutiques, il est important de tenir compte des problèmes d'efficacité, d'observance, de tolérance et d'effets indésirables.

La notion d'échec thérapeutique est complexe incluant les critères

cliniques (poussées, progression du handicap), diagnostiques (imagerie et nombre de lésions, atrophie) tout en gardant l'antériorité de la maladie.

- ✓ Le choix du second traitement de fond ne garantit pas obligatoirement une meilleure efficacité ou une meilleure tolérance. Ce changement peut s'accompagner d'une augmentation des risques : il peut s'agir d'une reprise de l'activité de la maladie si une période de wash out est nécessaire (relais natalizumab-fingolimod) ou de survenue d'infections opportunistes comme la LEMP ou du cancer, du fait de la succession des traitements immunosuppresseurs.

L'obtention de l'état NEDA « no evidence of disease activity », c'est à dire l'absence d'évidence d'activité de la maladie (absence de poussées, de progression du handicap et d'activité IRM) est rare (20 à 40% des patients), transitoire (réduction de moitié entre la première et la deuxième année) et ne peut conduire qu'à des modifications thérapeutiques répétées. Obtenir un état de NEDA pendant 2 ans est un facteur prédictif d'un moindre risque de progression à moyen terme mais son non obtention ne prédit une progression du handicap que dans 50% des cas.

II/ Une autre stratégie utilisée dans la forme agressive de la SEP est l'induction par un traitement immunosuppresseur puissant suivie d'une maintenance par un traitement immunomodulateur classique. Cette stratégie n'a pas été évaluée du fait des effets indésirables des médicaments immunosuppresseurs.

III/ La dernière stratégie est l'association de traitements de fond dont le mode d'action est différent. La seule étude faite à ce jour a comparé l'association acétate de glatiramère et interféron versus acétate de glatiramère seul ou interféron seul. Cette association n'a pas montré une supériorité d'efficacité.

Le futur sera peut être la personnalisation du traitement en se basant sur la pharmacogénomique et les biomarqueurs de réponse ou non réponse au traitement.

(71)

### **III. PRISE EN CHARGE DE LA PATHOLOGIE EN STADE AVANCE**

#### **III.1. TEMOIGNAGE D'UN PATIENT ATTEINT DE LA SCLEROSE EN PLAQUE**

Dans ce chapitre, nous vous proposons d'étudier la situation clinique d'un patient atteint de sclérose en plaques. L'objectif de ce travail est de montrer la prise en charge de cette pathologie en stade avancé et le rôle du pharmacien auprès d'une personne atteinte de cette maladie dégénérative.

Etant incapable de parler, ni de son passé, ni de son état actuel, ce chapitre contient le témoignage des membres de la famille du patient, de son médecin traitant et un résumé des comptes rendus de son suivi à la fondation ophtalmologique de Rothschild où il a été suivi jusqu'à l'année 2012.

Malgré l'état avancé de sa pathologie, le patient ne se plaint pas de douleurs et garde le sourire et l'espoir de vivre.

##### **III.1.1. PROFIL DU PATIENT**

Monsieur C.J est un patient âgé de 39 ans atteint de sclérose en plaques depuis 24 ans. Le patient est paraplégique, avec vessie paralytique vivant au domicile parental. Il reçoit une aide totale pour tous les actes de la vie quotidienne grâce aux auxiliaires de vie présentes jour et nuit. Il bénéficie de séances de kinésithérapie du mardi au vendredi de chaque semaine.

##### **III.1.2. HISTORIQUE DU PATIENT (OU HISTOIRE DE LA MALADIE)**

Il s'agit d'une SEP rémittente dont les premiers symptômes remontent à 1992, le patient se plaignait d'une névrite rétrobulbaire à début brutal. A cette époque, Mr C.J présentait 2 poussées par an traitées par SOLUMEDROL® en bolus.

En 1996, la maladie a évolué en forme secondairement progressive, avec des épisodes de poussées qui l'ont conduit à être hospitalisé à plusieurs reprises. Cette situation a entraîné une incapacité à exercer toute activité professionnelle.

En 2004, le patient constata une diminution progressive de son périmètre de marche avec nécessité d'une aide bilatérale. Il a consulté à la fondation ophtalmologique de Rothschild pour un traitement de fond.

Depuis 2005, et suite à une poussée, le patient avait perdu l'autonomie de la marche (son périmètre de marche était de 140 mètres avec 2 cannes). Ses déplacements se faisaient majoritairement en fauteuil roulant, mais il était encore capable d'assurer les actes de la vie quotidienne.

En 2006, et malgré le traitement de fond administré, le patient présentait des poussées avec accentuation du déficit des membres inférieurs droit et gauche, difficulté à la marche et des troubles sphinctériens.

En janvier 2007, Mr C.J présenta une poussée avec une prostatite aigue à Klebsiella pneumoniae traitée par antibiothérapie pendant un mois. Son état clinique présentait à l'époque une paraparésie spastique déficitaire ainsi qu'un syndrome cérébelleux cinétique et statique. Le périmètre de marche resta stable aux alentours de 140 mètres avec une aide bilatérale.

En mai 2009, et sans facteurs déclenchant, le patient présenta une poussée qui avait provoqué un syndrome tétrapyrâmidal, une majoration du déficit des membres inférieurs, un nystagmus multidirectionnel et des troubles de la déglutition. Par conséquent, il reçut des bolus de SOLUMEDROL® à raison de 1g/j pendant 3 jours.

En mois de juillet de la même année, et suite à un sepsis à point de départ urinaire (dû à Staphylococcus epidermidis), Mr C.J présenta un état de mal épileptique, une augmentation de la spasticité du membre inférieur gauche, et un tremblement rubral du membre supérieur droit. Cet état a été pris en charge par une antibiothérapie et l'introduction d'antiépileptique. Depuis, le patient se déplace en fauteuil roulant et n'utilise plus les béquilles.

Le mois de novembre 2009 se caractérisait par une aggravation de l'état neurologique du patient, avec un déficit moteur sévère du à une spasticité importante, un syndrome cérébelleux et des troubles de la concentration. Sur le plan sphinctérien, il a eu des fuites urinaires. L'IRM effectuée présenta un élargissement diffus des espaces liquidiens intra et péri-cérébraux, amincissement du corps calleux et présence d'au moins 10 lésions actives de la substance blanche sus et sous-tentorielle.

En janvier/ février 2012, Mr C.J présenta une prostatite, puis une pneumopathie et une occlusion sur fécalome. Sur le plan neurologique, ses déplacements se faisaient en fauteuil avec une aide pour ses transferts à cause d'une paraplégie et d'une

spasticité très importante. Il existe une importante dysmétrie des membres supérieurs gênante pour les gestes de la vie quotidienne, une ophtalmoplégie internucléaire bilatérale et des fausses routes.

Le patient n'a pas consulté jusqu'en juillet 2014 où il a été hospitalisé pour syndromes occlusifs et inflammatoires aigus ; il s'agissait d'une cholécystite lithiasique associée à un fécalome et une pneumopathie. Une cholécystectomie a été réalisée en août 2014. Quelques jours après, le patient a reconsulté pour une pneumopathie nosocomiale post-opératoire, d'où l'introduction d'antibiotiques et de laxatifs pendant 12 jours.

Actuellement, le patient est grabataire et présente des infections urinaires à répétition (au moins 1/an), infections pulmonaires, prostatites et escarre sacrée et du talon gauche. Cet état a nécessité des hospitalisations très fréquentes et une prise en charge à domicile.

### ***III.1.3. HISTORIQUE THERAPEUTIQUE DU PATIENT***

Mr C.J présente une SEP secondairement progressive, prise en charge initialement par:

- ❖ Azathioprine (IMUREL®): de 1998 à 2002

La dose reçue par le patient n'est pas connue car les rapports médicaux concernant cette période ne sont plus accessibles.

Bien que ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM), l'azathioprine (IMUREL®) constitue un traitement de fond historique de la SEP, immunosuppresseur couramment utilisé dans la prévention des rejets de greffe en association à des corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs et dans des maladies inflammatoires chroniques intestinales. (73) (81)

L'azathioprine est le dérivé nitro-imidazole de la 6-mercaptopurine (6-MP). Elle se dissocie rapidement in vivo en 6-MP et en un dérivé méthylnitro-imidazole dont l'activité n'est pas connue.

L'azathioprine libérant la 6-MP agit ainsi comme antimétabolite intervenant au niveau enzymatique du métabolisme des purines. Elle inhibe la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques et empêche ainsi la

prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immune. (73)

Le traitement est bien toléré avec un risque carcinologique faible. Les résultats de l'étude British Dutch (1988) sur 250 patients montraient une tendance en faveur du groupe traité par IMUREL® par rapport au groupe placebo, mais la conclusion de l'auteur mentionnait « le bénéfice est trop faible pour proposer ce traitement aux patients atteints de sclérose en plaques ».

Une 2<sup>e</sup> étude nommée Goodkin en 1991, faite sur un faible échantillon, a montré une diminution de la fréquence des poussées. (123)

- ❖ Mitoxantrone (NOVANTRONE®) : de 12/2002 à 04/2003 avec une dose totale de 120 mg

La mitoxantrone est un antinéoplasique cytostatique appartenant à la famille des anthracène-diones de synthèse. Son mode d'action principal est l'activité intercalante, son point d'impact se situerait au niveau de l'ADN. In vitro, son action cytotoxique s'exerce sur les cellules tant en phase de prolifération qu'en phase de repos. (73)

Son utilisation est strictement réservée aux services hospitaliers de neurologie et nécessite une surveillance hématologique, écho-cardiologique, endocrinologique et neurologique adéquate.

Un bilan post-NOVANTRONE® a été réalisé en 2006 comportant une IRM cérébrale et une échographie cardiaque: les résultats montrent une fonction normale du ventricule gauche du cœur. L'IRM montre une atteinte diffuse de la substance blanche sus tentorielle associée à une atrophie diffuse. En sous tentoriel, il y a moins de lésions et pas de prise au gadolinium.

Un 2<sup>e</sup> bilan post-NOVANTRONE® a été réalisé en 2009 montre une activité cardiaque normale. L'IRM montre un élargissement diffus des espaces liquidiens intra et péri-cérébraux et amincissement du corps calleux. Présence d'au moins 10 lésions actives de la substance blanche sus et sous-tentorielle.

- ❖ Interferon bêta 1b (BETAFERON®): en 11/2004 à raison d'une injection sous-cutanée tous les 2 jours

Le BETAFERON® est décrit dans le chapitre II.

Arrêt du BETAFERON® fin 2006 compte tenu d'une intolérance : persistance de la fièvre, de céphalées et phobie des piqûres.

- ❖ Bolus de SOLUMEDROL®: de 12/2005 à 12/2006.

La spécialité est décrite dans le chapitre II.

- ❖ Cyclophosphamide (ENDOXAN®) :

Un traitement par immunosuppresseur, de type Endoxan®, puisqu'il a déjà reçu de la NOVANTRONE® et de l'IMUREL®, avait été discuté en Février 2007. Il a été décidé de ne pas débiter le traitement car le patient était stable d'un point de vue clinique malgré la présence des infections à répétition.

Le cyclophosphamide est un antinéoplasique, cytotoxique utilisé dans le traitement de cancers ovariens, bronchiques, de sarcomes et de neuroblastomes. Il agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles. Ceci entraîne des modifications chimiques ou enzymatiques de l'ADN, et par conséquent une inhibition de sa transcription ou sa réplication et aboutissant à la destruction cellulaire. (73)

Un bilan uro-dynamique a été réalisé en 2009: le résidu post-mictionnel mesuré et est estimé à 100 cc contre indiquant le traitement par ENDOXAN®.

- ❖ Toxine botulique: En 2009 ; pour ses troubles sphinctériens.

En association aux traitements non médicamenteux, le traitement de première intention de la spasticité focale dans la sclérose en plaques repose sur les injections de toxine botulique. Cette dernière a pour but de réduire l'intensité des contractions anormales et involontaires d'un ou plusieurs muscles, permettant de restaurer une motricité proche de la normale et de réduire la douleur liée à la contracture.

La toxine botulique de type A a fait la preuve de son efficacité dans la réduction focale de la spasticité après injection intramusculaire.

Trois spécialités pharmaceutiques sont disponibles en France: la toxine BOTOX® du laboratoire ALLERGAN, la toxine DYSPORT® du laboratoire IPSEN et plus récemment la toxine XEOMIN® du laboratoire Merz.

Une évaluation du traitement est, généralement, réalisée un mois après l'injection pour juger l'efficacité du traitement. La durée d'efficacité du traitement pour les muscles striés est d'environ 3 mois. Les injections de toxine botulique doivent être renouvelées tous les 4 mois si elles sont jugées efficaces pour la spasticité focale.

La fréquence des injections est limitée à un maximum d'une série d'injections tous les 3 mois pour éviter ou retarder le développement d'une résistance au traitement. Certains patients développent tôt ou tard des anticorps contre la toxine botulique, ce qui diminue ou abolit l'effet bénéfique du traitement. (124)

- ❖ Entre 2006 et 2010, le patient a reçu plusieurs séances d'ostéopathie et d'acupuncture qui l'avaient aidé à trouver un certain soulagement.
  
- ❖ Actuellement, le patient fait 4 séances de kinésithérapie par semaine pour apaiser ses douleurs et maintenir une certaine souplesse corporelle après avoir perdu son autonomie.

### **III.2. IMPLICATION DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA PATHOLOGIE**

La prise en charge de la SEP est complexe et les traitements évoluent régulièrement. Tout au long de l'évolution de la maladie, le patient est confronté à des modifications thérapeutiques. Il est donc important d'accompagner le patient dans son traitement.

Nous illustrons ce chapitre par quelques ordonnances montrant la prise en charge symptomatique du patient et nous précisons la nature de nos interventions pour l'accompagner dans le suivi du traitement et améliorer son quotidien.

### III.2.1. EXEMPLES D'ORDONNANCES

#### III.2.1.1. ORDONNANCE N°1

Rédigée par une infirmière le 16/05/15, et comporte :



MEDISET® pansement: 1 soin par jour.

Sérum physiologique 500 ml: 2 flacons.

Compresse stériles en non tissées: 3 boîtes.

IALUSET® crème: 3 tubes.

DUODERM® mince: 2 boîtes.

BISEPTINE® spray: 1 flacon.

Sparadrap: 2 boîtes.

#### Problèmes rencontrés :



Le type du MEDISET® pansement est non précisé.

La BISEPTINE® ne doit pas être prescrite par un infirmier.



### Solutions proposées :

-MEDISSET® pansement : après appel à l'infirmière et l'avoir interrogé sur ses besoins, le MEDISSET® pansement choisi était le standard pour plaies chroniques car il contient en plus des constituants communs (un champ de soin imperméable, une pince précision, une pince anatomique double mort, 10 compresses, 5 films adhésifs transparents, 5 sacs collecteurs de déchets de soin) une paire de ciseau métallique à bout pointu.

Le MEDISSET® pansement est choisi selon les besoins de l'infirmière et la nature des plaies du patient.

-BISEPTINE® (chlorhexidine gluconate): est un antiseptique désinfectant, utilisé pour le traitement local d'appoint des affections de la peau infectée, ou risquant de s'infecter et l'antisepsie des plaies chirurgicales ou traumatiques peu profonde.

Ce produit ne peut pas être prescrit par un infirmier et, par conséquent, le médecin traitant fut contacté pour obtenir une prescription faxée à l'officine.

### III.2.1.2. ORDONNANCE N°2

A l'hospitalisation du 08/09/2015, le traitement de sortie était le suivant:



VESICARE® 5 mg: 1 comprimé le soir par voie orale.

NORMACOL® lavement, solution rectale en récipient uni-dose :

Un lavement si besoin par voie rectale si 3 jours de constipation.

NORMACOL® 62 g/ 100 g, granules enrobés en sachet-dose :

1 sachet matin, midi par voie orale.

LEVETIRACETAM® 500 mg: 1 comprimé matin, midi et soir par voie orale.

FLORIDINE®: 1 pot matin, soir par voie orale.

EDUCTYL® adulte suppositoires effervescent :

Un suppositoire le matin par voie rectale.

DOLIPRANE® 500 mg: 1 g si besoin, à renouveler toute les 6 heures.

#### Problèmes rencontrés :



Le patient présente des problèmes de fausses routes alimentaires, la prise des comprimés est très dangereuse.



### Solutions proposées :

VESICARE ® 5 mg: médicament utilisé pour soulager les symptômes associés à une vessie hyperactive. Les recommandations sont à ne pas écraser le comprimé. En tenant compte de la situation pathologique du patient, et de la nécessité de la prise du médicament, ce dernier sera écrasé quand c'est nécessaire. Un suivi a été fait, et le médicament jugé efficace après écrasement.

NORMACOL® 62/100g, granules enrobés en sachet-dose (dihydrogénophosphate de sodium): ce médicament de phytothérapie (gomme de sterculia) est un laxatif modificateur de la consistance des selles. Le contenu du sachet doit être avalé sans être mâché. A mettre dans l'eau gélifiée du patient.

LEVETIRACETAM®: est un médicament utilisé dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire d'épilepsie. Il s'agit d'un médicament écrasable, à mélanger avec de l'eau gélifiée aromatisée pour masquer le mauvais goût du principe actif.

FLORIDINE®: il s'agit d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales. Hyperprotidique et hypercalorique, il est destiné aux patients à risque de dénutrition et dysphagie. La posologie maximale est de 3 par jour en dessert ou en collation. Il existe sous différentes marques dont CLINUTREN® de Nestlé, FORTIMEL® et DELICAL®.

Après étude de la composition du complément prescrit, un équivalent a été délivré: CLINUTREN®.

C'est une large gamme disponible sous différentes formes (boissons lactées, jus de fruits, crèmes desserts et soupes) et différentes saveurs (vanille, café, fraise, chocolat, orange, pomme ...).

La substitution entre ces formes est possible car ils portent le même code LPP.



## Solutions proposée

En s'adaptant au contexte clinique du patient, nous proposons la gamme CLINUTREN®Energy Fibre qui a la propriété d'avoir en plus des nutriments communs : 3% de fibres, soit 5 g dans 200 ml de boisson et par conséquent une aide pour aller à la selle et une prévention contre la constipation. Cette gamme se présente sous forme de boisson lactée avec différentes saveurs: vanille, café, fruits de bois, abricot, chocolat et neutre.

Cette boisson est à mélanger avec la poudre épaississante pour éviter le risque de fausses routes.

EDUCTYL® (bicarbonate de sodium, tartrate acide de potassium) : suppositoires utilisés dans le traitement symptomatique de la constipation notamment en cas de dyschésie rectale.

DOLIPRANE® 500 mg (paracétamol) : il s'agit d'un antalgique, antipyrétique. La posologie est de 1 g à renouveler toutes les 6 heures. Les recommandations sont de ne pas écraser le contenu ou changer la forme galénique en suppositoire.

En complément d'ordonnance, nous proposons OPTI FIBRE® : une spécialité naturelle à base de fibres de guar hydrolysés. Elle est conçue pour les adultes et enfants à partir de 3 ans pour améliorer le transit intestinal. La posologie consiste en une dose matin et soir à mélanger avec la boisson préférée, compote, yaourt ou soupe.

### III.2.1.3. ORDONNANCE N°3

Lors de l'hospitalisation du 12/08/16, le traitement de sortie était le suivant:



BACTRIM® forte 800mg/160mg: 1 comprimé matin, 1 soir par voie orale.

XATRAL® Lp 10 mg : 1 comprimé le soir, A prendre immédiatement après le repas du soir.

FLORIDINE® crème dessert: 1 pot midi, soir par voie orale.

BACLOFENE® 10 mg: 1 comprimé matin, midi et soir par voie orale.

LEVETIRACETAM® 500 mg: 1 comprimé matin, midi et soir par voie orale.

VESICARE® 5 mg: 1 comprimé le soir par voie orale.



#### Problèmes rencontrés :

Le patient présente des problèmes de fausses routes alimentaires, la prise des comprimés est très dangereuse.



### Solutions proposées :

LEVETIRACETAM®: générique du KEPBRA®. Il s'agit d'un médicament écrasable, à mélanger avec l'eau gélifiée aromatisée pour masquer le mauvais goût du principe actif.

BACLOFENE®: est le générique du LIORESAL®. Médicament indiqué dans les contractures spastiques dans la SEP. Il est écrasable, à mélanger avec l'eau gélifiée aromatisée.

VESICARE® (solifénacine): médicament utilisé pour soulager les symptômes associés à une vessie hyperactive. Le médicament jugé efficace après écrasement.

FLORIDINE®: La posologie maximale est de 3/jour en dessert ou en collation.

En tenant compte des problèmes d'escarres que le patient présente, nous proposons la gamme CLINUTREN Repair®: c'est une gamme destinée aux patients porteurs d'escarres ou plaies qui contient des nutriments impliqués dans la cicatrisation : proline, arginine, vitamine C, sélénium et zinc. CLINUTREN repair® existe en boisson lactée en deux saveurs: vanille et café.

A mélanger avec la poudre épaississante pour éviter les fausses routes alimentaires.

#### III.2.1.4. ORDONNANCE N°4

Rédigée par le médecin traitant le 01/07/2015, et comporte :



KEPPRA® 500: 3 comprimés par jour.

VESICARE® 5 mg: 1 comprimé le soir.

ALFUZOSINE® 10 mg: 1 comprimé le soir.

SPAGULAX® poudre: 2 fois par jour par voie orale

CIFLOX® 500 mg: 2 comprimés par jour pendant 10 jours.

UVEDOSE®: une ampoule à boire une fois par mois pendant 3 mois.



#### Problèmes rencontrés :

Le patient présente des problèmes de fausses routes alimentaires, la prise des comprimés est très dangereuse



### Solutions proposées :

CIFLOX®500 mg (ciprofloxacine): il s'agit d'un antibiotique appartenant à la famille des quinolones. Il est utilisé dans le traitement de diverses maladies infectieuses : infections urinaires, intestinales, pulmonaires et des sinus. La prise peut être pendant ou en dehors des repas. Ce médicament est écrasable, à mélanger avec l'eau gélifiée.

Il faut prendre cet antibiotique avec les produits laitiers (yaourt, lait...) ou des boissons enrichies en minéraux notamment le calcium.

Pendant la durée du traitement, il est recommandé de ne pas s'exposer au soleil.

UVEDOSE® 10000 UI (cholécalférol): le cholécalférol est administré en cas de carence en vitamine D ou en cas de faible exposition au soleil.

L'action de la vitamine D est bénéfique sur l'intestin car elle augmente l'absorption du calcium et des phosphates et sur le squelette dont elle favorise la minéralisation.

Le contenu de l'ampoule est à boire à l'état pur ou à mélanger avec un yaourt.

Il ne faut pas dépasser 10 à 15 mg par an soit 4 à 6 ampoules par an.

### III.2.1.5. ORDONNANCE N°5

Rédigée par le médecin traitant le 03/02/2017, et comporte :



AUGMENTIN® 1g: 1 comprimé matin et soir pendant 7 jours.

DOLIPRANE® 1g en suppositoire: 1 suppositoire toutes les 6 heures.

CUTACNYL®10%: une application le soir pendant 15 jours.



#### Problèmes rencontrés :

La prise des médicaments est dangereuse compte tenu des problèmes de fausses routes.



### Solutions proposées :

AUGMENTIN®: antibiotique composé de l'association d'une pénicilline: amoxicilline, et d'un inhibiteur de bêta-lactamase: acide clavulanique. Ce dernier inhibe certaines enzymes bêta-lactamases produites par des bactéries résistantes et évite ainsi l'inactivation de l'amoxicilline. L'association est indiquée dans le traitement des infections pulmonaires, urinaires et de la sphère ORL.

Il existe sous différentes formes: comprimés, en suspension buvable à la concentration de 500 mg/5 ml.

En tenant compte du problème de fausses routes, la forme choisie est le sachet.

Le sachet contient un gramme de principe actif, à diluer dans l'eau gélifiée ou dans l'eau plate à laquelle est ajoutée une poudre épaississante.

Rédigée le 22/11/2016 par le médecin traitant, et comporte



BISEPTINE®: 1 application matin et soir, flacon de 250 ml.

OMNIFIX®: 1 boîte.

CHLORURE DE SODIUM®: 2 flacons de 500 ml/ semaine.

TULLE GRAS® 10X10 cm: 1 boîte par semaine.

DUODERM® extra-mince: 1 pansement/ jour.

DUODERM E®: 1 pansement/ jour.

AQUACEL® extra: 1 boîte/ mois.

MEPILEX® talon: 1 boîte/mois.

Compresses stériles: 1 boîte.



#### Problèmes rencontrés :

Les dimensions des pansements prescrits (OMNIFIX®, DUODERM® extramince, DUODERM E® et AQUACEL®) ne sont pas connues.



### Solutions proposées :

DUODERM® extra-mince: ce sont des pansements hydrocolloïdes stériles constitués de deux couches :

Couche externe: constituée d'un film de polyuréthane, imperméable aux microbes et aux liquides. Cette couche assure une protection mécanique de la plaie.

Couche interne: hydrocolloïdes répartis dans une matrice alvéolaire.

Le pansement est indiqué dans la prise en charge de plaies chroniques présentant des exsudats faibles à modérés. La taille sélectionnée est 17,5 cm X 17,5 cm.

DUODERM E ®: est un pansement hydrocolloïde constitué de deux couches :

Une couche interne constituée d'une matrice polymérique adhésive en contact avec la plaie, et une couche externe constituée d'une mousse de polyuréthane,

Il peut être utilisé seul ou en pansement secondaire.

Il est indiqué dans la prise en charge des escarres du stade 1 à 4, des plaies traumatiques, des plaies chirurgicales et brûlures du premier et second degré.

La taille choisie est 10 cm X 10 cm.

AQUACEL® extra: c'est un pansement composé de fibres de carboxyméthyl cellulose sodique et d'un renfort de fibres cellulosique. Il existe sous forme de mèche et compresse.

L'AQUACEL® forme un gel doux, humide au contact de la plaie et est indiqué dans le traitement des escarres du stade II à IV, plaies traumatiques et brûlures du second degré. La taille choisie est 12,5 cm X 12,5 cm.

### III.2.1.7. ORDONNANCE N°7

Rédigée par l'infirmière le 27/10/2016 et comporte:



MEDISET® pansement: 4 boites.



#### Problèmes rencontrés

Le type du pansement n'est pas mentionné.



#### Solutions proposées :

D'après les besoins de l'infirmière, le pansement choisi est le MEDISET® détersion.

C'est un set de nettoyage et de recouvrement de plaies chroniques.

Il contient : un champ de soin, 2 pinces anatomiques, 10 compresses de gaze, une curette dermatologique double stérile, films adhésifs stériles hydrofilm et sacs collecteurs de déchets.

### III.2.2. LES CONSEILS ASSOCIÉS



#### Conseils associés : les fausses routes alimentaires

Suite aux problèmes de fausses routes du patient, nous avons proposé des eaux gélifiées.

Les eaux gélifiées ont une texture homogène et non collante, rafraichissante, et apportent au moins 90% d'eau. Elles s'utilisent pour couvrir les besoins hydriques sans risque de fausses routes. Dix saveurs possibles sucrées ou non (menthe, cola, citron, fruit du verger, pomme verte, raisin...). Elles se consomment bien fraîches et à la cuillère. Plusieurs marques sont disponibles notamment: DELICAL®, GELODIET®.

La poudre épaississante est proposée pour épaissir les repas ou les liquides en dehors des eaux gélifiées.

La poudre épaississante CLINUTREN® est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales. Elle est constituée de gomme xanthane qui se mélange rapidement, à chaud comme à froid, à toute préparation liquide ou aliment pour en modifier la texture. L'épaississement est rapide et stable dans le temps. Plusieurs marques sont disponibles notamment: CLINUTREN THIKEN UP CIEAR NEUTRE® et GELODIET® Poudre Epaississante.

Le problème de fausses routes s'aggrave avec le temps et met le patient en danger quand il avale ou parle. Nous avons proposé l'appareil d'aspiration trachéale pour aspirer l'excès de salive. Cette solution a été acceptée par le médecin traitant qui a alors rédigé une ordonnance pour une location à durée indéterminée.

En décembre 2016, à cause de la vague du froid que la région a connu, le patient présente une toux sèche qui finit par évoluer en toux grasse.

En complément des séances de kinésithérapie, nous avons proposé le Coquelusédal® à raison d'un suppositoire le soir pendant 3 jours. Le suppositoire de Coquelusédal® contient du niaouli, grindelia et gelsemium qui ont la propriété de calmer la toux.



### Conseils associés : le régime alimentaire et autres

Pas de régime particulier et surtout privilégier une alimentation variée, riche en fibres alimentaires pour éviter les problèmes de constipation (légumes verts, pain de son...) et éviter la consommation d'aliments ralentissant le transit (riz blanc, pomme de terre...).

Lors de la mise en place d'une corticothérapie dans le cadre d'une poussée, il est recommandé d'observer un régime pauvre en sel et sucres.

La majorité des patients étant sensibles à la chaleur, ils devront éviter les fortes chaleurs (bains chauds, sauna...).

Enfin, concernant le risque d'infections urinaires, les patients doivent s'hydrater suffisamment.

Le sondage urinaire doit se faire au moins six fois par jour pour éviter une stase urinaire.

### **III.2.3. PROPOSITION D'ELEMENTS POUR L'AMELIORATION DE LA PRISE EN CHARGE GLOBALE**

Les solutions précédemment évoquées étaient en lien avec le traitement pris par le patient. Malheureusement, d'autres problèmes concernant la prise en charge globale persistent. L'absence de suivi neurologique représente un inconvénient de taille dans le parcours de soin de ce patient. Les parents estimant que leurs fils ne nécessitent plus de suivi, Mr C.J n'a pas eu de contrôles neurologiques depuis 2012 car selon eux, il a atteint le degré le plus important du handicap et donc la recherche d'un traitement de la pathologie en dehors des traitements symptomatiques est inutile.

A l'heure actuelle, le patient est suivi par le médecin traitant de la famille qui prend en charge les symptômes associés à sa maladie. En effet, leur lieu de résidence est situé dans une région dite de « désert médical ».

Nous constatons également l'absence totale de contact et de coordination entre les différents professionnels de santé qui interviennent dans le suivi de Mr C.J. Des problèmes de spasticité existent en dépit de l'utilisation du BACLOFENE® et sur nos conseils et ceux du kinésithérapeute de Mr C.J, une reprise de la toxine botulique a été proposée mais cela n'a pas pu aboutir en raison des difficultés à trouver un médecin pouvant prescrire cette molécule.

Concernant la prise en charge des escarres, nous avons constaté l'absence de communication entre les infirmières, le médecin et les auxiliaires de vie qui changent toutes les 12 heures.

Au regard de ces constatations, pour améliorer rapidement la qualité de vie du patient, les priorités portent sur :

- ✓ un contrôle neurologique en service de Neurologie et faire le point sur l'évolution de la maladie.
- ✓ Etablissement d'un protocole de soin et de suivi où les différents professionnels de santé peuvent consulter en cas de besoin.

## CONCLUSION

La SEP est une maladie inflammatoire complexe dont le traitement actuel repose sur la prise en charge des poussées et le ralentissement de l'évolution.

Depuis les années 1990 et l'apparition des premiers immunomodulateurs, l'arsenal thérapeutique ne cesse de s'enrichir notamment avec l'apparition des molécules administrées par voie orale. Cependant, les patients souffrant de SEP progressive ne bénéficient pas de traitements spécifiques. C'est pour cela que la recherche s'évertue à explorer toutes les étapes de l'évolution de la maladie: inflammation, auto-immunité,...

L'évolution de la maladie étant potentiellement grave en dépit des traitements dont nous disposons actuellement, la prise en charge se doit d'être multidisciplinaire.

Il est important de traiter les différents symptômes accompagnant la maladie afin d'assurer une qualité de vie la meilleure possible. En effet, les dernières recherches montrent qu'il existe de nouvelles alternatives concernant la prise en charge des symptômes associés à la pathologie; la stimulation cérébrale non invasive. Cette technique permet de moduler l'activité neuronale et faciliter les processus de plasticité cérébrale. Des douleurs chroniques, la spasticité et la fatigue ont été évalués et des résultats prometteurs ont été observés. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de définir la technique de stimulation cérébrale non invasive la plus appropriée pour permettre une personnalisation de la prise en charge.

Ce travail a été élaboré avec, pour objectif de montrer la prise en charge de la sclérose en plaques en stade avancé. (125)

Ce travail aura permis de faire un point sur les moyens actuels de prise en charge de la SEP, de présenter les différents axes de traitements, et de montrer le rôle du pharmacien qui constitue un maillon important dans la chaîne des différents professionnels de santé. Il aura permis également et à travers des illustrations, de montrer le degré d'accompagnement du pharmacien des patients même à un stade avancé de la pathologie.

## ANNEXES

### Annexe 1: Système fonctionnel

<b>Fonction pyramidale</b>	
Normale	0
Perturbée sans handicap	1
Handicap minimal	2
Paraparésie ou hémiparésie faible à modérée ; monoparésie severe	3
Paraparésie ou hémiparésie marquée ; quadriparésie modérée ; ou monoplégie	4
Paraplégie, hémiparésie ou quadriparésie marquée	5
Quadriplégie	6
Inconnue	V

<b>Fonction cérébelleuse</b>	
Normale	0
Perturbée sans handicap	1
Ataxie debutante	2
Ataxie du tronc ou d'un membre modérée	3
Ataxie severe touchant tous les membres	4
L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés	5
Inconnue	V
Signes à porter après le grade lorsque la faiblesse (niveau 3 ou plus sur la cotation de la fonction pyramidale) perturbe l'évolution	X

<b>Fonction du tronc cérébral</b>	
Normale	0
Examen anormal, pas de gene fonctionnelle	1
Nystagmus modéré ou autre handicap modéré	2
Nystagmus severe, faiblesse extra-oculaire marquée ou handicap modéré au niveau d'autres nerfs crâniens	3
Dysarthrie ou autre handicap marqué	4
Dans l'impossibilité d'avaler ou de parler	5
Inconnue	V

<b>Fonction sensitive</b>	
Normale	0
Perception des vibrations ou reconnaissance des figures dessinées sur la peau seulement diminuée	1
Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position et/ou diminution modérée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) sur 3 ou 4 membres	2
Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position et/ou perte de la perception des vibrations sur 1 ou 2 membres; ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres	3
Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou diminution severe de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres	4
Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres, diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête	5
Perte de la sensibilité en dessous de la tête	6
Inconnue	V

<b>Transit intestinal et fonction urinaire</b>	
Normale	0
Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses	1
Retention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare; constipation ou episode diarrhéique	2
Incontinence urinaire fréquente	3
Nécessité d'une cathétirisation pratiquement constante	4
Incontinence urinaire	5
Incontinence urinaire et fécale	6
Inconnue	V

<b>Fonction visuelle</b>	
Normale	0
Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0,7	1
Oeil atteint avec scotome, ou diminution modérée du champ visual mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0,2 ou 0,3	2
Oeil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0,1 à 0,2; ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre oeil de 0,3 ou moins	3
Oeil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum avec correction de 0,1 à 0,2; ou niveau 3 et acuité visuelle maximale de l'autre oeil de 0,3 ou moins	4
Oeil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (avec correction) inférieur à 0,1 ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre oeil de 0,3 ou moins	5
Niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur oeil de 0,3 ou moins	6
Inconnue	V
A utiliser dans les niveaux 0 à 6 lorsqu'il existe une pâleur temporale	X

<b>Fonction cérébrale</b>	
Normale	0
Alteration isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score EDSS)	1
Diminution légère de l'idéation	2
Diminution modérée de l'idéation	3
Diminution marquée de l'idéation ("chronic brain syndrome" modéré)	4
Démence ou "chronic brain syndrome" sévère ou "incompétent"	5
Inconnue	V

<b>Autres fonctions</b>	
Pas d'altération	0
Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)	1
Inconnue	V

## **Annexe 2: Echelle de cotation du handicap (EDSS)**

**0** Examen neurologique normal (tous les systèmes fonctionnels à 0 ; le niveau du SF cérébral peut-être coté à 1).

**1.0** Pas de handicap, signes minimum dans un des SF (c'est-à-dire niveau 1 sauf SF cérébral).

**1.5** Pas de handicap, signes minimum au niveau de plus d'un des SF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du SF cérébral).

**2.0** Handicap minimum au niveau d'un des SF (un niveau 2, les autres à 0 ou 1).

**2.5** Handicap minimum au niveau de 2 SF (deux niveaux 2, les autres à 0 ou 1).

**3.0** Handicap modéré au niveau d'un SF (un SF à 3, les autres à 0 ou 1, ou handicap léger au niveau de 3 ou 4 SF (3-4SF à 2, les autres à 0 ou 1)), pas de problème de déambulation.

**3.5** Pas de problème de déambulation mais handicap modéré au niveau d'un SF (un niveau à 3), et un ou deux SF à 2 ; ou deux SF à 3 ; ou cinq SF à 2.

**4.0** Pas de problème de déambulation (sans aide), indépendant, debout 12h par jour en dépit du handicap relativement sévère consistant en un SF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500m sans aide et sans repos.

**4.5** Déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une

journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale ; handicap relativement sévère, habituellement caractérisé par un SF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents.

Capable de marcher 300m sans aide et sans repos.

**5.0** Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200m ; handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours. (Habituellement les SF sont : un à 5, les autres à 0 ou 1 ; ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).

**5.5** Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100m ; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée.

**6.0** Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100m avec ou sans repos intermédiaire.

**6.5** Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20m sans s'arrêter.

**7.0** Ne peut marcher plus de 5m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant moins de 12h par jour.

**7.5** Incapable de faire quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.

**8.0** Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut

rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ;

conserve en général l'usage effectif des bras.

**8.5** Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.

**9.0** Patient grabataire ; peut communiquer et manger.

**9.5** Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.

**10.0** Décès lié à la SEP.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Françoise Couic-Marinier, François Pillon. Prise en charge d'une sclérose en plaques. *Actual Pharm.* 2016;4884(554):1.
2. Hauteceur P. Histoire-de-la-sep-2012. 2012.
3. min L 10/12/2015 à 15 h 21, dit M a. Origine de la maladie | La sclérose en plaques expliquée [Internet]. [cité 28 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.la-sep-expliquee.com/origine-de-la-maladie/>
4. Définition et chiffres - Fondation Sclérose en plaques [Internet]. [cité 28 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition%20et%20chiffres.html%20c>
5. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):3-13.
6. Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T. Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165(8–9):671-5.
7. Brassat D. Physiopathologie de la sclérose en plaques. *Mal Démyélinisantes Système Nerv.* 2010;39(3):341-8.
8. Vukusic S. Prévenir la sclérose en plaques : un objectif réaliste ? *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(11):836-45.
9. Fromont. A. SEP: signes de début. *Rev Deu Prat.* 2014;28(922):405-6.
10. JIM.fr - Journal International de Médecine [Internet]. [cité 16 août 2017]. Disponible sur: <http://www.jim.fr/>
11. Nessah L, Daoudi S. HLA et SEP : corrélation clinique et paraclinique. *Journ Neurol Lang Fr* 2016. 2016;172:A87-8.
12. Ouallet J-C, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurol.* 2004;1(4):415-57.
13. Balnytė R, Rastenytė D, Vaitkus A, Skrodenienė E, Vitkauskienė A, Ulozienė I. Associations of HLA DRB1 alleles with IgG oligoclonal bands and their influence on multiple sclerosis course and disability status. *Medicina (Mex)*. 2016;52(4):217-22.
14. Mohammadi N, Adib M, Alsahebhosoul F, Kazemi M, Etemadifar M. An investigation into the association between HLA-G 14bp insertion/deletion polymorphism and multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol.* 2016;290:115-8.
15. Fontaine B. Les gènes impliqués dans la sclérose en plaques seront-ils un jour des biomarqueurs du diagnostic de la maladie ? *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(11):833-5.
16. Fugger L, Friese MA, Bell JI. From genes to function: the next challenge to understanding multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(6):408-17.
17. Ramakrishnan V, Akram Husain R, Ahmed SS. Genetic predisposition of IL-10 promoter polymorphisms with risk of multiple sclerosis: A meta-analysis. *J Neuroimmunol.* 2017;306:11-8.
18. Meriem Azouni Rajhi. La sclérose en plaques: physiopathologie, thérapeutiques actuelles et futures. 2015.
19. Landel V, Millet P, Feron F. Vitamine D et maladies neurologiques. *Journ Neurol Lang Fr* 2015. 2015;171:A178.

20. Thouvenot E, Orsini M, Daurès J-P, Camu W. Corrélation entre taux de vitamine D et handicap dans la sclérose en plaques. *Journ Neurol Lang Fr* 2014. 2014;170:A117.
21. Tonnel A-B. Lumière, vitamine D et allergie. 11ème Congrès Francoph Allergol - 19-22 Avril 2016 - Paris Palais Congrès. 2016;56(3):196-8.
22. Giraud P, Diot E. La vitamine D et la sclérose en plaques : étude en neurologie hospitalière non universitaire (VITASEP). *Journ Neurol Lang Fr* 2013. 2013;169:A106.
23. Allal S, Bedrane ZB, Benabadji S, Merad A, Reguig A, Saadi K, et al. Sclérose en plaques et Vitamine D—Étude prospective d'une cohorte de patients au CHU de Tlemcen. *Journ Neurol Lang Fr* 2017. 2017;173:S126.
24. Saied Z, Chatti I, Nasr A, Hassine A, Ben Amor S, Salah Harzallah M, et al. Sclérose en plaques et stress. *Journ Neurol Lang Fr* 2014. 2014;170:A113.
25. Mahmoud I, Aissi M, Younes S, Frih Ayed M. Surpoids et obésité : facteurs de risque de la sclérose en plaques. 32e Congrès Société Fr Endocrinol. 2015;76(4):398.
26. géraldine androdias. physiopathogenie de la sclérose en plaques. 2010.
27. Goujon C, Consigny P, Mrejen S, Bouchaud O, Rosenheim M. Vaccination et sclérose en plaques : les résultats d'une enquête Delphi. 18es Journ Natl D'Infectiologie - Mercredi 21 Au Vendredi 23 Juin 2017. 1 juin 2017;47(4):S131-2.
28. Dr Jean-Philippe CAMDESSANCHE Service de Neurologie – Hôpital Bellevue - ppt télécharger [Internet]. [cité 16 août 2017]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/1297489/>
29. Amiel-Tison C, Gosselin J. Chapitre 1 - Système nerveux central: anatomie, physiologie. In: *Pathologie neurologique périnatale et ses conséquences* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2010. p. 5-13. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294708954000013>
30. Hallouët P. Le système nerveux. In: *Méga Mémo IFSI (2e édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 p. 199-223. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294749247500270>
31. Le mouvement - les muscles -le squelette - le système nerveux [Internet]. [cité 16 août 2017]. Disponible sur: <http://pst.chez-alice.fr/svtiufm/bouger.htm>
32. CISMef. CISMef [Internet]. [cité 16 août 2017]. Disponible sur: <http://www.chu-rouen.fr/page/encephalomyelite-auto-immune-experimentale>
33. Saint-laurent O. Caractérisation neuro-immunitaire d'un modèle d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale spontanée [Internet]. 2013 [cité 22 août 2017]. Disponible sur: [https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/10271/Saint-Laurent\\_Olivia\\_2013\\_memoire.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/10271/Saint-Laurent_Olivia_2013_memoire.pdf?sequence=4&isAllowed=y)
34. liblail R, Kappos L, Steck A. Aspects neuro-immunologiques des affections touchant le système nerveux central et le système nerveux périphérique: encéphalomyélite allergique expérimentale. *neurologie*. 1998;
35. clarisse Scherer FD. sclérose en plaques. *Rev Deu Prat*. 2009;59:695-701.
36. Laplaud D. Mise au point sur la physiopathologie de la sclérose en plaques. 26e Congr Med Phys Readaptation Nantes 13-15 Octobre 2011. 2011;54:e290.
37. Salou M, Elong Ngono A, Garcia A, Michel L, Laplaud D-A. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *Rev Médecine Interne*. 2013;34(8):479-86.
38. Vermersch P. immunologie de la sclérose en plaques: évolution des concepts. *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164(N° HS2):138-46.

39. Dendrou CALFMAF. Immunopathology of Multiple Sclerosis. *Immunology*. 2015;15:545-58.
40. Cossette P. Duquette P. Antel JP. le role des cytokines et des molécules d'adhérence cellulaire dans la formation des lésions de la sclérose en plaques. *m/s*; 1998.
41. Stampanoni Bassi M, Mori F, Buttari F, Marfia GA, Sancesario A, Centonze D, et al. Neurophysiology of synaptic functioning in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(7):1148-57.
42. Dimitri D. Sclérose en plaques: maladie inflammatoire ou dégénérative? *neurologie.com*; 2009.
43. La sclérose en plaques : quelles possibilités de régénération ? | Académie nationale de médecine [Internet]. [cité 3 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.academiemedecine.fr/publication100035820/>
44. Noseworthy JH Lucchinetti C Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Eng J Med*. 2000;(343):938-52.
45. Labauge P. Critères diagnostiques de la sclérose en plaques. *JNLF* 2017. 2017;8(2):118-21.
46. [Site APF de la sclérose en plaques] La poussée, l'identifier, la gérer [Internet]. [cité 25 août 2017]. Disponible sur: <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/spip.php?article310>
47. de Broucker T, Papeix C. Sclérose en plaques rémittente devenant secondairement progressive. *Hors Sér 1 Sclérose En Plaques Arbres Décisionnels À Partir Situat Part*. 2010;1(1):F15-8.
48. Gallien P, Nicolas B, Guichet A. Le point sur la sclérose en plaques. *Kinésithérapie Rev*. 2012;12(125):17-22.
49. Pelletier J. Troubles cognitif dans la sclérose en plaques: fréquents et précoces. *Rev Deu Prat*. 2016;66:42-3.
50. Aissi M, Sghaier N, Narjes M, Younes S, Mahbouba Frih A. Crises épileptiques la seule manifestation clinique d'une sclérose en plaques. *Journ Neurol Lang Fr* 2016. 2016;172:A91-2.
51. de Sèze M, Gamé X. Sclérose en plaques et pelvipérinéologie : troubles vésico-sphinctériens, sexuels et maternité. *Prog En Urol Pelvi-Périnéologie*. 2014;24(8):483-94.
52. Zéphir H. Fatigue et sclérose en plaques. *Prat Neurol - FMC*. 2014;5(1):49-56.
53. El Helou J, Makhoul J, Ghaoui N, Koussa S. Fatigue et sclérose en plaques : rôle des troubles du sommeil. *Journ Neurol Lang Fr* 2017. 2017;173:S197.
54. Rouillet E. evaluation clinique du suivi et de l'évolution. *Rev Neurol (Paris)*. 2001;157(8-9):1121-3.
55. Mesure de l'évolution de la sclérose en plaques [Internet]. *Medipedia*. [cité 29 août 2017]. Disponible sur: [https://fr.medipedia.be/sclerose-en-plaques/news\\_mesure-evolution-sep\\_380](https://fr.medipedia.be/sclerose-en-plaques/news_mesure-evolution-sep_380)
56. ECHELLE EDSS - Recherche Google [Internet]. [cité 29 août 2017]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=ECHELLE+EDSS&client=firefox-b&tbm=isch&imgil=RVpZBhB2zpTDvM%253A%253BiPz6mtRXgPUnxM%253Bhttp%25253A%252F%25252Ffr.medipedia.be%25252Fsclerose-en-plaques-zoom%25252Fpourquoi-des-echelles-devaluation-de-la-sep&source=iu&pf=m&fir=RVpZBhB2zpTDvM%253A%252CiPz6mtRXgPUnxM%252C\\_&usg=\\_\\_4oRhtxNCf9MNIcAD6WLp0lcZ04%3D&biw=1280&bih=691&ved=0ahUKEwi2osOhyf3VAhXI2hoKHTE0AiwQyjclRA&ei=bfWIWfa3Kci1a7HoiOAC#imgcr=RVpZBhB2zpTDvM](https://www.google.com/search?q=ECHELLE+EDSS&client=firefox-b&tbm=isch&imgil=RVpZBhB2zpTDvM%253A%253BiPz6mtRXgPUnxM%253Bhttp%25253A%252F%25252Ffr.medipedia.be%25252Fsclerose-en-plaques-zoom%25252Fpourquoi-des-echelles-devaluation-de-la-sep&source=iu&pf=m&fir=RVpZBhB2zpTDvM%253A%252CiPz6mtRXgPUnxM%252C_&usg=__4oRhtxNCf9MNIcAD6WLp0lcZ04%3D&biw=1280&bih=691&ved=0ahUKEwi2osOhyf3VAhXI2hoKHTE0AiwQyjclRA&ei=bfWIWfa3Kci1a7HoiOAC#imgcr=RVpZBhB2zpTDvM)
57. Heinzlef O. Handicap moteur. Sclérose En Plaques Reconsidérer Handicap Dès Son Apparit. 2009;165:S163-6.
58. Béthoux F. Évaluation et sclérose en plaques. *Ann Réadapt Médecine Phys*. 2005;48(6):369-75.

59. Depaz R, Aboab J, Gout O. Actualités dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques. *Rev Médecine Interne*. 2013;34(10):628-35.
60. Cotton F. Suivi en imagerie par résonance magnétique des patients avec une sclérose en plaques : comment ? *JNLF* 2016. 2016;7(2):153-8.
61. Freeman L, Louapre C, Galanaud D, Stankoff B. Imagerie du système nerveux central dans la sclérose en plaques. *Mal Démyélinisantes Système Nerv*. 2010;39(3):349-58.
62. Gout O. Sclérose en plaques. Dossier. *Rev Prat*. 2016;66:31-50.
63. Brassat D. Les formes secondairement progressives de SEP. *JNLF* 2017. 2017;8(2):122-5.
64. Sclérose en plaques. diagnostic [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 1 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/sclerose-plaques>
65. Caudie C, Allauzen O, Bancel J, Later R. Apport de la focalisation isoélectrique des immunoglobulines G du liquide céphalorachidien dans le bilan biologique précoce de la sclérose en plaques. *Ann Biol Clin (Paris)*. 3 avr 2000;58(2):187-93.
66. B. Brochet. indications thérapeutiques lors des poussées de sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)*. 2001;157(8-9):988-95.
67. Méthylprednisolone. In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 17 août 2017]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9thylprednisolone&oldid=138450361>
68. Le Page E, Deburghgraeve V, Veillard D, Edan G. La prise en charge des poussées de sclérose en plaques en 2016. 2016. 2016;7(2):166-73.
69. Cristina Ramo. Study to Compare the Clinical and Radiological Efficacy of 625 mg Versus 12...: Trouvez un livre, un article... [Internet]. [cité 9 oct 2016]. Disponible sur: <http://eds.a.ebscohost.com/doc-distant.univ-lille2.fr/eds/detail/detail?vid=0&sid=02b72bae-dc74-41c1-a5cf-e03088cc561f%40sessionmgr4007&bdata=JkF1dGhUeXBIPWIwLHVpZCZsYW5nPWZyJnNpdGU9ZWRzLWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=edsclt.NCT01986998&db=edsclt>
70. Menno T Pruijij, Anne Cherpillaud, Bruno Vogt. La plasmaphérèse: technique, complications et indications. *Rev Médicale Suisse*. 2008;4:581-8.
71. Gueguen A, Gout O. Nouveaux médicaments, incidence sur la stratégie de prise en charge de la sclérose en plaques. *Rev Prat*. 2016;66(1):44-50.
72. Vermersch P, de Seze J, Ferriby D, Stojkovic T. Interférons et maladies neurologiques. *Rev Médecine Interne*. 2002;23:475S-480S.
73. eVIDAL [Internet]. [cité 17 août 2017]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr/login.html>
74. Fanny Jarnet - Université Paris Diderot-Paris 7 [Internet]. [cité 17 août 2017]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/fr/document/view/38554995/fanny-jarnet-universitac-paris-diderot-paris-7>
75. Ouallet J-C. Traitements de fond de la sclérose en plaques : enseignements des études randomisées comparatives directes. *Rev Neurol (Paris)*. 2010;166(1):21-31.
76. Mekies C, Coustans M, Bourhis Y, Bourée S, Nouet S, Debouverie M. Facteurs associés à l'acceptance d'un traitement par interféron  $\beta$ -1a intramusculaire chez des patients souffrants de sclérose en plaques : résultats de l'étude ADOPTÉ. *Journ Neurol Lang Fr* 2017. 2017;173:S123-4.
77. Vermersch P. Traitements de fond de la sclérose en plaques. *Rev Prat*. 2008;22(798):285-7.

78. Nerrant E, Charif M, Ramay A-S, Perrochia H, Patrier L, Menjot De Champfleury N, et al. Une complication rénale rare du traitement par interféron- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) dans la sclérose en plaques : le syndrome hémolytique et urémique. *Journ Neurol Lang Fr* 2014. 2014;170:A113-4.
79. Ouallet JC. L'interféron pégylé, un nouvel interféron bientôt disponible avec seulement deux injections par mois. *Courr Sclérose En Plaques*. 2015;(143):20-1.
80. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung H-P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the interferon-betas, glatiramer acetate, and mitoxantrone in multiple sclerosis. *Treat Strateg Mult Scler*. 2007;259(1):27-37.
81. Faure S. Médicaments de la sclérose en plaques. *Actual Pharm*. 2016;55(554):55-9.
82. Liblau R. Glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis: evidence for a dual anti-inflammatory and neuroprotective role. *Suppl Title Recent Adv Mult Scler Challenging Paradig*. 2009;287:S17-23.
83. \_formula.Teriflunomide [Internet]. [cité 18 août 2017]. Disponible sur: [http://www.druginformation.com/RxDrugs/T/\\_formula.Teriflunomide.png](http://www.druginformation.com/RxDrugs/T/_formula.Teriflunomide.png)
84. Hubert Dechy. Le teriflunomide, Aubagio. *Courr SEP*. 2014;(140):14-6.
85. Lebrun C, de Seze J. Deux nouveaux traitements par voie orale dans la sclérose en plaques rémittente. *Rev Neurol (Paris)*. 2014;170(12):721-2.
86. Michiels Y, Voirin M. Les nouvelles formes médicamenteuses orales dans la sclérose en plaques. *Actual Pharm*. 2015;54(547):41-5.
87. nrneurol.2014.42-f1.jpg (Image JPEG) [Internet]. [cité 18 août 2017]. Disponible sur: <https://images.nature.com/full/nature-assets/nrneurol/journal/v10/n4/images/nrneurol.2014.42-f1.jpg>
88. Busch E. nouveaux traitements. *LORSEP*. 2014;
89. dimethyl fumarate [Internet]. [cité 24 févr 2016]. Disponible sur: <https://www.diagnosisms.com/wp-content/uploads/2012/08/BG-12.jpg>
90. Mécanisme d'action du Tecfidera [Internet]. [cité 18 août 2017]. Disponible sur: <http://img.medscape.com/article/821/109/fig1-821109.jpg>
91. Chevalier J, Chamoux C, Hammès F, Chicoye A. Analyse coût-efficacité d'un nouveau traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente en France : perspective sociétale. *Journ Neurol Lang Fr* 2016. 2016;172:A85-6.
92. Tecfidera® (diméthyl fumarate) : nouvelles mesures pour minimiser le risque de LEMP - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 août 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Tecfidera-R-dimethyl-fumarate-nouvelles-mesures-pour-minimiser-le-risque-de-LEMP-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
93. Fingolimod. In: Wikipédia, a enciclopédia livre [Internet]. 2014 [cité 23 avr 2016]. Disponible sur: <https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Fingolimod&oldid=39263074>
94. Michel L. Mécanismes immunologiques des traitements de fond de la sclérose en plaques. *JNLF* 2016. 2016;7(2):159-65.
95. Les Nouveaux traitements de la SEP [Internet]. [cité 1 juin 2016]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/3116514/>

96. Gradel A, Aupy J, Patry I, Laporte A, Ouallet J-C. Un rebond sévère après arrêt du Fingolimod. *Journ Neurol Lang Fr* 2014. 2014;170:A107.
97. Errami V, Ongagna J-C, Courtois S, Zaenker C, Gaultier C, Kopf A, et al. Expérience alsacienne de patients atteints de sclérose en plaques traités par Gilenya. *Journ Neurol Lang Fr* 2013. 2013;169:A104.
98. Natalizumab. In: Wikipedia [Internet]. 2017 [cité 19 août 2017]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Natalizumab&oldid=793920141>
99. Androdias G, Vukusic S. Comment je gère un traitement par natalizumab au-delà de la 24e cure. *Prat Neurol - FMC*. 2015;6(3):181-7.
100. Giovannoni G. Multiple Sclerosis Research: Cognitive reserve: MRI and Alemtuzumab [Internet]. Multiple Sclerosis Research. 2013 [cité 18 mai 2016]. Disponible sur: <http://multiple-sclerosis-research.blogspot.com/2013/06/cognitive-reserve-mri-and-alemtuzumab.html>
101. Corlobé A., Charif M., Mania A., Outteryck O., de Sèze J., Labauge P. Traitement d'induction dans la sclérose en plaques: place du natalizumab. *Rev Neurol (Paris)*. 2014;170(1):2-5.
102. Brochet B, Ruet A. Les traitements de fond de seconde intention dans la sclérose en plaques rémittente-récurrente. *Journ Enseign Supér Neurol JNLF* 2012. 2012;3(2):91-9.
103. Ciron J, Hautecoeur P, Mathis S, Neau J-P. Natalizumab throughout pregnancy: Risk of low platelet count in the newborn at delivery. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(2):165-6.
104. La Mitoxantrone [Internet]. [cité 19 août 2017]. Disponible sur: [http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09\\_Chimiotherapie/Complements/g09\\_comp04.php](http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Complements/g09_comp04.php)
105. Le Page E, Leray E, Taurin G, Coustans M, Chaperon J, Edan G. Étude observationnelle de la mitoxantrone dans les formes rémittentes actives de sclérose en plaques: suivi à long terme d'une cohorte de 100 patients consécutifs. *Rev Neurol (Paris)*. 2006;162(2):185-94.
106. Brochet B. Mitoxantrone et sclérose en plaques: bénéfices et risques. *Rev Neurol (Paris)*. 2006;162(2):157-9.
107. DNA intercalation by mitoxantrone based on 4G0V2.png [Internet]. Health and Medicine Wiki. [cité 1 juin 2016]. Disponible sur: [http://health-and-medicine.wikia.com/wiki/File:DNA\\_intercalation\\_by\\_mitoxantrone\\_based\\_on\\_4G0V2.png](http://health-and-medicine.wikia.com/wiki/File:DNA_intercalation_by_mitoxantrone_based_on_4G0V2.png)
108. Ory S, Debouverie M, Le Page E, Pelletier J, Malikova I, Gout O, et al. Utilisation de la mitoxantrone dans les formes malignes inauguraux de sclérose en plaques. Étude observationnelle de 30cas. Évaluations cliniques et IRM à un an. *XIes Journ Mal Système Nerv Périphérique*. 2008;164(12):1028-34.
109. ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 août 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/searchengine/general\\_search?SearchText=comit%C3%A9+de+pharmacovigilance+CT012014023&ok=Valider](http://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=comit%C3%A9+de+pharmacovigilance+CT012014023&ok=Valider)
110. Dubey D., Cano CA., Stuve O. Intractable and highly active relapsing multiple sclerosis- role of alemtuzumab. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2405-14.
111. Ayrygnac X, Collongues N, Vukusic S, Le Page E, Maillart E, De Seze J, et al. Alemtuzumab en France : données des autorisations d'importation à 1 an. *Journ Neurol Lang Fr* 2016. 2016;172:A90.
112. Ocrelizumab: Fin de la esclerosis múltiple? – Biología Molecular [Internet]. [cité 1 juin 2016]. Disponible sur: <https://biomolecularblog.wordpress.com/2015/11/02/ocrelizumab-fin-de-la-esclerosis-multiple/>

113. Vukusic S, Hauser SL, Arnold D, Traboulsee A, Klingelschmitt G, Garren H, et al. Efficacité et sécurité de l'ocrelizumab chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente : résultats d'OPERA I et II, études de phase III, en double-insu, double-placebo, versus interféron bêta-1a. *Journ Neurol Lang Fr* 2016. 2016;172:A99.
114. Vermesch P, De Seze J, Bernasconi C, Wei W, Belachew S, Chin P, et al. Évaluation de l'absence de progression (NEP) en utilisant une mesure composite du handicap, chez les patients atteints de primaire progressive (SEP-PP) traités par ocrelizumab. *Journ Neurol Lang Fr* 2017. 2017;173:S118-9.
115. De Seze J, Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Li C, Mairon N, et al. Réactions liées à la perfusion chez des patients atteints de de sclérose en plaques récurrente ou primaire progressive traités par ocrelizumab. Résultats des études OPERA I, OPERA II et ORATORIO. *Journ Neurol Lang Fr* 2017. 2017;173:S118.
116. BIOTINE [Internet]. [cité 19 août 2017]. Disponible sur: [https://www.google.fr/search?q=BIOTINE&client=firefox-b&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwi-ndXA-v3SAhXEfhoKHYYaoDI8Q\\_AUICSgC#imgrc=IPvHv9lffXZCbM](https://www.google.fr/search?q=BIOTINE&client=firefox-b&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwi-ndXA-v3SAhXEfhoKHYYaoDI8Q_AUICSgC#imgrc=IPvHv9lffXZCbM):
117. SEP : Biotine et forme progressive - Fondation Sclérose en plaques [Internet]. [cité 25 août 2017]. Disponible sur: [https://www.arsep.org/fr/actualites/sep\\_::\\_biotine\\_et\\_forme\\_progressive.html](https://www.arsep.org/fr/actualites/sep_::_biotine_et_forme_progressive.html)
118. Fromont A, Romain G, Audry D, Moreau T. Cohorte dijonnaise des 50 premières scléroses en plaques progressives traitées par biotine. *Journ Neurol Lang Fr* 2017. 2017;173:S123.
119. Maillart E. Prise en charge thérapeutique des formes progressives de SEP. *Journ Neurol Lang Fr* 2017. 2017;173:S191.
120. Papeix C., Stankoff B. SEP: quoi de neuf? *Rev Deu Prat*. 2014;28(924):503-4.
121. Vermersch P. Régénérescence et sclérose en plaques : mythe ou réalité. *Journ Neurol Lang Fr* 2013. 2013;169:A239.
122. Chan D, Binks S, Nicholas JM, Frost C, Cardoso MJ, Ourselin S, et al. Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. août 2017;16(8):591-600.
123. Lubetzki C. Traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)*. 2001;157(8-9):996-1000.
124. Traitement par toxine botulique - Neurologie - Cliniques universitaires Saint-Luc [Internet]. [cité 19 août 2017]. Disponible sur: <http://www.saintluc.be/services/medicaux/neurologie/toxine-botulique.php>
125. Ayache SS, Chalah MA, Lefaucheur J-P. Stimulation corticale non invasive et sclérose en plaques. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 2017;47(3):188.

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année Universitaire 2016/ 2017

**Nom:** NAIB

**Prénom:** Yamina

**Titre de la thèse:** Sclérose en plaques: physiopathologie et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la pathologie en stade avancé

**Mots-clés:** sclérose en plaques, physiopathologie, stratégie thérapeutique, prise en charge, pathologie en stade avancé

---

**Résumé:**

La sclérose en plaques est une maladie chronique inflammatoire du système nerveux central. Elle se caractérise par la destruction de la gaine de myéline protégeant les neurones et conduisant à un handicap irréversible.

Bien que les mécanismes physiopathologiques ne soient pas bien élucidés, la recherche est en constante évolution pour mieux comprendre les secrets de cette pathologie ainsi que développer de nouveaux traitements.

L'arsenal thérapeutique ne cesse de s'enrichir notamment avec l'arrivée de nouvelles molécules administrées par voie orale qui vont, à terme, probablement améliorer la stratégie thérapeutique.

Le but de ce travail est d'illustrer la prise en charge variée de patient atteint de sclérose en plaques en stade avancé et montrer le rôle du pharmacien d'officine au sein de l'équipe médicale concernée.

---

**Membres du jury:**

**Président:** Mr BELARBI Karim  
Maitre de conférences- Université de Lille II

**Assesseur(s):** Mme ROGER Nadine  
Maitre de conférences- Université de Lille II

**Membre(s) extérieur(s):** Mme MARSZALEK Inès  
Docteur en Pharmacie- Grigny (Essonne)

