

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

Soutenue publiquement le 29 octobre 2021

Par **Monsieur Frédéric BASSET**

---

**Évolution de la prise en charge de la**  
**sclérose en plaques**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur CARNOY Christophe, *Professeur en Immunologie, Université de Lille*

**Directeur, conseiller de thèse :** Monsieur BERTRAND Régis, *Diplôme d'Etat de pharmacien, Directeur Marketing, VIFOR Pharma, Paris - France*

**Assesseur(s) :**

- Madame FERAUD Camille, *Docteur en pharmacie, Attachée de recherche clinique – ICTA PM*
- Monsieur PAYELLEVILLE Ambroise, *Docteur en pharmacie, Chef de projet Marketing – Urgo Medical*



## ***Faculté de Pharmacie 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.**





## Faculté de Pharmacie de Lille



du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle

M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques

M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie

M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

## ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

## Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

# Remerciements

Tout d'abord, je souhaiterais remercier Christophe Carnoy d'avoir accepté d'être mon Président de jury et d'avoir fait preuve d'une réactivité à toute épreuve !

Un merci tout particulier à Régis, mon directeur de thèse, qui m'a soutenu sur la longueur et m'a apporté énormément de bonnes idées, tout en me guidant et en étant disponible dès que je coïnçais sur un sujet ! Plus qu'à passer la soutenance, et tu auras un enfant de moins à ta charge !

Je tiens à remercier Camille, plus récente dans le projet, mais tout aussi importante ! Tu as su m'aider à prendre conscience de ma procrastination à chaque fois qu'il le fallait.

Et enfin, dernier membre de mon jury, et non des moindres : Ambroise ! Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, surtout en dernière minute, et de t'être impliqué à ce point. Pour une fois qu'on arrive à rester sérieux tout au long d'un même projet, c'est beau !

Indirectement liés à ma thèse, je tiens à remercier mes parents, qui ont accueilli leur Tanguy à bras ouverts et qui l'ont chouchouté ! Un grand merci à ma sœur, mon beau-frère et mes deux petits neveux, qui ont été un solide soutien moral !

Big up à mes potes du nord, qui m'ont soutenu (sauf quand ils m'invitaient à aller dans les bars) et qui ont été compréhensifs quant à mes indisponibilités récurrentes. Rico et Dylou, merci de m'avoir aidé à décompresser en vous mettant des fessées aux fléchettes !

Autres acteurs indirects, mais qui en ont sacrément entendu parler : mes potes de NYC. PA, Jendel, Védât, Eva et Cam... Je vous ai rabâché les oreilles avec ça, mais c'était pour la bonne cause ! Merci d'avoir été compréhensifs et de m'avoir soutenu, même quand je devenais infernal.

Je n'ai jamais été très bon en remerciements, mais je vous remercie tous du fond du cœur !



# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>13</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>21</b>
<b>Table des illustrations</b> .....	<b>23</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>25</b>
<b>Première partie : La sclérose en plaques</b> .....	<b>27</b>
<b>Chapitre I. Définition de la sclérose en plaques</b> .....	<b>27</b>
I. Physiopathologie de la SEP .....	27
II. Différentes formes de SEP .....	28
A. Récurrente-rémittente (SEP-RR).....	29
B. Primaire progressive (SEP-PP) .....	29
C. Secondairement progressive (SEP-SP) .....	29
III. Pronostic général .....	30
<b>Chapitre II : Epidémiologie et étiologie</b> .....	<b>31</b>
I. Epidémiologie.....	31
A. Répartition de la SEP dans le monde.....	31
B. Répartition de la SEP en France .....	32
II. Etiologie .....	32
A. Facteurs génétiques.....	32
1. Complexe majeur d'histocompatibilité.....	33
2. Interleukines et médiateurs chimiques .....	33
B. Facteurs infectieux .....	33
1. Hypothèse du mimétisme moléculaire .....	33
2. Hypothèse rétrovirale.....	34
C. Facteurs environnementaux.....	34
1. Vitamine D et système immunitaire.....	34
2. Le tabac.....	35
3. Les vaccins.....	35
<b>Chapitre III : Manifestations cliniques</b> .....	<b>36</b>
I. Phase initiale.....	36
A. Troubles moteurs .....	36
1. Atteinte pyramidale .....	36

2.	Atteinte cérébelleuse .....	36
B.	Troubles visuels .....	37
C.	Troubles sensitifs .....	37
D.	Troubles résultant d'une atteinte du tronc cérébral .....	37
II.	Phase d'état .....	37
A.	Troubles vésico-sphinctériens et sexuels .....	37
B.	Fatigue .....	38
C.	Troubles cognitifs .....	38
D.	Manifestations paroxystiques et douleur.....	38
E.	Troubles psychopathologiques.....	39
<b>Chapitre IV : Diagnostic et suivi .....</b>		<b>40</b>
I.	Diagnostic .....	40
A.	Examens paracliniques .....	40
1.	Imagerie par résonance magnétique .....	40
2.	Analyse du Liquide cébrospinal .....	41
3.	Potentiels évoqués .....	41
B.	Syndrome cliniquement isolé.....	42
C.	Critères diagnostiques.....	42
II.	Evaluation et suivi .....	42
A.	EDSS .....	42
B.	MSFC.....	43
<b>Chapitre V : Prise en charge thérapeutique.....</b>		<b>44</b>
I.	Différents types de traitements.....	44
A.	Traitement des poussées .....	44
B.	Traitements de fond dans la SEP-RR.....	44
1.	Traitements de fond de 1 <sup>ère</sup> ligne .....	44
▪	Immunomodulateurs injectables .....	44
▪	Les traitements par voie orale.....	45
▪	Ocrelizumab (Ocrevus®).....	46
2.	Traitements de fond de 2 <sup>ème</sup> ligne .....	46
▪	Fingolimod (Gilenya®) .....	46
▪	Natalizumab (Tysabri®) .....	47
▪	Mitoxantrone (Esep®) .....	47
▪	Alemtuzumab (Lemtrada®) .....	47
▪	Cladribine (Mavenclad®).....	48

▪	Traitements récents ou à venir <sup>64</sup> .....	49
C.	Traitements de fond dans la SEP progressive.....	49
▪	Rituximab (Mabthéra®).....	49
▪	Ocrelizumab (Ocrevus®).....	49
▪	Mitoxantrone (Elsép®) .....	49
▪	Traitements à venir .....	49
D.	Traitements symptomatiques <sup>65,66</sup> .....	50
▪	Spasticité .....	50
▪	Douleurs et troubles sensitifs.....	50
▪	Troubles vésico-sphinctériens .....	50
▪	Troubles sexuels .....	51
▪	Troubles digestifs .....	51
▪	Fatigue .....	51
II.	Approche thérapeutique .....	52
A.	Induction vs escalade.....	52
B.	Prise en charge précoce – prévention .....	53
C.	SEP et grossesse <sup>68,69</sup> .....	53
	<b>Chapitre VI : Prise en charge multidisciplinaire .....</b>	<b>55</b>
I.	Le parcours de soins.....	55
II.	L'équipe multidisciplinaire .....	55
A.	Le neurologue .....	55
B.	L'infirmière diplômée d'état.....	55
C.	Les autres professionnels de santé .....	56
1.	Radiologue .....	56
2.	Psychologue .....	56
3.	Médecin de médecine physique et de réadaptation .....	56
4.	Professionnels paramédicaux des soins de rééducation.....	56
5.	Autres intervenants médicaux.....	56
III.	Le patient, un acteur majeur de sa santé.....	57
	<b>Deuxième partie : Évolutions majeures de la prise en charge globale de la sclérose en plaques .....</b>	<b>59</b>
	<b>Chapitre I : Diagnostic.....</b>	<b>59</b>
I.	Critères de McDonald.....	59
II.	Recommandations européennes.....	60
III.	Recommandations de l'American Academy of Neurology .....	61

IV. Neurofilaments .....	62
A. Un biomarqueur du LCS dans la SEP .....	62
B. Un biomarqueur sanguin dans la SEP.....	62
1. Un biomarqueur prédictif .....	63
2. Une vaste base de données normatives de référence .....	64
3. Un marqueur de la santé neuronale.....	65
4. Une aide à la prise en charge thérapeutique .....	65
<b>Chapitre II : Evolution du parcours de soins .....</b>	<b>66</b>
I. Plan des maladies neurodégénératives 2014-2019 .....	66
A. Organisation et pilotage du PMND .....	66
1. Le comité de suivi .....	66
2. L'équipe projet.....	66
3. Comités référents des MND.....	67
B. Orientations, mesures et objectifs .....	67
1. 3 grands priorités .....	67
2. 4 axes stratégiques.....	68
C. Echéance et bilan du PMND .....	69
1. Les acquis <sup>88</sup> .....	69
2. Recommandations <sup>89, 90</sup> .....	69
D. Les pôles et réseaux de soins SEP <sup>88</sup> .....	71
E. CRC SEP : Centres de Ressources et de Compétences de la Sclérose en Plaques <sup>91, 92</sup> .....	72
1. Introduction.....	72
2. Définition .....	72
3. Missions .....	73
II. Parcours de soins en pratique.....	73
A. Une prise en charge pluridisciplinaire .....	73
B. Une évolution constante.....	73
C. Une prise en charge échelonnée.....	74
D. Un environnement de plus en plus protocolisé .....	74
E. Une grande implication du patient .....	75
1. L'IETP.....	75
2. Patients-experts.....	76
III. Place de l'e-santé.....	76
A. Introduction .....	76

B.	Un décloisonnement de la prise en charge.....	77
C.	Un accompagnement digital.....	78
<b>Chapitre III : Big pharmas, traitements novateurs et accès au marché.....</b>		<b>80</b>
I.	Les big pharmas aux commandes <sup>56,102</sup> .....	80
II.	Traitements novateurs.....	81
A.	Ocrelizumab (Ocrevus®).....	81
1.	Introduction.....	81
2.	Histoire.....	81
3.	Indications.....	83
4.	Mode d'action.....	83
B.	Ofatumumab (Kesimpta®).....	83
1.	Introduction.....	83
2.	Histoire.....	83
3.	Indication.....	84
4.	Mécanisme d'action.....	84
C.	Ozanimod (Zeposia®).....	84
1.	Introduction.....	84
2.	Histoire.....	84
3.	Indication.....	85
4.	Mécanisme d'action.....	85
D.	Les molécules prometteuses.....	85
1.	Ublituximab.....	85
2.	Ibudilast.....	85
3.	Inhibiteurs de la tyrosine-kinase de Bruton <sup>154-157</sup> .....	86
4.	« Mega-essai » <sup>158</sup> .....	86
III.	Accès au marché.....	87
A.	Un marché de plus en plus concurrentiel.....	87
1.	Un gros marché <sup>159, 160</sup> .....	87
2.	Une grosse bataille <sup>162</sup> .....	87
B.	Pression des prix <sup>159,161</sup> .....	88
C.	Une influence politique <sup>163-168</sup> .....	89
D.	Une souveraineté nationale <sup>169,170</sup> .....	90
E.	Les « flops ».....	90
1.	Cladribine <sup>171,172</sup> .....	90
2.	Alemtuzumab <sup>172</sup> .....	91

3. Biotine <sup>172,173</sup> .....	91
4. Daclizumab <sup>172</sup> .....	92
<b>Chapitre V : Conclusion .....</b>	<b>93</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>95</b>
<b>Annexe I .....</b>	<b>95</b>
<b>Annexe II .....</b>	<b>99</b>
<b>Annexe III .....</b>	<b>99</b>
<b>Annexe IV.....</b>	<b>102</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>107</b>

## Liste des abréviations

<b>AAN</b>	American Association of Neurology
<b>ALD</b>	Affection longue durée
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>APA</b>	Activité physique adaptée
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>ASMR</b>	Amélioration du service médical rendu
<b>BHE</b>	Barrière hémato-encéphalique
<b>BMS</b>	Bristol Myers Squibb
<b>BOC</b>	Bandes oligoclonales
<b>CBD</b>	Cannabidiol
<b>CEPS</b>	Comité économique des produits de santé
<b>CEPS</b>	Comité économique des produits de santé
<b>CHU</b>	Centre hospitalier universitaire
<b>CMH</b>	Complexe majeur d'histocompatibilité
<b>CMV</b>	Cytomégalovirus
<b>CRC</b>	Centre de ressources et de compétences
<b>CT</b>	Commission de la Transparence
<b>DIS</b>	Dissémination spatiale
<b>DIT</b>	Dissémination temporelle
<b>EBV</b>	Epstein-Barr virus
<b>EDSS</b>	Expanded disability status scale
<b>ETP</b>	Education thérapeutique du/des patient(s)
<b>HAD</b>	Hospitalisation à domicile
<b>HAS</b>	Haute autorité de santé
<b>HHV</b>	Humain Herpes Virus
<b>HLA</b>	Human leukocyte antigen
<b>HPST</b>	Hôpital, patients, santé, territoires
<b>HPV</b>	Virus du papillome Humain
<b>HSV</b>	Herpes virus simplex
<b>IDE</b>	Infirmière diplômée d'État
<b>IETP</b>	Information et éducation thérapeutique du patient
<b>IFN</b>	Interféron
<b>IgG</b>	Immunoglobuline G
<b>IL</b>	Interleukine

<b>IL7RA</b>	Chaines $\alpha$ du récepteur à l'interleukine 7
<b>IM</b>	Intramusculaire
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>IV</b>	Intraveineux/intraveineuse
<b>LB</b>	Lymphocyte B
<b>LCS</b>	Liquide cérébro-spinal (anciennement « liquide céphalo-rachidien »)
<b>LFSS</b>	Loi de financement de la sécurité sociale
<b>LT</b>	Lymphocyte T
<b>MBP</b>	Myelin basic protein
<b>MND</b>	Maladie neurodégénérative
<b>MPR</b>	Médecine physique et réadaptation
<b>MPR</b>	Médecin physique et réadaptation
<b>MSFC</b>	Multiple Sclerosis Functional Composite
<b>MSRV</b>	Multiple sclerosis-associated retrovirus
<b>NfL</b>	Neurofilament à chaîne légère
<b>NFS</b>	Numération de formule sanguine
<b>NK</b>	Lymphocyte Natural Killer
<b>NO</b>	Monoxyde d'azote
<b>NORB</b>	Névrite optique rétrobulbaire
<b>PE</b>	Potentiel évoqué
<b>PF</b>	Paramètre fonctionnel
<b>PMC</b>	Protocole minimum commun
<b>PMND</b>	Plan des maladies neuro-dégénératives
<b>PNDS</b>	Protocole national de diagnostic et de soins
<b>PP</b>	Primaire progressive
<b>RR</b>	Récurrente-rémittente
<b>RTU</b>	Recommandation temporaire d'utilisation
<b>SCI</b>	Syndrome cliniquement isolé
<b>SEP</b>	Sclérose en plaques
<b>SMR</b>	Service médical rendu
<b>SNC</b>	Système nerveux central
<b>SP</b>	Secondairement progressive
<b>TAP</b>	Taux annualisé de poussées
<b>THC</b>	Tétrahydrocannabinol
<b>TMO</b>	Transplantation de moelle osseuse

# Table des illustrations

Figure 1 : Illustration d'un neurone et de la dégradation de sa gaine de myéline .....	27
Figure 2 : Atteinte neuronale dans la SEP .....	28
Figure 3 : Les deux évènements cliniques caractérisant la SEP .....	28
Figure 4 : Les différentes formes de la SEP .....	29
Figure 5 : Prévalence de la SEP dans le monde <sup>13</sup> .....	31
Figure 6 : Prévalence de la SEP en France <sup>13</sup> .....	32
Figure 7 : Incidence de la SEP en France <sup>13</sup> .....	32
Figure 8 : Répartition et fréquence des atteintes présentes dans la sclérose en plaques <sup>35</sup> ...	36
Figure 9 : Troubles psychopathologiques dans la SEP <sup>38</sup> .....	39
Figure 10 : Exemples de séquences pondérées à l'IRM <sup>6</sup> .....	41
Figure 11 : Evaluation clinique de la sévérité de la SEP selon l'EDSS de Kurtzke.....	43
Figure 12 : Résultats des essais contrôlés versus placebo des médicaments approuvés pour le traitement de la SEP-RR <sup>53</sup> .....	48
Figure 13 : Schéma d'algorithme thérapeutique <sup>52</sup> .....	53
Figure 14 : Résumé des critères diagnostiques de McDonald 2017 (annexe II) <sup>46</sup> .....	60
Figure 15 : Critères diagnostiques de McDonald 2017. <sup>46</sup> .....	99



# Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire, démyélinisante et neurodégénérative qui s'attaque au système nerveux central (SNC). Elle est la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune, avec plusieurs millions de personnes atteintes dans le monde. Elle se déclare chez l'adulte jeune et majoritairement chez la femme.<sup>1,2</sup>

Le processus pathologique de la SEP cible la myéline, gaine protectrice du prolongement des neurones ; l'axone. Tous les facteurs et mécanismes de la survenue de la SEP ne sont cependant pas encore totalement élucidés.

La poussée inflammatoire et la progression du handicap sont les deux manifestations cliniques caractérisant la SEP.

Son étiologie multifactorielle et la variabilité de ses symptômes, pouvant être inter-individuelle mais également intra-individuelle, rendent son diagnostic souvent compliqué. Ce dernier se base sur différents critères cliniques et radiologiques.

Ces vingt dernières années, la prise en charge globale s'est enrichie, particulièrement lors des 5 dernières années, notamment concernant son arsenal thérapeutique, et ce malgré un accès au marché de plus en plus complexe pour les spécialités traitant la SEP. A défaut de pouvoir éliminer la maladie, ce nouvel arsenal thérapeutique permet de retarder davantage son évolution chez les personnes atteintes de SEP.

La prise en charge des patients a donc évolué, devenant de plus en plus multidisciplinaire, coordonnée par le neurologue et faisant intervenir un grand nombre de professionnels de santé, tels que les infirmiers, radiologues, médecins de médecine physique et réadaptation (MPR), ophtalmologues, urologues, ergothérapeutes, psychologues ou encore kinésithérapeutes (liste non-exhaustive). Les réseaux de soins SEP et les centres de ressources et de compétences sont la preuve de cette cohésion pluridisciplinaire.

Le patient devenant un acteur majeur de sa prise en charge, de nombreuses associations de patients ont vu le jour à travers la France et plus largement le monde.

A travers une revue de la littérature, cette thèse a pour objectif de **faire le point sur les évolutions de la prise en charge globale de la SEP sur les 5 dernières années.**

Pour cela, la présente thèse s'articule en deux parties :

- Une première partie qui présentera de façon générale la sclérose en plaques, allant de la définition de la maladie à sa prise en charge thérapeutique et multidisciplinaire, en passant par son diagnostic et sa clinique,
- Une seconde partie qui traitera de **l'évolution de la prise en charge globale au cours des dernières années, mettant en exergue les différences notables.**



# Première partie : La sclérose en plaques

## Chapitre I. Définition de la sclérose en plaques

La « sclérose en plaques » (SEP), terme utilisé pour la première fois en 1866 par un médecin français, Alfred Vulpian, est une maladie auto-immune inflammatoire chronique qui touche le système nerveux central (SNC).<sup>3</sup> C'est la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune, avec plus de 2,3 millions de personnes atteintes dans le monde, dont plus de 100 000 en France.<sup>4</sup> Elle se déclare en moyenne entre 20 et 40 ans, avec une prédominance chez les femmes ; sexe ratio femmes – hommes proche de 3.<sup>5</sup>

### I. Physiopathologie de la SEP

La physiopathologie de la SEP n'est pas encore totalement élucidée.

La SEP est une pathologie auto-immune, qui se caractérise par une réaction inflammatoire dirigée contre la gaine de myéline des cellules nerveuses (*Figure 1*). En effet, elle fait intervenir un mécanisme immunopathologique au sein du SNC (cerveau et moelle épinière) ciblant les antigènes de la myéline à l'aide de cellules immunitaires activées et provoquant une altération localisée de celle-ci.<sup>6</sup> Il s'agit du principal processus pathologique de la SEP.<sup>7</sup>

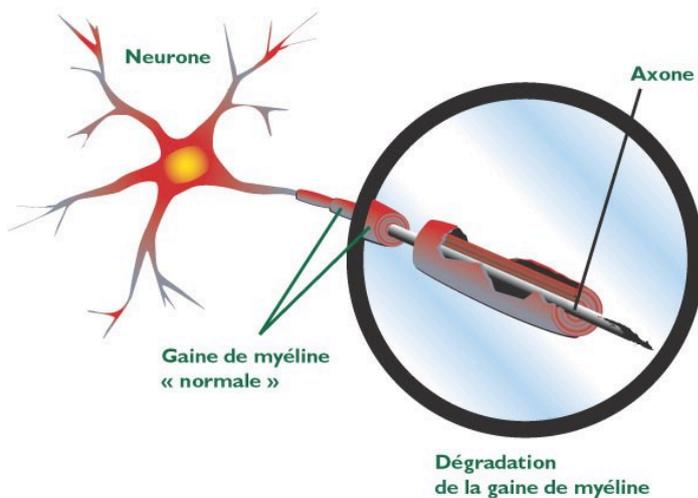


Figure 1 : Illustration d'un neurone et de la dégradation de sa gaine de myéline

Les régions où la myéline est altérée voire détruite sont appelées plaques. Celles-ci sont de taille variable et ont des limites assez nettes. Ces plaques, localisées majoritairement dans la substance blanche, peuvent être multiples et sont réparties au sein de toutes les zones myélinisées du SNC, évoluant individuellement, indépendamment des autres plaques.<sup>7</sup>

Elles peuvent évoluer vers une sclérose (destruction) ou vers une régression avec des mécanismes de remyélinisation par les oligodendrocytes. Elle peut donc être réversible, avec une rémission qui survient avec la restauration de la conduction de l'axone.<sup>6</sup>

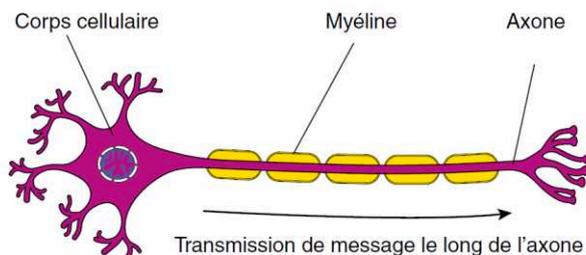
L'altération ou la destruction des gaines de myéline modifie la transmission de l'influx nerveux au niveau des plaques. L'influx est ralenti ou bloqué, selon l'importance de la démyélinisation.

La conséquence de cette mauvaise transmission de l'influx nerveux est la survenue de symptômes neurologiques. Ces symptômes sont variables selon les personnes (variabilité inter-individuelle) et selon le moment (variabilité intra-individuelle).

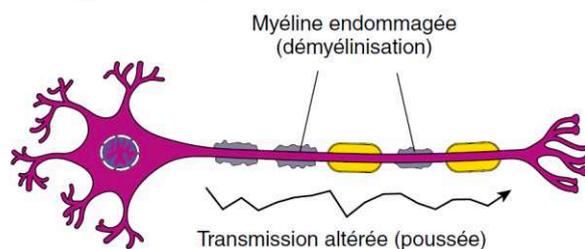
Le processus pathologique de la SEP ne s'arrête pas au phénomène de démyélinisation.

En effet, celle-ci peut également être associée à une destruction de la fibre nerveuse axonale (Figure 2). Cette destruction étant irréversible, elle peut engendrer un handicap physique lié au foyer nerveux touché.<sup>6</sup>

### Neurone normal



### Démyélinisation dans la SEP



### Atteinte de la l'axone dans la SEP

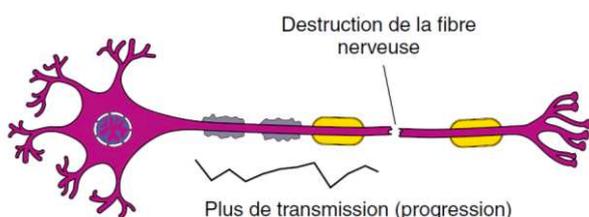


Figure 2 : Atteinte neuronale dans la SEP

## II. Différentes formes de SEP

Comme expliqué dans l'introduction, deux manifestations cliniques caractérisent la SEP : la poussée et la progression (Figure 3).

La poussée correspond à l'apparition de signes neurologiques ou à l'aggravation de signes préexistants, durant plus de vingt-quatre heures, en dehors de tout contexte fébrile ou d'infection, à plus d'un mois de la dernière poussée. Une poussée atteint son pic en quelques heures ou jours, et s'en suit d'une récupération (ou rémission) partielle ou complète après une période de plateau pouvant durer quelques jours voire semaines.<sup>9</sup>

La progression est définie comme l'aggravation continue, sur une période d'au moins un an, de symptômes neurologiques. Cette progression est continue et est donc une cause majeure de handicap chez les personnes atteintes de SEP.

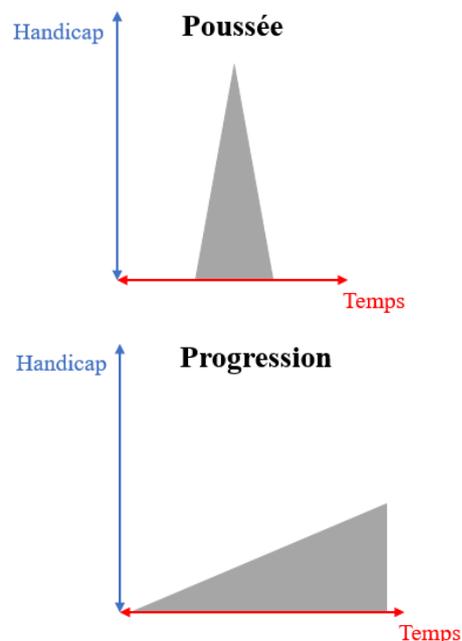
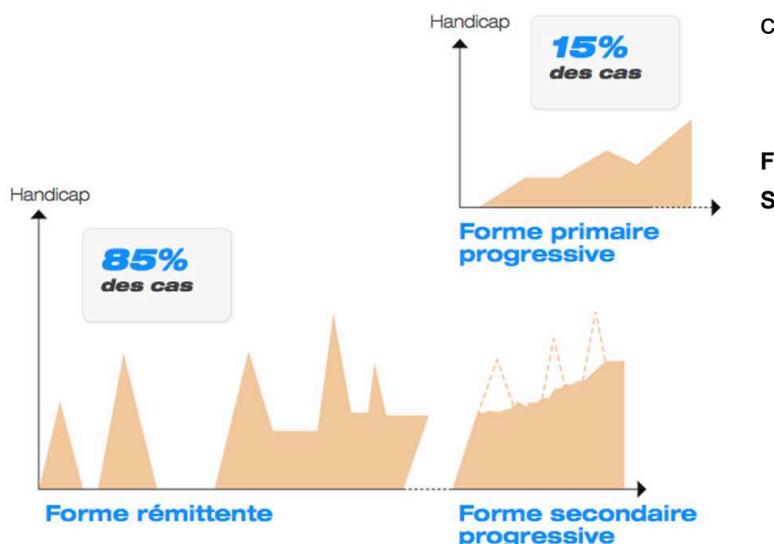


Figure 3 : Les deux événements cliniques caractérisant la SEP

Il existe trois formes d'évolution dans la SEP : rémittente, appelée aussi « à poussées », pouvant être avec ou sans séquelles (85% des patients atteints de SEP), primaire progressive (environ 15% des patients atteints de SEP) et secondairement progressive qui correspond à une évolution plus tardive de la forme rémittente (Figure 4).



C

Figure 4 : Les différentes formes de la SEP

### A. Récurrente-rémittente (SEP-RR)

Elle est caractérisée par l'apparition de poussées clairement définies, qui peuvent être suivies d'une rémission complète ou partielle. Les caractéristiques des poussées cliniques peuvent être très variées en fonction de leur type et de leur sévérité, et vont des troubles sensoriels subjectifs à une perte totale des fonctions motrices.

Environ 85% des personnes atteintes de SEP présentent une forme récurrente-rémittente.

Les éléments qui définissent la SEP-RR sont des épisodes d'aggravation importante de la fonction neurologique suivie d'un degré variable de récupération, avec une évolution stable entre les attaques. La période de temps entre les poussées est très variable.<sup>11</sup>

Cette phase a une durée moyenne de 15 à 20 ans.<sup>6</sup>

### B. Primaire progressive (SEP-PP)

Elle est caractérisée par une évolution progressive d'emblée avec des phases de plateaux occasionnelles et des améliorations mineures temporaires. La SEP-PP est principalement caractérisée par une aggravation progressive, presque continue de la maladie avec des fluctuations mineures, mais aucune poussée évidente.<sup>11</sup>

### C. Secondairement progressive (SEP-SP)

En moyenne, 50% des patients ayant une forme récurrente-rémittente passeront en forme secondairement progressive au bout de 10 ans, et 90% à 25 ans.<sup>7</sup>

Il s'agit d'une forme progressive avec ou sans poussées occasionnelles, suivies de rémissions minimes ou de plateaux.<sup>11</sup>

### III. Pronostic général

Le pronostic global de la SEP est très hétérogène, allant de formes bénignes ou paucisymptomatiques (25% des cas) à des formes graves, entraînant rapidement un état grabataire et une dépendance complète (10%). L'espérance de vie moyenne des personnes atteintes de SEP reste sensiblement la même que celle de la population générale, avec une différence d'environ 5 ans.

Avant les avancées thérapeutiques, on estimait que l'utilisation du fauteuil roulant concernerait un tiers des personnes atteintes de SEP, alors qu'un quart auraient une évolution bénigne, résultant en une vie personnelle et professionnelle peu affectée. La part restante garderait progressivement des séquelles permanentes limitant leurs activités, pouvant cependant garder une certaine autonomie.

Le pronostic est différent d'une personne à l'autre. En moyenne, sur un grand nombre de personnes atteintes de la SEP, il est estimé que 50% d'entre elles auront une gêne à la marche après 8 ans d'évolution, auront nécessité d'utiliser une canne après 15 ans, puis un fauteuil roulant après 30 ans. On note toutefois un ralentissement de cette évolution grâce aux traitements de fond, particulièrement lorsque les patients sont pris en charge précocement.

À la suite des nombreuses recherches effectuées, certains facteurs cliniques prédictifs d'évolution ont pu être mis en évidence. Les facteurs de meilleur pronostic sont généralement un âge de début jeune, une forme rémittente ou un long délai entre les deux premières poussées. En revanche, les SEP débutant après 40 ans, de type primitivement progressif ou avec une atteinte motrice initiale, sont de plus mauvais pronostic.<sup>6</sup>

# Chapitre II : Epidémiologie et étiologie

## I. Epidémiologie

En France, plus de 100 000 personnes sont atteintes de sclérose en plaques, 400 000 en Europe et 2.3 millions dans le monde. L'âge moyen de début de la maladie se situe entre 25 et 35 ans. Néanmoins, il existe des formes pédiatriques (âge de début avant 18 ans) et des formes qui débutent après 40 ans.<sup>13</sup>

Il existe une prédominance féminine avec un sexe ratio femmes – hommes d'environ 3.<sup>5</sup>

Selon le livre blanc de la SEP, l'âge de début moyen de la maladie est de 32,4 ans ( $\pm$  10,3), dispersé entre 5 et 74 ans. La médiane étant de 31 ans.<sup>14</sup>

### A. Répartition de la SEP dans le monde

La répartition de la SEP à travers le monde n'est pas uniforme. De manière générale, la prévalence est minimale au niveau de l'équateur, puis augmente jusqu'à atteindre son maximum au niveau des pôles. Selon une description de Kurtzke en 1980, il existe trois zones (*Figure 5*) :

- Une zone de forte prévalence, dite aussi zone à haut risque ( $> 30/100\ 000$ ), se situant au-dessus de  $40^\circ$  de latitude Nord et de  $30^\circ$  de latitude Sud (nord de l'Europe et des Etats-Unis, Canada, sud de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande)
- Des zones de moyenne prévalence ( $5-30/100\ 000$ ) correspondant au Sud de l'Europe et au pourtour Méditerranéen, au Sud des Etats-Unis et de l'Australie.
- Des zones de faible prévalence ( $< 5/100\ 000$ ), plus au Sud (Asie, Afrique).

Ces différences de prévalence variant avec la latitude sont dues à un « gradient de latitude ».<sup>14</sup>

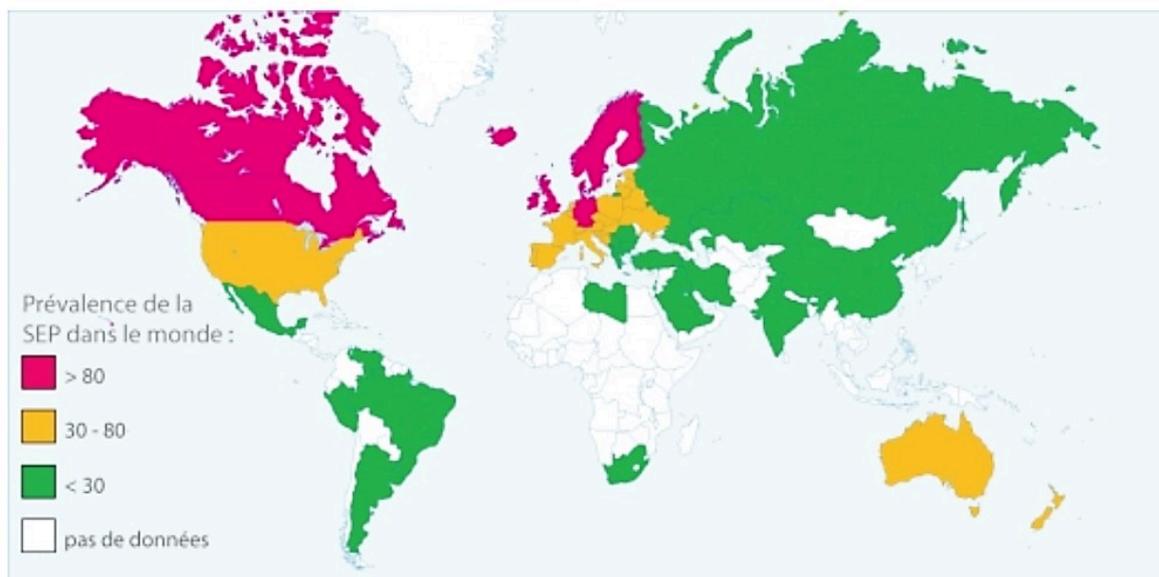


Figure 5 : Prévalence de la SEP dans le monde<sup>13</sup>

## B. Répartition de la SEP en France

A l'intérieur d'un même pays, un gradient de latitude peut également s'observer.<sup>15</sup>

Aujourd'hui, en France, la sclérose en plaques représente 5000 nouveaux diagnostics chaque année.<sup>13</sup>

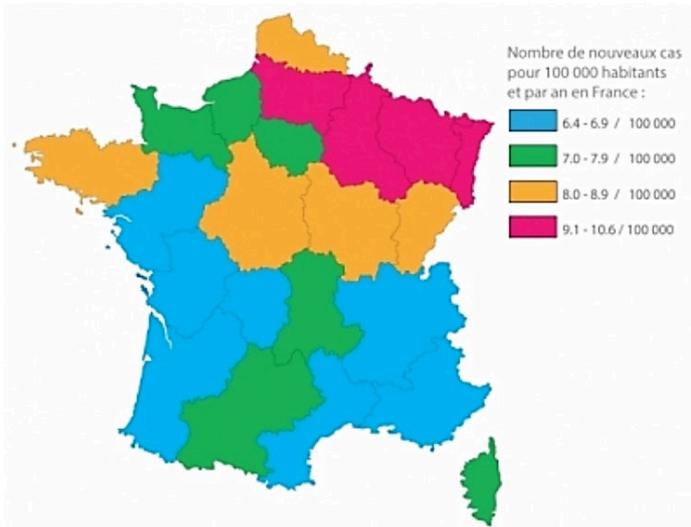


Figure 7 : Incidence de la SEP en France<sup>13</sup>

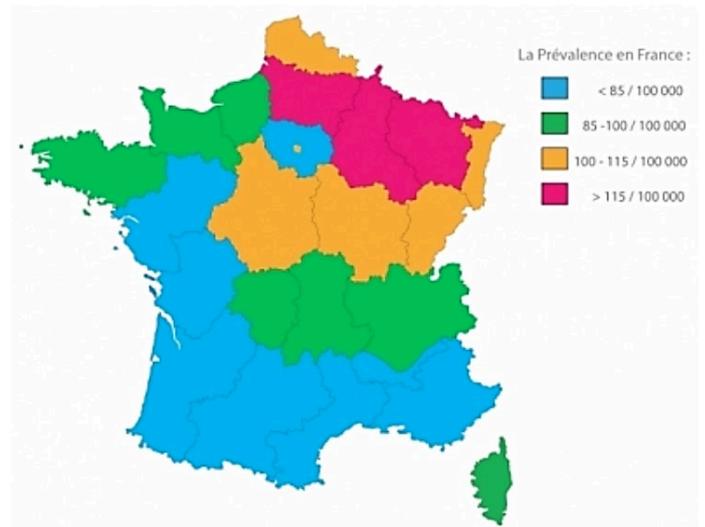


Figure 6 : Prévalence de la SEP en France<sup>13</sup>

## II. Etiologie

A ce jour, les causes de la SEP ne sont pas encore parfaitement connues. La SEP est considérée comme une maladie multifactorielle résultant de la conjonction de facteurs génétiques et environnementaux (notamment infectieux).<sup>12</sup>

### A. Facteurs génétiques

De nombreuses études ont montré que la fréquence d'apparition de la SEP était plus importante au sein des familles. Elles ont démontré que la SEP n'est pas une maladie héréditaire, mais qu'elle pouvait être la conséquence d'une susceptibilité génétique. Cela signifie qu'il y a une prédisposition au niveau génétique avec une sensibilité latente à une maladie qui pourrait se développer sous l'influence de différents facteurs.

Par conséquent, au sein d'une même famille, le risque d'être atteint de SEP est plus grand, pouvant toucher plusieurs membres.<sup>17</sup>

Une vaste étude d'analyse de génomes, impliquant deux consortiums de recherche internationaux (*l'International Multiple Sclerosis Genetics Consortium* et le *Wellcome Trust Case Control Consortium*), publiée en 2013, a permis de mettre en évidence de nombreux facteurs de cette susceptibilité génétique. 29 variants génétiques ont pu être découverts, dont le complexe majeur d'histocompatibilité ainsi que d'autres gènes ayant un rôle dans l'immunité.<sup>16,41</sup>

## 1. Complexe majeur d'histocompatibilité

Le premier facteur génétique étudié a été le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH, ou HLA en anglais).<sup>16,17,18</sup> Ce gène est impliqué dans la reconnaissance des cellules du soi par le système immunitaire, afin de les différencier des molécules du non-soi.

Ce gène est localisé sur le bras court du chromosome 6. Le plus important gène de prédisposition de la SEP a été identifié comme étant la région HLA DRB1.<sup>19</sup> Pour aller plus loin, un lien entre la maladie et l'allèle HLA-DRB1\*1501 a été confirmé par plusieurs études. Les chances de développer une SEP sont multipliées par 3 à 4 chez un individu portant cet allèle. Il s'agit par conséquent du facteur génétique majeur de susceptibilité de la SEP.<sup>19,20,21</sup>

## 2. Interleukines et médiateurs chimiques

Un grand nombre d'études cliniques ont été menées et ont permis de découvrir des facteurs de susceptibilité génétique de la SEP autres que le CMH. Parmi eux, deux gènes codants les récepteurs de cytokines. Les récepteurs impliqués sont ceux de l'interleukine 7 et de l'interleukine 2. Les gènes incriminés sont ceux codant les chaînes  $\alpha$  du récepteur à l'interleukine 7 (IL7RA) et du récepteur à l'interleukine 2 (IL2RA).<sup>22</sup>

L'interleukine 7 (IL7) est un facteur de croissance hématopoïétique ayant un rôle primordial dans la survie, la prolifération, l'homéostasie et la différenciation des lymphocytes B (LB), lymphocytes T (LT) et lymphocytes Natural Killer (NK). Une étude a montré que les personnes atteintes de SEP présentaient dans leur sang un moins grand nombre de lymphocytes T régulateurs exprimant le gène IL2RA et capables d'éliminer les lymphocytes T auto-réactifs. On a remarqué que le nombre de cellules T régulatrices qui expriment l'IL2RA et suppriment les cellules T auto-réactives, était diminué dans le sang des personnes atteintes de SEP.<sup>19</sup>

L'interleukine 2 est une cytokine permettant l'activation des cellules ayant un impact direct sur la réponse immunitaire, telles que les lymphocytes T CD4+.

Des médiateurs chimiques du système immunitaires sont également impliqués dans la prédisposition à la SEP.<sup>16</sup>

## **B. Facteurs infectieux**

Il existe une hypothèse de l'étiologie infectieuse. En effet, malgré l'absence d'agent infectieux spécifique de la SEP, des études cliniques ont permis d'observer un lien entre l'apparition de la SEP et certains virus, tels que l'Epstein-Barr virus (EBV), le cytomégalovirus (CMV), les virus de la rougeole et de la rubéole, les herpes simplex virus 1 et 2 (HSV1, HSV2), l'human herpes virus 6 et 8 (HHV6, HHV8), le Myxovirus parotidis, l'Haemophilus influenzae [...].<sup>23</sup>

### 1. Hypothèse du mimétisme moléculaire

Le mimétisme moléculaire correspond à une analogie entre la structure d'un agent pathogène, viral ou bactérien, et celle d'un élément du soi, pouvant partager des épitopes communs. En effet, selon cette théorie, lorsqu'un virus infecte un organisme, s'il présente un antigène similaire à celui d'un élément du soi, le système immunitaire produit des anticorps dirigés à la

fois contre l'antigène de l'agent pathogène, mais également contre l'antigène du soi (« auto-antigène »). Par conséquent, l'agent pathogène sera détruit par des anticorps et l'auto-antigène sera détruit par des lymphocytes dits « auto-réactifs », engendrant une inflammation au sein du SNC.<sup>25</sup>

Un auto-antigène récurrent a été identifié dans la SEP, il s'agit de la protéine myélinique MBP (myelin basic protein).

Une étude datant de 1995 a démontré que « La nature diverse des peptides viraux qui stimulent les clones de lymphocytes T spécifiques de la MBP fait qu'il est peu probable qu'un seul virus soit responsable de l'initiation de l'auto-immunité dans la SEP. [...] Il semble plutôt qu'un groupe d'agents pathogènes viraux courants, en particulier la famille des virus de l'herpès (EBV, herpès simplex et cytomégalovirus), des virus de l'influenza et des papillomavirus pourrait être impliqué dans le processus auto-immun. »<sup>26</sup>

## 2. Hypothèse rétrovirale

Une autre théorie d'une éventuelle étiologie infectieuse porte sur un rétrovirus endogène, appelé « multiple sclerosis-associated retrovirus » (MSRV), qui serait impliqué dans le processus d'apparition de la SEP. Une cascade pro-inflammatoire pourrait être activée par la protéine d'enveloppe du rétrovirus.<sup>16</sup>

## C. Facteurs environnementaux

L'hypothèse étiologique la plus répandue se base sur des facteurs environnementaux.

En effet, comme expliqué précédemment, la répartition de la SEP à travers le monde n'est pas uniforme ; il existe un gradient de latitude.

Une étape charnière correspondant au moment de l'adolescence serait suspectée à la suite d'études observationnelles réalisées chez des populations ayant migré entre des zones de prévalence différente de la maladie. En effet, si une personne migre après l'adolescence, soit à l'âge de 15 ans, elle présentera un risque de développer une SEP qui sera identique à celui de la population du pays dont elle est originaire. Si la migration s'effectue avant cet âge, le risque devient identique à la population du pays d'accueil. Ces données permettent d'élaborer des arguments concernant le rôle de facteurs environnementaux dans le déclenchement de la SEP.<sup>15,16</sup>

### 1. Vitamine D et système immunitaire

A travers la littérature, le gradient nord-sud est expliqué par différentes hypothèses.

L'une d'elle porte sur la vitamine D et l'ensoleillement. En effet, un ensoleillement moins important engendrerait un déficit en vitamine D qui permettrait d'expliquer ces différences de fréquence de la SEP du nord jusqu'au sud.<sup>28</sup>

Différentes études cliniques ont montré qu'un taux plus important de 25-hydroxyvitamine D, principal marqueur sanguin de la vitamine D, diminuait le risque de survenue de la SEP.<sup>24</sup>

De nombreux arguments confèrent à la vitamine D un rôle de protecteur d'un point de vue immunologique, notamment vis-à-vis de la SEP. En effet, la vitamine D aurait un rôle d'immunomodulateur, en stimulant la différenciation des LT régulateurs, l'augmentation des cytokines IL-10 anti-inflammatoires, en réduisant le nombre de lymphocytes pro-inflammatoires Th17 et de cytokines IL-17 et en atténuant l'immunoréactivité des cellules B.<sup>27</sup>

## 2. Le tabac

Le tabagisme est également un facteur environnemental important. Il est généralement cité parmi les probables étiologies des maladies auto-immunes.

En raison du très grand nombre de composés chimiques que renferme le tabac, son action dans le déclenchement de la SEP est encore mal connue.

Une des hypothèses est que la nicotine serait capable de rendre la barrière hémato-encéphalique (BHE) plus perméable aux lymphocytes ou encore à des composés ayant une toxicité pour la myéline au sein du SNC, notamment le thyocyanate.<sup>29,30</sup>

Une autre hypothèse évoque la production de monoxyde d'azote (NO) endogène à partir de la nicotine, qui engendrerait une dégénérescence axonale. Des composés cyanurés pourraient également participer à la dégradation de la gaine de myéline.<sup>29,30</sup>

Selon une méta-analyse publiée en 2007, les fumeurs ont un risque 1,22 à 1,51 fois supérieur aux non-fumeurs de développer une SEP.<sup>29</sup> Ces études tendent donc à prouver une implication du tabagisme actif dans le déclenchement de la SEP.

Une étude publiée en 2007 a même démontré qu'il y avait une augmentation du risque de premier épisode de SEP chez des enfants ayant été exposés au tabagisme parental à la maison.<sup>31</sup>

## 3. Les vaccins

- **Vaccin contre l'Hépatite B**

De nombreuses études, notamment via une récente revue de la littérature, ont démontré que la vaccination contre l'hépatite B n'était en aucun cas associée à un risque de survenue de la SEP.<sup>32,33</sup>

- **Vaccins contre le virus du papillome humain (HPV) : Gardasil®, Cervarix®**

En 2006 et 2007, à la sortie du Gardasil® et du Cervarix®, vaccins contre le virus du papillome humain, un nouveau débat avec la SEP a été lancé. En effet, durant les sept années suivant la commercialisation du Gardasil® en France, 15 cas ont été recensés comme possibilité de maladie auto-immune, sans pouvoir préjuger d'un lien causal éventuel avec la vaccination.<sup>34</sup>

Selon le rapport final de l'ANSM concernant le Gardasil® : « La sclérose en plaques ayant été un des sous-événements étudiés parmi les affections démyélinisantes du SNC, l'analyse de cet événement n'a pas mis en évidence une augmentation de risque de SEP après vaccination anti-HPV. »<sup>39</sup> Le résultat d'une revue de la littérature est le même pour les vaccins anti-HPV ; aucune augmentation du risque de survenue de la SEP a été démontré.<sup>40</sup>

# Chapitre III : Manifestations cliniques

Il existe une grande diversité des signes cliniques en raison de la possible multifocalité des lésions du SNC. Les manifestations cliniques initiales peuvent être mono- ou polysymptomatiques.

Les manifestations cliniques peuvent être réparties selon deux phases : la phase initiale et la phase d'état.<sup>35</sup>

	Phase initiale (%)	Phase d'état (%)
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.

**Figure 8 : Répartition et fréquence des atteintes présentes dans la sclérose en plaques<sup>35</sup>**

Ces signes ne sont pas spécifiques de la sclérose en plaques et certaines poussées inaugurales peuvent passer inaperçues si ce n'est *a posteriori*.

## I. Phase initiale

### A. Troubles moteurs

#### 1. Atteinte pyramidale

Elle se caractérise notamment par un déficit moteur, qui peut être uni- ou bilatéral, et d'une spasticité (trouble du tonus musculaire). Les symptômes se révèlent sous forme de monoparésie ou paraparésie, ou plus rarement d'hémi-parésie.<sup>6</sup> Un syndrome pyramidal réflexe peut également être associé au déficit moteur : réflexe de Babinski uni- ou bilatéral (extension du gros orteil en réponse à une stimulation de la région externe de la plante de pied), abolition des réflexes cutanés abdominaux, hyper-réflexivité ostéotendineuse. Cela se manifeste par une lourdeur ou une faiblesse des membres.<sup>36</sup>

#### 2. Atteinte cérébelleuse

Elle est responsable de troubles de l'équilibre, de troubles de la coordination des mouvements, d'une éventuelle hypotonie ou d'une dysarthrie (parole scandée).<sup>36</sup>

## **B. Troubles visuels**

La névrite optique rétrobulbaire (NORB) est l'affection visuelle inaugurale la plus fréquente. Comme le décrivent les spécialistes de la SEP du centre hospitalier universitaire (CHU) de Dijon : « Elle se traduit par une baisse d'acuité visuelle sur quelques heures ou quelques jours, unilatérale, à type de voile, accompagnée de douleurs périorbitaires aggravées par les mouvements oculaires. [...] Au fond d'œil, la papille est le plus souvent normale au début, puis il peut exister un flou du bord nasal et une hyperhémie. Un œdème papillaire est présent dans 10 % des cas. La motricité pupillaire intrinsèque peut être touchée. Le phénomène de Marcus Gunn (dilatation paradoxale de la pupille du côté atteint lors de l'éclairage alterné de chaque œil) témoigne d'un déficit du réflexe pupillaire afférent homolatéral ; il est fréquemment associé aux NORB ». <sup>37</sup>

Leur évolution est favorable, mais peut présenter quelques séquelles.

Des troubles de l'oculomotricité peuvent également apparaître : paralysie oculomotrice, nystagmus, diplopie, ophthalmoplégie internucléaire.

Ces troubles sont dus à l'atteinte du tronc cérébral. <sup>35,36</sup>

## **C. Troubles sensitifs**

Les troubles sensitifs font partie des troubles les plus fréquents en phase initiale de la maladie.

Il existe deux types de troubles sensitifs, qu'il faut savoir distinguer : les troubles subjectifs, qui sont ressentis par le patient et mis en évidence par l'interrogatoire, et les troubles objectifs, qui sont observés lors de l'examen clinique.

Les neurologues spécialistes de la SEP du CHU de Dijon décrivent ces signes de la façon suivante : « Les signes sensitifs sont à type d'hypoesthésie ou d'anesthésie ; il peut s'agir de signes positifs (brûlures, paresthésies, dysesthésies, engourdissements, ruissellement, voile, etc.). Il existe un signe sensitif quasiment spécifique : le signe de Lhermitte (sensation de décharge électrique descendant dans le dos et les membres lors de la flexion de la tête), témoignant d'une atteinte cordonale postérieure. L'examineur peut observer une atteinte de la voie lemniscale (sensibilité épicrotique et proprioceptive) et/ou extra-lemniscalaire (sensibilité thermoalgique et tact grossier) ». <sup>37</sup>

## **D. Troubles résultant d'une atteinte du tronc cérébral**

D'autres troubles peuvent apparaître dans la phase initiale de la maladie tels qu'un déséquilibre ou un vertige. Ils sont souvent dus à une atteinte vestibulaire via des sensations vertigineuses accompagnées de signes d'instabilité. <sup>37</sup>

# **II. Phase d'état**

## **A. Troubles vésico-sphinctériens et sexuels**

Les troubles mictionnels peuvent inaugurer la maladie, mais sont surtout importants dans la phase d'état. Parmi les symptômes rapportés par les patients se trouvent des mictions

impérieuses, des pollakiuries, des mictions impérieuses et parfois incomplètes nécessitant la recherche d'un résidu post-mictionnel par explorations, des incontinenances, des dysuries.

La constipation est fréquente. L'incontinence fécale est moins fréquente, mais peut être rapportée chez certains patients.

Ces atteintes sont souvent accompagnées de troubles sexuels chez l'homme et également chez la femme.<sup>37</sup>

## **B. Fatigue**

Un panel d'experts provenant d'Amérique du Nord la définit comme « une perte subjective d'énergie physique et/ou mentale qui est perçue par l'individu ou les personnes la prenant en charge comme interférant avec ses activités habituelles et souhaitées ».<sup>23</sup>

On distingue deux types de fatigue : la fatigue dite « aiguë » d'une durée inférieure à 6 semaines et la fatigue dite « chronique persistante », qui est présente plus de la moitié du temps et d'une durée supérieure à 6 semaines. Cette fatigue liée à la SEP, à l'inverse de la fatigue de sujets que l'on peut considérer comme normaux, engendre un retentissement notable sur les activités quotidiennes.<sup>23</sup>

La fatigue est considérée comme un symptôme subjectif. Selon de nombreux experts, il existe deux composantes : primitive, qui serait liée à différentes anomalies telles qu'un dysfonctionnement sous-cortico-frontal ou une mauvaise activation et/ou conduction des fibres myélinisées, et secondaire, liée à d'autres conséquences de la maladie telles que les troubles du sommeil ou les troubles psychopathologiques.<sup>35</sup>

## **C. Troubles cognitifs**

Ces troubles affectent la mémoire, le maniement des concepts, le raisonnement, l'attention, la vitesse de traitement de l'information, l'abstraction, le transfert interhémisphérique et également les fonctions visuospatiales.<sup>23</sup>

Parmi les troubles qui sont le plus fréquemment rapportés se trouvent les problèmes de mémoire et particulièrement la mémoire à court terme.<sup>35</sup>

Il existe une grande variabilité interindividuelle dans la sévérité des troubles cognitifs.<sup>23</sup>

Certaines de ces affections comme la baisse de la vitesse de traitement des informations, qu'elles soient verbales ou visuelles, peuvent avoir un impact majeur sur la qualité de vie du patient. Il en est de même pour les troubles de la mémoire ou la baisse des capacités attentionnelles.<sup>35</sup>

## **D. Manifestations paroxystiques et douleur**

Les douleurs sont fréquemment rencontrées dans la SEP.

Elles sont de deux types : chroniques, s'apparentant à des douleurs de broiement, particulièrement dans les membres, ce qui est synonyme d'un déséquilibre musculosquelettique qui est la conséquence de la spasticité et du déficit moteur engendrés par la maladie, ou aiguës, paroxystiques s'apparentant à des décharges.

D'autres manifestations paroxystiques peuvent apparaître : akinésie, sensation de chaleur, ataxie, paresthésie, en particulier pelvienne, dysarthrie, incontinence, démangeaisons... Ces manifestations sont de courte durée (quelques dizaines de secondes) et évoquent fortement une SEP.<sup>23</sup>

## E. Troubles psychopathologiques

Comme l'explique le Professeur Vermersch : « Les troubles affectifs et de la personnalité sont fréquents chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Les perturbations psychiques le plus souvent rapportées renvoient principalement à la dépression, l'anxiété, l'euphorie, ainsi qu'à des altérations du contrôle émotionnel à l'origine du rire et du pleurer pathologique.

D'autres troubles psychopathologiques sont rapportés, notamment l'apathie et l'alexithymie.

Le syndrome dépressif est de loin le trouble psychopathologique le plus fréquent, avec une fréquence pouvant atteindre 79 % d'une population SEP » (figure 9).<sup>38</sup>

Dépression	79 %
Agitation	40 %
Anxiété	37 %
Irritabilité	35 %
Apathie	20 %
Euphorie	13 %
Désinhibition	13 %
Hallucinations	10 %
Rire et pleurer spasmodiques	9 %

**Figure 9 : Troubles psychopathologiques dans la SEP<sup>38</sup>**

# Chapitre IV : Diagnostic et suivi

## I. Diagnostic

Du fait de l'absence de biomarqueur ou de test spécifique de la SEP, le diagnostic se repose sur des critères évoluant avec le temps et sur l'avancée des connaissances de la maladie.

Il est donc basé sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques :

- La dissémination temporelle (DIT), qui se définit comme la succession d'épisodes neurologiques dans le temps (exemple : une névrite optique rétrobulbaire à un instant  $t_0$  et un trouble sensitif ou moteur l'année suivante),
- La dissémination spatiale (DIS), c'est-à-dire l'atteinte de plusieurs zones distinctes du SNC,
- L'inflammation du liquide cérébro-spinal (LCS),
- L'absence d'atteinte générale,
- L'absence d'une meilleure explication susceptible d'évoquer la symptomatologie clinique.<sup>6</sup>

L'âge de survenue des symptômes est également un élément important qui oriente le diagnostic.

Le diagnostic repose sur l'examen clinique et si nécessaire sur des examens complémentaires.

### A. Examens paracliniques

#### 1. Imagerie par résonance magnétique

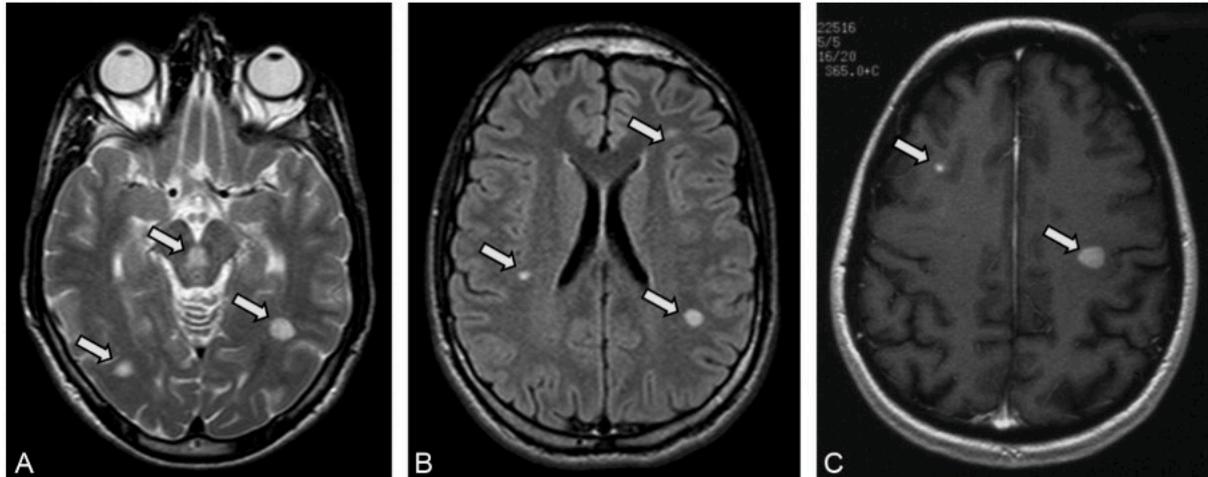
De nos jours, l'examen paraclinique le plus utilisé est l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

En effet, l'IRM permet d'analyser les caractéristiques lésionnelles, mais également leur évolution dans le temps. Cela permet d'établir un diagnostic positif et différentiel. Elle se fait au niveau encéphalique et médullaire.

L'imagerie est réalisée selon différentes séquences dites pondérées :

- Sur les séquences pondérées en T1, le LCS apparaît en noir et la substance grise est plus foncée que la substance blanche. Ces séquences ayant un faible contraste, les lésions apparaissent sous forme d'hyposignaux de la substance blanche, c'est-à-dire qu'elles sont légèrement plus foncées que cette dernière, mais peuvent parfois être invisibles. Elles permettent cependant d'observer une fixation anormale du gadolinium qui est un produit de contraste. En temps normal, ce produit ne passe pas la BHE, mais chez les malades atteints de SEP, la fixation du gadolinium, ou « prise de contraste », indique une rupture de cette BHE, synonyme de plaque active et d'activité inflammatoire récente et évolutive. Le gadolinium permet donc d'observer les lésions récentes, datant généralement de moins d'un mois.<sup>6,42</sup>

- Sur les séquences pondérées en T2, le LCS apparaît en blanc, la substance grise apparaît en gris clair et la substance blanche apparaît en gris plus foncé. Les lésions apparaissent cette fois sous forme d'hypersignaux, formant des taches plus claires que la substance blanche.<sup>6</sup>
- Les séquences FLAIR sont des séquences T2 avec le signal du LCS inversé, apparaissant en hyposignal, ce qui permet de mieux le différencier avec les lésions.<sup>6</sup>



A. Séquence en pondération T2, hypersignaux de substance blanche touchant le tronc cérébral et les lobes temporaux. B. Séquence FLAIR montrant des hypersignaux nodulaires. C. Séquence en pondération T1 avec injection de gadolinium montrant deux lésions rehaussées par le produit de contraste.

**Figure 10 : Exemples de séquences pondérées à l'IRM<sup>6</sup>**

Les lésions sont de forme ovoïde, d'une taille supérieure à 3 mm habituellement, avec une localisation se trouvant généralement au niveau de la substance blanche périventriculaire, ainsi qu'au niveau de l'axe perpendiculaire à celui des ventricules. Elles peuvent également être corticales, juxta-corticales, médullaires ou sous-tentorielles (c'est-à-dire dans le tronc cérébral ou dans le cervelet). Une lésion périventriculaire est une lésion touchant le ventricule, tout comme une lésion corticale ou juxta-corticale touchant le cortex, à la différence des lésions sous-corticales ne touchant ni le cortex ni le ventricule.

## 2. Analyse du Liquide cérobrospinal

L'analyse du LCS permet la mise en évidence d'une inflammation au sein du SNC. Pour cela, le médecin doit effectuer une ponction lombaire.

Cette analyse est positive s'il est mis en évidence la présence de bandes oligoclonales (BOC) ou un index d'immunoglobulines G (IgG) augmenté ( $> 0,7$ ).<sup>6</sup>

## 3. Potentiels évoqués

Les potentiels évoqués (PE) ne sont moins couramment utilisés, mais le restent en raison de la fréquence élevée de NORB.<sup>6</sup> Les PE visuels permettent d'enregistrer le temps qu'un signal visuel peut mettre pour atteindre le cerveau.

## **B. Syndrome cliniquement isolé**

Le syndrome cliniquement isolé (SCI) correspond au premier épisode de démyélinisation d'origine inflammatoire touchant le système nerveux. Cela représente un risque accru de sclérose en plaques, mais n'a pas encore rempli les critères de dissémination dans le temps, qui se définissent comme une succession d'épisodes neurologiques.<sup>8</sup>

## **C. Critères diagnostiques**

Au début des années 1980, un large consensus s'est formé autour de critères définis par le Docteur Charles M. Poser, accompagné de son équipe, et portant son nom par la suite. Celui-ci distinguait 4 formes de SEP « probables » ou « définies ».<sup>44</sup>

Ces critères étant difficiles à mettre en pratique, ils ont été révisés au début des années 2000 par un autre groupe d'experts, intégrant davantage les notions de diagnostic précoce et d'IRM. Ces critères sont appelés « critères de McDonald ».<sup>45</sup> Ce sont les critères les plus largement utilisés.

Ces critères ont ensuite été révisés de façon régulière pour aboutir aux critères révisés de McDonald de 2017 dont nous discuterons plus en détails dans la seconde partie.

## **II. Evaluation et suivi**

Le déficit neurologique doit être évalué de façon fiable et valide afin de mener des études sur la prise en charge et les traitements, mais surtout de déterminer l'évolution de la maladie et de mettre en place un suivi individuel de celle-ci. Il existe différentes échelles permettant d'évaluer la sévérité de la SEP et le degré de handicap, telles que l'Expanded Disability Status Scale (EDSS) et le Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC).

De nos jours, l'EDSS est utilisée de façon universelle en pratique clinique, bien que le MSFC voit son utilisation davantage dans la recherche clinique. Ces échelles d'évaluation sont utilisées afin de mesurer de façon objective la progression de la maladie, notamment en termes de handicap.

Il existe également d'autres échelles évaluant notamment le niveau de fatigue, Fatigue Impact Scale (FIS), ou la qualité de vie, SEP-59.

### **A. EDSS**

Bien qu'ancienne et critiquée, l'échelle EDSS reste l'outil majeur d'évaluation clinique que tous les neurologues utilisent pour déterminer la sévérité de la SEP.

L'examen neurologique est réparti en 8 paramètres fonctionnels (PF) :

- 4 majeurs : fonction du tronc cérébral, fonction cérébelleuse, fonction pyramidale et fonction sensitive
- 4 mineurs : mental, sphincters, vision et autres.

Un score de sévérité croissante, noté de 0 à 6 ou 7, est attribué à chaque PF.

Cette échelle comprend 20 niveaux croissants de sévérité de la SEP, allant de 0 à 10, avec un système de demi-points (voir annexe I).<sup>48</sup>

Schématiquement, trois subdivisions ressortent de cette échelle :<sup>49</sup>

- Le premier niveau, avec un EDSS de 0 à 3.0, tenant compte des déficiences décelées à l'examen clinique ;
- Un second niveau, avec un EDSS de 3.5 à 7.0, caractérisé par divers degrés d'aptitude à la marche ;
- Un troisième niveau, avec un EDSS supérieur à 7.0, à partir duquel la marche n'est plus possible.

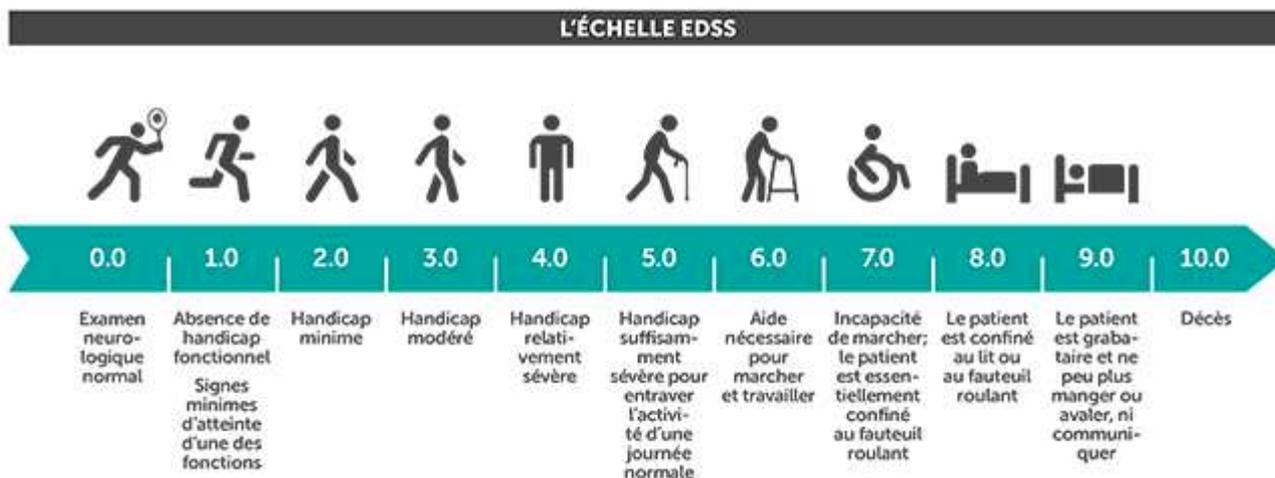


Figure 11 : Evaluation clinique de la sévérité de la SEP selon l'EDSS de Kurtzke

## B. MSFC

Le Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) permet d'évaluer le handicap en combinant les scores obtenus lors des trois tests qui le composent :

- Le premier test mesure le temps de marche nécessaire pour parcourir 8 mètres sans dommage (2 mesures). Ce test détermine donc l'aptitude à la marche.
- Le second test appelé « 9 Hole Peg Test » mesure le temps que le patient met pour disposer 9 objets dans leurs trous respectifs puis les retirer (2 mesures pour chaque main). Ce test mesure la dextérité manuelle.
- Le troisième test appelé « PASAT » (Paced Auditory Serial Addition Test) consiste en l'énumération rapide de successions de chiffres, avec un intervalle de 2 à 3 secondes entre ceux-ci. Le patient doit intégrer chaque nouveau chiffre en l'additionnant avec le précédent, puis noter le résultat de chacune des additions sur une feuille. Le score sera le nombre de bonnes réponses sur 60 résultats attendus (2 mesures). Ce test évalue donc les fonctions cognitives et plus spécifiquement la concentration, l'attention et le traitement de l'information.

Le MSFC est un test sensible permettant de déceler des changements mineurs de l'état du patient dans ces trois paramètres fonctionnels, de façon individuelle ou au sein d'un groupe.

# Chapitre V : Prise en charge thérapeutique

## I. Différents types de traitements

Ces vingt dernières années, la prise en charge globale de la SEP s'est enrichie, tout particulièrement ces 5 dernières années, notamment concernant son arsenal thérapeutique, et ce malgré un accès au marché de plus en plus complexe pour les spécialités traitant la SEP. A défaut de pouvoir éliminer la maladie, ce nouvel arsenal thérapeutique permet de retarder davantage son évolution chez les personnes atteintes de SEP.

Il existe trois différentes catégories d'approche thérapeutique :

- Le traitement des poussées qui a pour but de limiter à la fois la durée, mais également l'intensité de la poussée.
- Les traitements de fond de la SEP qui ont la lourde tâche de devoir ralentir au maximum l'évolution physiologique de la maladie. En d'autres mots, leur but est de diminuer la fréquence des poussées et de ralentir la progression du handicap.
- Les traitements symptomatiques qui permettent de soulager les patients des différents symptômes décrits précédemment. Ces traitements sont utilisés en tout temps, que ce soit pendant ou entre les poussées. Ils ne sont pas spécifiques à la SEP et peuvent être utilisés dans d'autres pathologies.

### A. Traitement des poussées

Une poussée n'engendrant pas de gêne importante ne nécessite pas toujours de prise en charge thérapeutique. Dans le cas contraire, le traitement des poussées se fait par administration en perfusion de bolus de corticoïdes à fortes doses.

En effet, en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, les corticoïdes vont permettre de diminuer la durée, l'intensité et la gravité des poussées, tout en accélérant le rétablissement.<sup>50</sup> Ils n'ont cependant aucune influence sur la prévention des poussées ou sur le pronostic à moyen et long terme.<sup>51</sup>

Le médicament recommandé est la méthylprednisolone par injection intraveineuse (IV) à la dose de 1g/jour en perfusion lente pendant 3 à 5 jours.<sup>51</sup>

### B. Traitements de fond dans la SEP-RR

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

##### ▪ Immunomodulateurs injectables

Ce sont les premiers ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM), en 1996. Parmi eux se trouvent les interférons  $\beta$  (« IFN  $\beta$  » : Avonex<sup>®</sup>, Extavia<sup>®</sup>, Bétaféron<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>) et l'acétate de glatiramère (Copaxone<sup>®</sup><sub>20mg</sub>). Bien qu'anciens, leur bon profil de tolérance leur permet de toujours faire partie intégrante de la stratégie thérapeutique de la SEP.<sup>51,52</sup>

L'administration de ces traitements se fait par voie intra-musculaire (Avonex<sup>®</sup>) ou sous-cutanée (Copaxone<sup>®</sup><sub>20mg</sub>, Extavia<sup>®</sup>, Bétaféron<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>).<sup>52</sup>

Les immunomodulateurs injectables présentent tous une efficacité globalement similaire : réduction de la fréquence des poussées (taux annualisé de poussées « TAP ») autour de 30%, réduction de la progression du handicap autour de 30% (sauf pour la Copaxone<sup>®</sup><sub>20mg</sub> qui montre des chiffres plus faibles), ainsi qu'une réduction de l'activité à l'IRM, versus placebo.<sup>53</sup> Leurs principaux effets indésirables sont des syndromes grippaux (frissons, fièvre, courbatures), des lésions de la peau, allergies ou toxicité biologique (transaminases et leucocytes).<sup>52</sup>

Deux produits ont plus récemment accédé au marché : l'acétate de glatiramère 40 mg (Copaxone<sup>®</sup><sub>40mg</sub>) et le Peg-Interféron  $\beta$ -1a (Plégridy<sup>®</sup>).

Le doublement du dosage de l'acétate de glatiramère permet de réduire le schéma posologique à trois injections par semaine au lieu d'une par jour. Les deux formulations ne présentent pas de différence en termes de TAP et ont un profil de tolérance qui est comparable.<sup>54</sup>

Plégridy<sup>®</sup> est une forme pégylée de l'interféron  $\beta$ -1a, ce qui permet de diminuer la fréquence des injections grâce à une augmentation de la demi-vie dans l'organisme. Sa posologie est donc de 125mg toutes les deux semaines.

Au cours de l'étude clinique ADVANCE, Plégridy<sup>®</sup> a montré une efficacité légèrement supérieure avec une réduction du TAP de 36% par rapport au placebo ainsi qu'une réduction du risque de progression du handicap à 12 mois qui était de 38%. Ses principaux effets indésirables sont des syndromes pseudo-grippaux, des réactions au point d'injection, une augmentation des transaminases hépatiques, des réactions d'hypersensibilité, des affections neurologiques, des dépressions voire des idées suicidaires.<sup>55</sup>

#### ▪ Les traitements par voie orale

Le **diméthyl fumarate (Tecfidera<sup>®</sup>)** fut le premier traitement de 1<sup>ère</sup> ligne par voie orale, suivi peu après par le tériflunomide (Aubagio<sup>®</sup>). C'est un immunomodulateur utilisé à la posologie de deux prises quotidiennes (matin et soir) d'une gélule de 240mg.<sup>56</sup> Une titration et l'utilisation de traitements symptomatiques sont souvent recommandées pour limiter les effets indésirables.<sup>59</sup>

Au cours des études cliniques CONFIRM et DEFINE, randomisées versus placebo, Tecfidera<sup>®</sup> a démontré une bonne efficacité sur la diminution du TAP (44% et 53%) et sur la réduction de nouvelles lésions à l'IRM, mais n'a démontré une réduction de la progression du handicap que dans l'une d'elle (DEFINE).<sup>57,58</sup>

Ses principaux effets indésirables sont syndromes gastro-intestinaux, des bouffées vasomotrices, essentiellement à l'introduction du médicament, ainsi que des lymphopénies.<sup>56,57</sup> Ce médicament nécessite donc un suivi biologique avec un dosage de la numération de formule sanguine (NFS) ainsi que des transaminases.<sup>56</sup>

Le **tériflunomide (Aubagio®)** est quant à lui classé parmi les immunosuppresseurs sélectifs en raison du statut d'immunosuppresseur du médicament dont il est dérivé, le léflunomide (Arava®), qui était utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde. En France, il n'existe qu'une seule posologie qui est d'un comprimé de 14mg, une fois par jour.<sup>56</sup> Il diminue la prolifération des lymphocytes et donc l'infiltration du tissu nerveux par les lymphocytes actives.<sup>52</sup>

Dans les études cliniques TOWER et TEMSO, randomisées versus placebo, Aubagio® a démontré une bonne efficacité sur la réduction du TAP (36,3% et 31,5%), sur la réduction de la progression du handicap à 24 mois, ainsi que sur la réduction de nouvelles lésions à l'IRM.<sup>60,61</sup> L'étude TENERE, randomisée versus Rebif®, un interféron requérant 3 injections hebdomadaires, n'a pas permis de montrer une supériorité concernant l'efficacité, mais a permis de démontrer une satisfaction globale significative chez les patients traités par Aubagio®.<sup>62</sup>

Ses principaux effets indésirables sont des troubles digestifs, une légère élévation de la pression artérielle ainsi qu'un amincissement capillaire. Ce traitement justifie également un suivi biologique avec dosage de la NFS et des transaminases.<sup>56,59</sup>

- **Ocrelizumab (Ocrevus®)**

L'ocrelizumab est une biothérapie faisant partie de la classe des immunosuppresseurs. Il cible davantage l'antigène CD20 des lymphocytes B. Sous prescription hospitalière, il est administré en perfusion IV à la dose de 600mg tous les 6 mois, avec une administration initiale divisée en deux perfusions de 300mg espacées de deux semaines.

Dans les études cliniques OPERA I et OPERA II, randomisées versus interféron  $\beta$ -1a, Ocrevus® a montré une efficacité franche et significativement supérieure par rapport aux interférons sur les paramètres cliniques (réduction du TAP et de la progression de handicap) et radiologiques. Il démontre également une bonne tolérance, avec comme principaux effets indésirables des réactions au point d'injection, des complications après intervention, des infections et infestations, ainsi que des affections du SNC.<sup>56</sup>

Il est important de noter qu'Ocrevus® est un traitement de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention, dans toutes les formes actives de sclérose en plaques récurrentes (SEP-RR ou SEP-SP avec poussées).<sup>56</sup>

## 2. Traitements de fond de 2<sup>ème</sup> ligne

- **Fingolimod (Gilenya®)**

Le fingolimod est le premier traitement par voie orale ayant obtenu une AMM dans la SEP.

Il fait partie des immunosuppresseurs sélectifs en raison de son action qui empêche les lymphocytes de sortir des ganglions lymphatiques.<sup>52</sup> Les recommandations sont d'une gélule de 0,5 mg par jour, administrée par voie orale.<sup>56</sup>

Dans les études FREEDOMS (randomisée versus placebo) et TRANSFORMS (randomisée versus interféron  $\beta$ -1a), Gilenya® a montré une efficacité significativement supérieure à celles de ses deux comparateurs sur les paramètres cliniques (réduction du TAP, absence de progression du handicap) et radiologiques (absence de nouvelles lésions).

Ses effets indésirables les plus fréquents sont : rhinopharyngites, céphalées, leucopénie, lymphopénie et infections respiratoires basses.<sup>56</sup>

Bien que rares, certains événements indésirables graves apparus durant les études ont repoussé Gilenya® en début de 2<sup>ème</sup> ligne, avec une surveillance biologique.<sup>52</sup>

- **Natalizumab (Tysabri®)**

Le natalizumab a été la première biothérapie dans le traitement de la SEP.

Il fait partie des immunosuppresseurs. Il empêche les lymphocytes T activés de passer à travers la BHE et donc de se diriger vers les sites d'inflammation du SNC.<sup>52</sup> Il est administré en perfusion IV, à la dose de 300 mg, une fois toutes les 4 semaines.<sup>56</sup>

Le Tysabri® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de SEP-RR pour les adultes en échec de traitement par interféron  $\beta$  ou chez les adultes présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide.<sup>56</sup>

Dans son étude pivot AFFIRM, Tysabri® montre une bonne efficacité avec une réduction du TAP de 68% par rapport au placebo ainsi qu'une diminution de 42% de la progression du handicap avec un maintien de l'EDSS à 3 mois. Les critères secondaires radiologiques sont également significativement supérieurs versus placebo.

Ses principaux effets indésirables sont des réactions liées à la perfusion, la production d'anticorps anti-natalizumab, ainsi que des infections et particulièrement des leuco-encéphalopathies multifocales progressives (LEMP), dues à la réactivation du virus latent JC, pouvant être très graves laissant des séquelles neurologiques irréversibles voire mortelles dans près d'un cinquième des cas inauguraux.<sup>56</sup>

- **Mitoxantrone (Elsep®)**

La mitoxantrone a été le premier immunosuppresseur à avoir obtenu une AMM dans le traitement de la SEP.

Son action est rapide et très puissante sur les lymphocytes et plus généralement sur les leucocytes, avec une persistance de cette action pouvant durer jusqu'à plusieurs années.<sup>52</sup>

Elsep® est indiqué dans les formes hautement actives de SEP-RR associées à une invalidité évoluant rapidement et n'ayant plus aucune alternative thérapeutique existante.<sup>56</sup> Elle est donc peu utilisée de nos jours.

- **Alemtuzumab (Lemtrada®)**

L'alemtuzumab est une biothérapie faisant partie de la classe des immunosuppresseurs sélectifs. Il s'agit d'un traitement d'une grande efficacité avec un schéma thérapeutique particulier. La posologie recommandée est une administration de 12 mg/jour en perfusion IV durant 2 cycles de traitement ; un cycle initial de 5 jours (soit au total 60mg), puis un cycle de 3 jours (soit au total 36mg) 12 mois après.<sup>56</sup>

Lemtrada® a obtenu une AMM dans le traitement des formes actives de la SEP-RR, mais son utilisation est très limitée par les faibles possibilités de prise en charge financière. En effet, la Commission de la Transparence (CT) lui a accordé des SMR modéré et insuffisant, ce qui

empêche l'inscription de ce traitement sur la liste en SUS. Cela est justifié par le fait que ce traitement provoque une profonde déplétion des lymphocytes B et T, qui se prolonge dans le temps, ainsi que par ses effets indésirables assez forts, notamment des réactions liées à la perfusion, des affections auto-immunes (purpuras thrombopéniques immunologiques, troubles thyroïdiens, néphropathies) et des infections graves.<sup>52,56</sup>

▪ **Cladribine (Mavenclad®)**

La cladribine est un immunosuppresseur, ayant obtenu une AMM dans le traitement des formes très actives de SEP-RR. Tout comme Lemtrada®, il s'agit d'un traitement d'une grande efficacité avec un schéma thérapeutique particulier. La posologie recommandée est de 3,5 mg par kg de poids corporel administrée sur 2 ans, par voie orale, à hauteur d'un cycle de traitement de 1,75 mg/kg sur deux semaines par an.<sup>56</sup>

Après deux rejets, Mavenclad® s'est vu octroyer un SMR faible par la Commission de la Transparence, justifiant d'une prise en charge par la solidarité nationale à hauteur de 15%.

En effet, ces derniers justifient ce choix par un rapport bénéfice/risque mal établi, une faiblesse des données cliniques fournies, ainsi qu'une absence de place dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active.<sup>56</sup>

	Dose and route of administration	Efficacy			Safety and tolerability*	
		Relapse rate (% reduction)	Disease progression (% reduction)	MRI activity† (% reduction)	Common side-effects	Serious adverse effects
Interferon beta-1a; MSCRG <sup>2</sup> trial; n=301	30 µg, every week, intramuscularly	32% (18%‡)	37%	27%§ (NS)	Injection-site reactions, flu-like syndrome, increased liver enzymes, depression	Very rare liver toxicity
Interferon beta-1a; PRISMS <sup>4</sup> trial; n=560	44 µg, three times a week, subcutaneously	33%	31%	78%	Injection-site reactions, flu-like syndrome, increased liver enzymes, depression	Rare liver toxicity
Interferon beta-1b; MSSG <sup>5</sup> trial; n=372	250 µg, every other day, subcutaneously	34%	29% (NS)	83%	Injection site reactions, flu-like syndrome, increased liver enzymes, depression	Very rare liver toxicity
Glatiramer acetate; CMSSG <sup>6</sup> trial; n=251	20 mg, daily, subcutaneously	29%	12% (NS)	35%	Injection-site reactions, lipotrophy, flu-like syndrome, systemic reaction	None
Natalizumab; AFFIRM <sup>7</sup> trial; n=942	300 mg, every 4 weeks, intravenously	68%	54%	83%	Infusion reactions and infections	Rare hypersensitivity reactions, progressive multifocal leukoencephalopathy¶
Fingolimod; FREEDOMS 1 <sup>8</sup> trial, n=1272; and FREEDOMS 2 <sup>9</sup> trial, n=1083	0.5 mg, every day, orally	54% and 50%	37% and 28% (NS)	75% and 74%	Bradycardia, heart block, macular oedema, infections	Generalised varicella-zoster infection¶, progressive multifocal leukoencephalopathy ¶, herpes encephalitis¶
Mitoxantrone; MIMS <sup>10</sup> trial; n=194	12 mg/m <sup>2</sup> , every 3 months, intravenously	68%	64%	85%	Nausea, alopecia, leukopenia, menstrual irregularities	Cardiotoxicity¶, therapy-related acute leukaemia¶
Teriflunomide; TEMSO <sup>11</sup> trial, n=1086; and TOWER <sup>12</sup> trial, n=1165	14 mg, every day, orally	37% and 32%	30% and 33%	69%; not assessed	Diarrhoea, hair thinning, skin rashes	None
Dimethyl fumarate; DEFINE <sup>13</sup> trial, n=1237; and CONFIRM <sup>14</sup> trial, n=1430	240 mg, twice a day, orally	53% and 44%	38% and 21% (NS)	85% and 71%	Flushing, gastrointestinal symptoms	Progressive multifocal leukoencephalopathy¶
Alemtuzumab  ; CARE-MS I <sup>15</sup> trial, n=578; and CARE-MS II <sup>16</sup> trial, n=628	12 mg, once a day for 5 days and, after 12 months, once a day for 3 days; intravenously	55% and 48%	30% (NS) and 41%	(NS) and (NS)	Infusion reactions, cytokine-release syndrome, infections	Thyroid disorders, immune thrombocytopenia¶ Good-Pasture's syndrome

NS=not significant. \*Clinical trials and post-marketing studies. †New or enlarged T2-lesions. ‡All patients. §Gadolinium-enhancing lesions. ¶Fatal cases. ||Comparison with subcutaneous interferon beta-1a.

**Table 1: Results of placebo-controlled trials of drugs approved for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis**

**Figure 12 : Résultats des essais contrôlés versus placebo des médicaments approuvés pour le traitement de la SEP-RR<sup>53</sup>**

- **Traitements récents ou à venir**<sup>64</sup>

**Ofatumumab** (Kesimpta®) cible l'antigène CD20, ayant donc une action majoritairement sur les lymphocytes B. Ce traitement est administré par injection sous cutanée tous les mois. Il a récemment obtenu un SMR important, un ASMR III pour les SEP-RR au stade précoce de la maladie et un ASMR V pour les SEP-RR très actives ou sévères.

**Siponimod** (Mayzent®) est un modulateur sélectif des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1P). Ce traitement par voie orale est actuellement en phase 3, dans le cas d'un changement de traitement chez des patients présentant une forme avancée de sclérose en plaques ayant déjà été traités par voie orale ou injectable.

**Ublituximab** cible également un épitope spécifique de l'antigène CD20 des lymphocytes B. Ce traitement, entrant actuellement en phase 3, est administré par perfusion au schéma suivant ; 1<sup>er</sup> jour, 15<sup>ème</sup> jour, puis 24<sup>ème</sup> semaine.

### C. Traitements de fond dans la SEP progressive

- **Rituximab (Mabthéra®)**

Le rituximab est un anticorps monoclonal murin utilisé hors AMM dans le traitement de la SEP progressive et plus particulièrement de la SEP-PP. Il n'est donc pas remboursé, mais le faible prix de son générique fait qu'il reste un médicament utilisé dans la SEP progressive.

- **Ocrelizumab (Ocrevus®)**

Indiqué dans la SEP-RR, l'ocrelizumab correspond à la forme humanisée du rituximab et a également obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de SEP-PP à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap.<sup>56</sup>

En raison d'une efficacité modérée versus placebo, entraînant un rapport bénéfice/risque qualifié de « moyen », la Commission de la Transparence ne lui a octroyé qu'un SMR modéré. En effet, dans l'étude ORATORIO, randomisée versus placebo, Ocrevus® a montré une efficacité moyenne concernant la progression du handicap confirmé à 12 semaines (32,9% des patients, contre 39,3% pour le placebo), ainsi que les autres critères secondaires cliniques et radiologiques.<sup>56</sup>

- **Mitoxantrone (Elsep®)**

La mitoxantrone est indiquée dans les formes agressives de SEP de type récurrent / rémittent, mais également de type secondairement progressif.<sup>56</sup>

Sa posologie est de 12 mg/m<sup>2</sup> par mois, avec un maximum de 20 mg par perfusion, sur une période de 6 mois (soit au total 6 perfusions maximum).<sup>56</sup>

- **Traitements à venir**

**Ibudilast** inhibe quatre protéines favorisant l'inflammation : le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et TLR4. Il a récemment terminé deux études de phase 2 dans la SEP-PP et la SEP-SP, montrant des résultats encourageants, notamment dans le ralentissement de l'atrophie cérébrale.<sup>63</sup>

**Siponimod**, déjà testé cliniquement sur la SEP-RR dans un essai de phase 3, a également été testé en étude de phase 3 (« EXPAND ») dans la SEP-SP.<sup>64</sup>

## D. Traitements symptomatiques<sup>65,66</sup>

### ▪ Spasticité

La spasticité est caractérisée par une raideur excessive des muscles.

La kinésithérapie constitue la principale prise en charge de ce symptôme, à l'aide d'étirements, de rééducation et de renforcement musculaire. Des électrostimulations, ainsi que des douches ou bains froids peuvent également aider.

Il existe de nombreux traitements antispastiques. Le baclofène (Lioresal<sup>®</sup>) et le dantrolène (Dantrium<sup>®</sup>) par voie orale sont les plus utilisés.

En cas d'échec de ces deux traitements, la tizanidine (Sirdalud<sup>®</sup>) peut être utilisée. Bien qu'il ne soit pas encore disponible en France, un spray sublingual dérivé du cannabis (Sativex<sup>®</sup>) fait également partie des traitements antispastiques. Des benzodiazépines peuvent également être utilisés à petites doses le soir pour leur effet sédatif : diazépam (Valium<sup>®</sup>) ou clonazépam (Rivotril<sup>®</sup>).

Des injections de toxine botulique peuvent être utilisées en cas de spasticité focale.

Ces traitements doivent toujours être instaurés de manière progressive, avec une posologie adaptée. Il en est de même pour leur arrêt.

### ▪ Douleurs et troubles sensitifs

Les douleurs ressenties par une personne atteinte de SEP sont en majorité des douleurs neurologiques liées à l'atteinte du SNC via la démyélinisation des fibres nerveuses véhiculant les informations sensibles.

En conséquence, seuls les médicaments agissant sur le SNC sont efficaces, à la différence des antalgiques classiques. Les antiépileptiques sont très utilisés comme la prégabaline (Lyrica<sup>®</sup>), la gabapentine (Neurontin<sup>®</sup>) ou la carbamazépine (Tegretol<sup>®</sup>). Les antidépresseurs sont également utilisés, comme l'amitriptyline (Laroxyl<sup>®</sup>) ou la duloxétine (Cymbalta<sup>®</sup>).

Pour les douleurs fortes voire récalcitrantes, le patient devra être redirigé vers un centre d'évaluation et de traitement de la douleur avec une prise en charge pluridisciplinaire, ainsi qu'une optimisation et une plus large palette de traitements (Kétamine<sup>®</sup>, Xylocaïne<sup>®</sup>...).

D'autres approches peuvent être utilisées comme la kinésithérapie, l'acupuncture, l'hypnose, la relaxation ou la sophrologie.

### ▪ Troubles vésico-sphinctériens

La vessie et les sphincters urétraux présentant des troubles de leur commande neurologique, des troubles vésico-sphinctériens apparaissent. Ils sont caractérisés par des besoins suraigus et irrépressibles, ainsi que des difficultés à uriner.

Causés par une hyperactivité vésicale, provoquant des contractions involontaires et incontrôlables de la vessie, les premiers symptômes sont l'impériosité ou l'urgenterie. Ces derniers peuvent être pris en charge par neuromodulation transcutanée, qui consiste en une stimulation du nerf sensitif situé au niveau de la cheville pendant 20-30min. Ils peuvent être

également freinés grâce à l'aide d'anticholinergiques oraux tels que le solifébacine (Vesicare®), le trospium (Ceris®) ou l'oxybutynine (Ditropan®).

Ces traitements peuvent cependant empirer les rétentions urinaires pouvant entraîner une fatigue, des douleurs, voire des infections urinaires. Les  $\alpha$ -bloquants, tels que la tamsulosine (Josir®), le silodosine (Urorec®) ou l'alfuzosine (Xatral®), permettent d'atténuer ces troubles autant chez l'homme que chez la femme.

Si ces troubles sont trop importants, il faudra mettre en place un système d'auto-sondage.

#### ▪ **Troubles sexuels**

Multifactoriels et complexes, les troubles sexuels peuvent être engendrés par des troubles physiologiques, médicamenteux ou psychologiques.

Pour l'homme, des traitements oraux tels que le tadalafil (Cialis®) ou le sildénafil (Viagra®) peuvent être utilisés chez les personnes présentant des troubles de l'érection.

Pour la femme, seuls des lubrifiants vaginaux sont conseillés. Une stimulation prolongée peut être nécessaire en raison des troubles de la sensibilité.

#### ▪ **Troubles digestifs**

Ces troubles sont dus à une diminution du transit, pouvant être associés à une perturbation du réflexe de défécation. Il faut tout d'abord mettre en place des mesures hygiéno-diététiques ; bonne hydratation, alimentation riche en fibre, activité physique régulière, massages abdominaux.

Si cela n'est pas suffisant, des prises quotidiennes de suppositoires à la glycérine ou de suppositoires effervescents (Eductyl®) permettent de stimuler le réflexe de défécation. Cependant, si le malade présente des météorisations avec des selles dures, il est recommandé de prendre des laxatifs osmotiques tels que le macrogol (Forlax®, Movicol®, Transipeg®) ou des spécialités améliorant la motricité digestive telles que le trimébutine (Débridat®).

Dans les cas de forte constipation résistante aux traitements précédents, la mise en place d'auto-lavements par Normacol® ou système Péristeen® permettent d'évacuer les selles de façon indolore et non-irritante.

#### ▪ **Fatigue**

La fatigue fait partie des symptômes les plus fréquents de la SEP et engendre une baisse de la qualité de vie des patients.

Ses causes sont également multifactorielles. Elle peut être la conséquence directe de l'inflammation causée par la SEP et sera atténuée par le traitement de la poussée ou le traitement de fond.

Elle peut également être indirectement secondaire aux symptômes neurologiques telles que la spasticité, la douleur ou d'autres symptômes qui peuvent altérer la qualité du sommeil comme les troubles urinaires. Le traitement de ces symptômes diminuera la fatigue en améliorant la qualité du sommeil.

Pour traiter ce symptôme, les psychotropes sont particulièrement utilisés pour engendrer une somnolence et favoriser le sommeil. Il faudra prendre des précautions en limitant le nombre de spécialités différentes, en débutant à des dosages assez faibles et en procédant à une augmentation progressive des doses.

La dépression peut être une source potentielle de fatigue et peut être soignée par un soutien professionnel ainsi que des traitements anti-dépresseurs ; fluoxétine (Prozac®), escitalopram (Séroplex®), paroxétine (Deroxat®), sertraline (Zoloft®), Duloxétine (Cymbalta®), venlafaxine (Effexor®).

La fatigue peut également être liée à une atteinte appelée démyélinisante séquellaire ayant pour conséquence une dégradation des fibres nerveuses et donc une réduction de la conduction de l'information. Pour cela, des traitements peuvent améliorer la conduction nerveuse : la 4-aminopyridine (Fampyra ®) permettant une amélioration de la marche, tout comme la préparation magistrale de 3,4-diaminopyridine, utilisée dans le traitement de la fatigue.

Un diagnostic précoce associé à un traitement de fond efficace aura pour conséquence une prévention de la démyélinisation et de la fatigue qui y est liée.

## **II. Approche thérapeutique**

### **A. Induction vs escalade**

Il existe deux approches différentes de prise en charge de la sclérose en plaques :

- La stratégie d'escalade : il s'agit d'une approche thérapeutique progressive en commençant par les traitements les plus sûrs d'un point de vue tolérance. En cas de non-réponse ou de réponse suboptimale, ces traitements seront ensuite remplacés par des traitements plus agressifs, d'abord de seconde intention, puis de troisième ou quatrième intention, présentant des efficacités croissantes mais également des effets indésirables de plus en plus importants.
- La stratégie d'induction : cette approche thérapeutique est utilisée pour les SEP très actives, présentant une évolution rapide. Elle consiste en la mise en place d'un traitement très efficace, souvent sur une courte durée (mois), pour ensuite mettre en place un traitement de fond moins agressif. L'objectif est de provoquer une profonde modification de l'immunité du patient avec une action longue durée permettant un fort ralentissement de la maladie, voire une potentielle rémission.

Le choix de la stratégie à employer sera fait par le neurologue en concertation avec le patient en fonction des bénéfices et des risques au cas par cas.<sup>55</sup>



Figure 13 : Schéma d'algorithme thérapeutique<sup>52</sup>

## B. Prise en charge précoce – prévention

Des études épidémiologiques ont mis en évidence que la prise en charge précoce de la SEP pouvait influencer l'évolution de la maladie et donc le pronostic à plus ou moins long terme.

En effet, de mauvaises rémissions à la suite des premières poussées ainsi qu'un enchaînement précoce de poussées à court intervalle font partie des facteurs prédisposants à une évolution plus péjorative de la maladie.<sup>67</sup>

Pour cela, de nombreuses campagnes de d'information sur la SEP sont déployées par le gouvernement, les laboratoires, les réseaux de soins SEP, les organisations de patients, ou encore les patients dits « patients experts ». Ces campagnes permettent une meilleure connaissance de la maladie par la population générale, les aidants et les patients aboutissant à une plus grande prise de conscience des effets et des symptômes de la SEP.

## C. SEP et grossesse<sup>68,69</sup>

La grossesse n'est pas contre-indiquée chez une femme atteinte de SEP. Celle-ci ne représente pas un facteur prédictif péjoratif concernant la fertilité, la grossesse en elle-même, l'accouchement ou même l'embryon, le fœtus ou le nouveau-né. La fréquence des poussées est même réduite durant la grossesse.

Il est recommandé d'interrompre la prise de traitement de fond à la preuve de la conception, voire quelques mois avant cela :

- Il est possible de poursuivre les traitements immunomodulateurs, comme les interférons bêta ou l'acétate de glatiramère, jusqu'au début de la grossesse, sans qu'il n'y ait d'effet délétère démontré à ce jour sur l'enfant ou la grossesse.
- Bien qu'il n'y ait aucune interdiction formelle inscrit dans le RCP du natalizumab, il est recommandé d'interrompre le traitement 3 mois avant d'arrêter toute contraception, en raison des données de pharmacodynamie et du manque de données de sécurité. Il est possible d'effectuer un relais traitement par immunomodulateur.
- En raison d'un risque tératogène ayant été démontré chez l'animal, le traitement par fingolimod doit être suspendu au moins 2 mois avant d'arrêter toute contraception.

Toutefois, une évaluation du rapport bénéfices/risques est toujours effectuée par le neurologue. Dans le cas d'une forme active, il est possible de poursuivre un traitement immunomodulateur (IFN- $\beta$  ou Copaxone<sup>®</sup>) durant l'intégralité de la grossesse. Certains neurologues continuent également à prescrire Tysabri<sup>®</sup> chez des patientes présentant une forme très active de la SEP avec rapport bénéfices/risques défavorable à l'arrêt du traitement. Pour les patientes ayant arrêté leur traitement, il existe également la possibilité de réaliser un bolus de corticoïdes en cas de poussées présentant des symptômes importants.

Suite à l'accouchement, il est fortement conseillé aux patientes, ayant présenté une poussée récente, de réinitier le traitement de fond dès que possible en raison d'un fort risque de poussée dans le premier trimestre de post-partum.

Il n'existe aucune contre-indication des traitements de fond de la SEP à l'allaitement.

# Chapitre VI : Prise en charge multidisciplinaire

## I. Le parcours de soins

Le parcours de soins correspond à toutes les interventions mises en place par des professionnels de santé, dont le neurologue est souvent le pilote et dont l'objectif est l'optimisation de la prise en charge d'un malade.

La SEP étant une maladie pouvant affecter différents organes et systèmes, le parcours de soins des personnes atteintes de SEP implique donc une équipe multidisciplinaire constituée de professionnels de santé médicaux (généralistes, neurologues, ...) et paramédicaux (infirmiers, kinésithérapeutes, ...).

## II. L'équipe multidisciplinaire

### A. Le neurologue

Le neurologue est la clef de voute du parcours de soins des personnes atteintes de SEP.

En effet, celui-ci arrive très tôt dans la prise en charge de la maladie. C'est lui qui va procéder au diagnostic du patient, qui va prescrire les médicaments spécifiques et adaptés, et qui va mettre en place puis coordonner la prise en charge et le suivi des personnes atteintes de SEP.<sup>70</sup>

### B. L'infirmière diplômée d'état

Que cela se passe à l'hôpital ou dans un réseau de soins SEP, l'intervention du personnel infirmier se fait de façon précoce, à la suite de l'annonce du diagnostic par le neurologue. Il organisera le suivi du patient en collaboration avec le neurologue et s'assurera de la bonne prise en charge du patient SEP.

Le personnel infirmier a donc un rôle complémentaire à celui du neurologue, ayant une présence forte tout au long du parcours de soins du patient.

Il existe des formations spécifiques permettant aux infirmières de se spécialiser dans la SEP. Elles deviennent par conséquent un interlocuteur privilégié pour les patients SEP, étant capable de discuter de la maladie avec le patient, de répondre aux questions. Elles peuvent intervenir dans toutes les étapes de la maladie. La sollicitation de l'infirmière spécialisée se fait généralement suite à l'annonce du diagnostic, mais également notamment lors de l'initiation du traitement. Elles bénéficient d'un temps dédié afin de se consacrer aux patients et aux questions qu'ils peuvent avoir concernant la vie de tous les jours (travail, grossesse, sport, ...).<sup>70</sup>

## **C. Les autres professionnels de santé**

### **1. Radiologue**

Le radiologue, ou neuroradiologue, réalise les IRM, puis les interprète. Il envoie ensuite les résultats au neurologue qui pourra également interpréter en fonction de l'historique de la maladie du patient.<sup>70</sup>

### **2. Psychologue**

Le psychologue joue également un rôle important dans la prise en charge de la SEP.

En effet, la maladie a un impact sur les aspects physiques mais également psychologiques, tels que l'anxiété ou des troubles de l'humeur. Ceux-ci peuvent impacter de façon significative la qualité de vie des patients SEP ainsi que celle de leurs proches. L'évaluation de ces troubles se fera donc par le psychologue qui accompagnera le patient et l'aidera dans leur prise en charge, tout au long de la maladie.<sup>70</sup>

### **3. Médecin de médecine physique et de réadaptation**

Le médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR) a pour rôle de coordonner les soins de rééducation, incluant ceux réalisés par les professionnels paramédicaux tels que les kinésithérapeutes, les ergothérapeutes ou les orthophonistes. Son rôle consiste en l'évaluation des symptômes et des troubles fonctionnels (marche, troubles de l'équilibre, troubles urinaires, ...) afin de mettre en place les soins de rééducation et les traitements adaptés et spécifiques pour chaque patient SEP. Il permet une meilleure adaptation du patient à son milieu de vie.<sup>70</sup>

### **4. Professionnels paramédicaux des soins de rééducation**

Il existe également des formations pour les kinésithérapeutes afin d'initier des séances de kinésithérapie adaptées et spécifiques aux personnes atteintes de SEP. Ces séances se font à une fréquence dépendant du niveau de handicap et de l'apparition de poussées. Ils forment également les patients à l'auto-rééducation, qui est indispensable à la bonne prise en charge du patient.

L'ergothérapeute peut également intervenir dans le parcours de soin du patient. Il pallie les difficultés de la vie de tous les jours en assurant les soins personnels et en apportant toutes sortes d'aide (déplacement, communication, divertissement, études, travail, ...). Il évalue l'environnement et les difficultés du patients, puis initie des exercices de récupération ou d'adaptation des capacités fonctionnelles, des adaptations du cadre de vie, ainsi que des aides pouvant être humaines ou technologiques.<sup>70</sup>

### **5. Autres intervenants médicaux**

Les troubles visuels sont fréquents voire très fréquents, pouvant être révélateurs de SEP, notamment la névrite optique rétrobulbaire. Les personnes atteintes de SEP peuvent également présenter des troubles oculomoteurs. L'ophtalmologue a donc un rôle important dans la détection et le traitement de ces symptômes.<sup>70</sup>

Les troubles vésico-sphinctériens sont aussi très fréquents chez les personnes atteintes de SEP, d'où la nécessité de l'intervention d'un urologue dans la prise en charge de la maladie.

Le pharmacien, en plus de la délivrance des médicaments prescrits par le neurologue, pourra apporter des conseils de façon régulière aux patients ainsi qu'une aide au suivi de la prise du traitement. Il pourra également aiguiller les patients vers des aides pouvant être adaptées à leur style de vie ou leur handicap.<sup>70</sup>

Toutes sortes de spécialistes pouvant avoir un lien avec les symptômes liés aux poussées ou les symptômes à long terme (nutritionniste, sexologue, gynécologue, ...)<sup>70</sup>

### **III. Le patient, un acteur majeur de sa santé**

De manière générale, les personnes atteintes de SEP sont des patients que l'on peut considérer comme atypiques. En effet, elles sont très impliquées au point où elles en deviennent souvent expertes de leur propre maladie.

L'éducation thérapeutique des patients (ETP) est une constante très importante dans la prise en charge de la SEP. En effet, le patient devient un acteur majeur de sa santé.

Dans la SEP, il est possible de devenir « patient-expert ». Pour cela, il existe une formation permettant aux patients d'acquérir des aptitudes et un savoir engendrant une certaine autonomie. En effet, cette formation apporte de la pertinence ainsi qu'un côté humain dans le dialogue des patients-experts avec les professionnels de santé, les réseaux de soins SEP, les associations de patients ou encore les autorités médicales.



# Deuxième partie : Évolutions majeures de la prise en charge globale de la sclérose en plaques

## Chapitre I : Diagnostic

### I. Critères de McDonald

Les révisions régulières des critères diagnostiques de référence permettent d'inclure les dernières données provenant de la recherche diagnostique, de clarifier le plus possible les différents critères, de faciliter un diagnostic plus précoce, de réduire les erreurs diagnostiques et donc de renforcer les critères diagnostiques préexistants.

La recherche a montré, ces dernières années, que la mise en place précoce d'un traitement chez les personnes atteintes de la SEP permettait une amélioration significative du pronostic des formes rémittentes à long terme. Il est donc très important voire critique de diagnostiquer la SEP dans les plus brefs délais.<sup>70</sup>

Les révisions de 2017 apportent un affinement des critères de McDonald de 2010, bénéficiant d'un équilibre plus adapté entre sensibilité (moins de faux négatifs) et spécificité (moins de faux positifs), ce qui permet notamment un diagnostic plus précoce. Ces révisions consistent en des ajouts ou des modifications de critères préexistants :<sup>70</sup>

1. Si un patient présente les symptômes typiques d'une SCI, ainsi que les critères cliniques ou les critères IRM de DIS, qu'il n'existe pas de meilleure explication du profil clinique, et que le LCR présente des BOC spécifiques, le diagnostic de la SEP peut être posé.
2. Les lésions symptomatiques détectées à l'IRM peuvent être prises en compte, en plus des lésions asymptomatiques déjà présentes dans les critères de 2010, pour déterminer une DIS et une DIT.
3. Les lésions corticales peuvent maintenant être utilisées dans les critères IRM de DIS, en plus des lésions juxta-corticales, déjà présentes dans les critères 2010.
4. Mis à part pour les deux points précédents, les critères diagnostiques concernant les SEP progressives d'emblée sont inchangés par rapport à ceux de 2010.
5. Les formes cliniques évolutives de SEP devraient être précisées lors du diagnostic et ré-évaluées de façon périodique selon les informations recueillies lors de celui-ci, ce qui n'était pas recommandé par les critères de 2010.<sup>46,71</sup>

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
<p>≥2 poussées cliniques + Preuve clinique objective de ≥2 lésions</p>	Aucune
<p>≥2 poussées cliniques + Preuve clinique objective d'une lésion (ainsi qu'une preuve claire et nette d'une poussée précédente impliquant une lésion distincte)</p>	Aucune
<p>≥2 poussées cliniques + Preuve clinique objective d'1 lésion</p>	<b>DIS</b> démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC <b>ou</b> par IRM
<p>1 poussée clinique + Preuve clinique objective de ≥2 lésions</p>	<b>DIT</b> démontrée par une nouvelle poussée clinique <b>ou</b> par IRM <b>ou</b> BOC spécifiques du LCR
<p>1 poussée clinique + Preuve clinique objective d'1 lésion</p>	<b>DIS</b> démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC <b>ou</b> par IRM + <b>DIT</b> démontrée par une nouvelle poussée clinique <b>ou</b> par IRM <b>ou</b> BOC spécifiques du LCR

Figure 14 : Résumé des critères diagnostiques de McDonald 2017 (annexe II)<sup>46</sup>

## II. Recommandations européennes

L'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) et l'European Academy of Neurology (EAN) ont co-signé les premières recommandations européennes sur la prise en charge pharmacologique de la sclérose en plaques.

A l'occasion du congrès ECTRIMS/ACTRIMS 2017, le Docteur Xavier Montalban (directeur du centre de la SEP de Catalogne en Espagne), a présenté des recommandations provenant d'experts européens. L'intégralité du texte a ensuite été publiée, avec notamment une 21<sup>ème</sup> recommandation, dans le *Multiple Sclerosis Journal* et l'*European Journal of Neurology*.<sup>43</sup>

Les recommandations abordent de nombreux thèmes : le traitement de la SEP et du SCI de l'adulte, les arrêts et changements pour un autre traitement, le suivi des traitements, et la prise en charge de situations particulières telles que le SCI ou encore la grossesse (voir annexe III).<sup>43</sup>

En effet, ces recommandations proposent de traiter les patients présentant un SCI par un interféron ou l'acétate de glatiramère, ou encore de traiter de façon précoce les patients

atteints de SEP-RR. Elles apportent quelques indications concernant la marche à suivre dans le choix du traitement, proposant un traitement par ocrélizumab dans le cas de SEP-PP. Elles donnent quelques indications concernant le suivi des patients, avec notamment l'utilisation de l'IRM en plus de l'évaluation clinique.

Enfin, elles apportent des indications concernant l'arrêt ou le changement de traitement d'un patient, mais également concernant la prise en charge de la femme enceinte, avec possibilité de traitement par interféron ou acétate de glatiramère chez les patientes présentant un risque de réactivation de la SEP.<sup>72</sup>

Selon de nombreux experts, dont le Pr Vermersch, ces consensus d'expert et recommandations peuvent paraître « frileux » en raison du fait qu'il est difficile de mettre en place des critères très strictes, cependant ils ont pour mérite d'offrir une possibilité d'harmonisation des pratiques cliniques à l'échelle européenne. Toujours selon lui, ces recommandations pourraient apporter une aide aux experts dans la discussion de certains points de la prise en charge de la SEP avec les autorités de santé.<sup>72</sup>

### **III. Recommandations de l'American Academy of Neurology**

Les recommandations présentées au 70<sup>ème</sup> congrès de l'American Association of Neurology (AAN) ont représenté une importante mise à jour des anciennes recommandations datant de 2002, ces dernières ne citant que deux molécules (interférons et acétate de glatiramère) alors qu'il existe plus d'une quinzaine de médicaments disponibles sur le marché à l'heure actuelle. En effet, les traitements de la SEP ont énormément évolué en 15-20 ans. Il existe désormais bien plus de médicaments disponibles, avec des profils d'efficacité et de sécurité, ainsi que des modes d'administration significativement différents. Cela rend par conséquent la prise de décision très difficile d'un point de vue thérapeutique, selon le Professeur Alexander Rae-Grant, ayant supervisé la rédaction des recommandations.<sup>75</sup>

Selon le Professeur Ruth Ann Marrie, qui a été co-auteur des recommandations de l'AAN, les recommandations européennes et américaines traitent globalement des mêmes sujets, tels que la prise en charge thérapeutique précoce, ainsi que le changement de traitement ou le maintien de celui-ci chez les patients considérés comme bons répondeurs (voir annexe IV). Malgré quelques variations concernant la méthodologie employée, les différences plus ou moins majeures entre les recommandations européennes et américaines mettent en exergue un manque de connaissance et de preuves engendrant des variations d'interprétation des données permettant de mener à une prise de décision.<sup>75</sup>

Un éditorial, rédigé par le Docteur Tanuja Chitnis, ainsi que les Professeurs Gavin Giovannoni et Maria Trojano, accompagnant la publication des recommandations, permet d'apprécier les améliorations thérapeutiques ayant vu le jour lors de la dernière décennie, tout en mettant en perspective les progrès attendus, particulièrement dans la recherche. En effet, ils soulignent le besoin de réaliser des études observationnelles permettant de pallier le manque de données

sur les risques ainsi que les bénéfices à long termes de plusieurs traitements. Ils soulignent également la nécessité de mieux définir la SEP-PP et de réunir davantage de données afin de mieux définir et identifier les cas de SCI, surtout chez les patients étant plus à risque de progresser vers une SEP. Selon eux, il y a une réelle nécessité de trouver des biomarqueurs ainsi que des algorithmes permettant d'identifier et de prendre en charge les patients présentant un plus grand risque de développer ou de progresser vers des formes agressives. Ils estiment que les nouvelles recommandations représentent un bon point de départ dans l'utilisation des nombreuses options thérapeutiques désormais disponibles sur le marché, cependant de plus amples travaux sont nécessaires afin d'améliorer la prise en charge et de définir le traitement spécifique à chaque cas.<sup>75</sup>

## **IV. Neurofilaments**

Les neurofilaments sont des filaments intermédiaires, formant le cytosquelette neuro-axonal avec les microtubules et les filaments fins d'actine. L'intérêt de ces protéines du cytosquelette en tant que biomarqueurs dans le diagnostic de la SEP vient de la libération de ses composants dans l'organisme, successive aux lésions neuro-axonales pouvant être engendrées par la maladie.

### **A. Un biomarqueur du LCS dans la SEP**

Vers la fin des années 90 et le début des années 2000, de nombreuses études ont démontré une corrélation entre la présence de neurofilaments dans le LCS, notamment ceux à chaîne légère (NfL), et l'apparition de lésions tissulaires, en particulier de perte axonale.

La production intrathécale de NfL pourrait donc être utilisée en tant que marqueur de la SEP.<sup>76,77nfh,78,79</sup> Des études ultérieures ont suggéré que le taux intrathécale de NfL pourrait être utilisé comme marqueur pronostique dans la SEP-RR précoce ou dans la conversion de la SCI en SEP définie.<sup>80,82</sup>

Des recherches ont également été menées sur d'autres types de neurofilaments, notamment les neurofilaments à chaîne lourde « NfH<sub>SMI35</sub> ». En effet, la perte neuronale est une caractéristique du vieillissement, et l'augmentation âge-dépendante des NfH<sub>SMI35</sub> dans le LCS suggère que cette perte s'accélère avec le temps.

Dans le cas de la SEP, une étude a montré que l'augmentation des taux de NfH<sub>SMI35</sub> reflétait la présence superposée d'autres processus neurodégénératifs et donc que l'évaluation des taux de NfH<sub>SMI35</sub> était susceptible de fournir un substitut utile pour mesurer le niveau de neurodégénérescence engendré et donc ainsi la progression de la maladie.<sup>81,82</sup>

### **B. Un biomarqueur sanguin dans la SEP**

Un regain d'intérêt pour les neurofilaments s'est opéré vers la fin des années 2010, cette fois en tant que biomarqueur sanguin. En effet, de nombreux résultats d'études ont observé et confirmé l'importance du taux sérique de NfL en tant que biomarqueur sanguin sensible et

cliniquement significatif pour surveiller les lésions tissulaires et les effets des traitements dans la SEP.<sup>83</sup>

Il a été démontré que le taux sérique de NfL était en corrélation avec les mesures cliniques et IRM concomitantes et futures de l'activité et de la gravité de la maladie. Des taux sériques élevés de NfL sont associés à une atrophie du cerveau et de la moelle épinière. Ces taux représentent donc un marqueur en temps réel et simple à mesurer d'une lésion neuro-axonale qui est conceptuellement plus complet que l'IRM cérébrale.<sup>84</sup>

Très récemment, une étude a établi que la mesure du taux sérique de NfL constitue un moyen d'évaluer de façon efficace l'activité de la maladie ainsi que le potentiel besoin d'optimisation de traitement chez les personnes atteintes de SEP, indépendamment des poussées et de l'activité observée à l'IRM. Les résultats de cette étude ont été présentés lors de la 8<sup>ème</sup> réunion conjointe de l'ECTRIMS et de l'ACTRIMS en 2020 (Comité Européen pour le traitement et la recherche dans la SEP – Comité des Amériques pour le traitement et la recherche dans la SEP).<sup>85</sup>

### 1. Un biomarqueur prédictif

Cette étude a révélé que le taux sérique de NfL pouvait prédire les poussées, la progression du handicap ou encore l'activité à l'IRM durant l'année suivante, indépendamment des paramètres usuels de surveillance de l'efficacité du traitement. Le taux de NfL permettant également de détecter l'activité subclinique de la SEP chez des patients qui ne présentaient aucun signe d'activité de la SEP tel que des poussées antérieures, une aggravation du score EDSS ou de nouvelles lésions cérébrales à l'IRM.<sup>85</sup>

Selon l'auteur principal de cette étude, le Docteur Özgür Yaldizli, cette dernière réunit une importante quantité de données via une grande cohorte clairement définie, et réalisée en conditions de vie réelle. Ces données permettent de confirmer l'utilité du taux sérique de neurofilaments à chaîne légère concernant le suivi du traitement et de l'évolution de la maladie.<sup>85</sup>

Il s'agit de la première étude comparant le taux sérique de NfL à d'autres indicateurs de la progression de la maladie ; les lésions observées à l'IRM et le taux de poussées chez les patients ayant un traitement contre la SEP. Selon l'auteur, le taux sérique de NfL permet d'envoyer une sorte de signal qui ne serait pas détecté par les autres indicateurs.<sup>85</sup>

Selon un autre auteur de l'étude, le Docteur Jens Kuhle, ayant mené de nombreuses autres études sur le sujet, il s'agirait de la plus importante étude portant sur le taux sérique de NfL dans la SEP, comprenant plus de 7 000 échantillons provenant de patients SEP bien définis, et ayant été suivis régulièrement sur une période de plus de 5 ans, permettant ainsi de collecter des données IRM et des examens cliniques de grande qualité. Il s'agit également de la première étude combinant tous les facteurs permettant de comparer le taux sérique de NfL à d'autres indicateurs de la progression de la SEP dans le suivi du traitement et dans la prédiction des événements cliniques.<sup>85</sup>

## 2. Une vaste base de données normatives de référence

Les chercheurs de l'étude ont également évalué les données normatives du taux sérique de NfL collectées chez plus de 8 000 témoins sains, provenant de ce qui est considéré comme la plus vaste base de données normatives, prenant en compte une large gamme de comorbidités et d'âges. Elle permet donc de déterminer des valeurs de base fiables du taux sérique de NfL dans une population hétérogène.<sup>85</sup>

Cette étude est la première à démontrer que le taux sérique de NfL peut, dans le contexte de la prise d'un médicament modificateur de la maladie, permettre d'identifier de façon plus précise les patients présentant une réponse suboptimale au traitement qu'avec les indicateurs standards de l'activité IRM ou clinique de la SEP.<sup>85</sup>

Pour entrer plus dans les détails, cette étude a été effectuée sur un large échantillon de patients ; 1366, dont 88,8% atteints de SEP-RR, 5,8% de SEP-PP et 5,8% de SEP-SP, pris en charge dans 7 centres spécialisés dans la SEP et ayant été traités par un médicament modificateur de la maladie sur une période d'au moins 3 mois. La durée médiane de la maladie était de 7,2 ans. La mesure du taux sérique de NfL était effectuée tous les 6 à 12 mois, à l'aide d'un test NF-Light® sur une plateforme HDX de dernière génération, en aveugle en ce qui concerne le relevé des données à IRM et cliniques. Un total de 7 462 échantillons sanguins a été prélevé, avec une moyenne de cinq par patient sur toute la durée de la cohorte.<sup>85</sup>

Les résultats ont mis en évidence un taux de NfL plus élevé chez les patients ayant développé une poussée lors des 4 derniers mois précédant le prélèvement (53,4% des cas), chez les patients âgés (14,5 % de différence par tranche de 10 ans), chez les patients atteints de SEP-SP (12,4% versus SEP-RR), et chez les patients atteints de SEP-PP (14,4% versus SEP-RR). Ils ont également mis en évidence un taux sérique de NfL inférieur chez les patients ayant un traitement de fond par voie orale (13,4%) ou par anticorps monoclonaux (17,7%), par rapport aux patients non traités.<sup>85</sup>

En ce qui concerne la large cohorte de témoins sains, une augmentation du taux sérique de NfL liée à l'âge avait été observée, cependant les taux étaient plus élevés chez les patients atteints de SEP par rapport aux patients témoins du même spectre d'âge.<sup>85</sup>

Afin d'interpréter l'écart par rapport aux valeurs de référence, les auteurs ont procédé à une conversion du taux sérique de NfL en « scores Z », exprimant la différence d'une mesure (en termes d'écart type) avec les valeurs de référence relevées chez les témoins sains du même spectre d'âge. En effet, malgré l'ajustement de l'âge, les tendances étaient moins accentuées avec les taux sériques absolus de NfL qu'avec les scores Z évalués à l'aide de la base de données normatives.<sup>85</sup>

A l'aide d'une analyse univariée, une corrélation directe entre le taux sérique de NfL et une poussée ou une régression du score EDSS a été démontrée ; une augmentation du score Z correspondait à une augmentation équivalente du risque de poussée ou de régression du score EDSS :

- Un score Z supérieur à 1 chez un patient engendrait une augmentation du risque de poussées ou de régression du score EDSS de 41% l'année suivante, par rapport aux patients avec un score Z inférieur à 1 (odds ratio de 1,41).
- Un score Z supérieur à 1,5 chez un patient engendrait une augmentation du risque de poussées ou de régression du score EDSS de 80% l'année suivante, par rapport aux patients avec un score Z inférieur à 1,5 (odds ratio de 1,8).
- Un score Z supérieur à 2 chez un patient engendrait une augmentation du risque de poussées ou de régression du score EDSS de 130% l'année suivante, par rapport aux patients avec un score Z inférieur à 2 (toutes les comparaisons ont été faites avec une p value inférieure à 0,001).<sup>85</sup>

### 3. Un marqueur de la santé neuronale

En pratique clinique actuelle, le Docteur Jens Kuhle rappelle que, dans certains centres spécialisés dans la SEP, la mesure du taux sérique de NfL se base sur des valeurs individuelles. En effet, un des problèmes majeurs à l'heure actuelle est l'absence de valeurs de référence fiables. Selon lui, cette base de données normatives représenterait un bon moyen de développer cela.<sup>85</sup>

Ayant été démontré que l'augmentation du taux sérique de NfL était liée à des facteurs naturels tels que l'âge, il est important de déterminer les taux pathologiques en fonction des comorbidités et des spectres d'âge. Cela permettrait une définition plus efficace des signaux spécifiques à la SEP.<sup>85</sup>

Plus généralement, le Docteur Jens Kuhle estime que le taux sérique de NfL, représentatif de la santé neuronale, indépendamment de la SEP, pourrait être utilisé dans le dépistage des maladies du système nerveux à l'avenir. A l'instar d'un autre marqueur biologique tel que la cholestérolémie, le taux sérique de NfL pourrait être mesuré afin d'indiquer un dysfonctionnement et par conséquent le besoin d'effectuer des tests ou examens complémentaires.<sup>85</sup>

### 4. Une aide à la prise en charge thérapeutique

Le Docteur Özgür Yaldizli estime, quant à lui, que la surveillance du taux sérique de NfL serait également utile dans l'individualisation et l'optimisation du traitement de la SEP.

Selon lui, malgré le grand nombre d'options thérapeutiques, il existe un important besoin non satisfait d'éléments d'aide au choix du traitement et au suivi de la réponse thérapeutique. Un taux sérique de NfL en augmentation indiquerait un besoin de changer de traitement, même malgré une absence de symptômes récents ou nouveaux.<sup>85</sup>

Le Docteur Jeffrey Cohen, président de l'ACTRIMS, a commenté cette étude en affirmant son importance. En effet, selon lui, la mesure du taux sérique de NfL peut jouer un rôle important dans la détection de l'activité de la SEP et du contrôle de l'efficacité d'un traitement de fond, de façon individuelle ou au sein d'un groupe de patients, qu'ils présentent, ou non, une activité de la maladie démontrée par les autres moyens de mesures.<sup>85,86</sup>

# Chapitre II : Evolution du parcours de soins

## I. Plan des maladies neurodégénératives 2014-2019

En France, plus d'un million de personnes sont touchées par des maladies neurodégénératives (MND) ; 1,3 million par la maladie d'Alzheimer, 200 000 par la maladie de Parkinson, et plus de 100 000 par la SEP.

Le Plan des Maladies Neuro-Dégénératives (PMND), qui a été lancé en 2014 et s'est déroulé jusqu'en 2019, tient compte des spécificités de chacune des trois maladies. Ce projet a pour but de s'inscrire dans une dynamique d'amélioration et de progrès en matière de recherche, de prise en charge, de soins et d'accompagnement à l'aide de réponses pratiques et concrètes aux besoins jusque-là non satisfaits des patients ainsi que de leurs aidants.

### A. Organisation et pilotage du PMND

Pour cela, une gouvernance a été conçue et mise en place afin d'en faire un authentique outil d'innovation. A l'échelle nationale, elle s'articule autour d'un comité de suivi ainsi que d'une équipe projet, puis se décline ensuite à l'échelle régionale et territoriale avec l'aide des agences régionales de santé (ARS).

#### 1. Le comité de suivi

Le comité de suivi se compose de trois personnalités principales permettant d'incarner et de mettre en place la politique de recherche et de santé :

- Le Professeur Michel Clanet, à qui le poste de président a été confié,
- Le Professeur Joël Ankri avec la position de vice-président,
- Le Docteur Etienne Hirsch étant le président du comité de pilotage pour la recherche.

Ce comité fait appel à tous les acteurs de la prise en charge de ces maladies, tels que les associations de patients et d'aidants, les représentants des différents professionnels de santé, ou encore les responsables des établissements et services de santé et médico-sociaux.

La mise en œuvre de chaque mesure du PMND est suivie par un pilote désigné au sein de chaque service administratif. Il met en place des groupes de travail qui sont à l'origine de propositions d'actions à mettre en œuvre. Cette approche implique l'intégration des représentants des patients et des soignants à toutes les étapes. En impliquant de cette manière les associations représentatives, cela permet donc d'établir une relation de confiance à travers de fréquentes réunions tout au long du plan.<sup>87</sup>

#### 2. L'équipe projet

L'équipe projet, développée à l'échelle nationale, est responsable de la gestion de projet, de l'animation et des relations avec les partenaires.

Cette équipe est rattachée au secrétariat général des ministères sociaux et se compose donc de représentants des services de l'administration centrale, des opérateurs et des fonds concernés : la direction générale de la santé (DGS), la direction générale de la cohésion sociale (DGCS), la direction générale de l'offre de soins (DGOS), ...<sup>87</sup>

### 3. Comités référents des MND

Des établissements possédant les ressources nécessaires sont identifiés par l'ARS en tant que comités référents afin de décliner le PMND au niveau territorial. Ces établissements forment des « pôles » ou « réseaux de santé » spécifiques pour chacune des trois MND.<sup>87</sup>

## **B. Orientations, mesures et objectifs**

Les orientations et les mesures prises dans le cadre du PMND font partie de la stratégie nationale de santé ainsi que de la stratégie nationale de recherche. Elles se basent sur des travaux menés dans le domaine du handicap et sur les avancées rendues possibles par le projet de loi sur l'adaptation de la société au vieillissement ainsi que par le projet de loi sur la santé.

Ce plan est une base commune dans la lutte contre les MND, tout en tenant compte des spécificités de chacune de ces maladies. Cette approche transversale constitue une innovation mais également un défi, à la limite entre un plan santé spécifique d'une maladie et une stratégie globale.

Le PMND a défini 3 grandes priorités, se base sur 4 axes stratégiques, a déterminé 12 enjeux majeurs et visait la réalisation de 96 mesures concrètes.<sup>87</sup>

### 1. 3 grands priorités

Fruit d'une étroite collaboration entre les différents acteurs du secteur, le PMND présente trois grandes priorités :

- « *Améliorer le diagnostic et la prise en charge des malades* » avec :
  - Une meilleure coordination médecin traitant - neurologue ;
  - Une optimisation de l'accès à l'expertise de la région avec la création de 24 centres experts spécialisés dans la sclérose en plaques
  - Un accroissement de l'ETP, de leurs aidants et de leurs soignants.
- « *Assurer la qualité de vie des malades et de leurs aidants* »
  - Un accroissement de l'accompagnement à domicile avec des équipes spécialisées dans la SEP ;
  - Un soutien accru aux aidants avec 65 nouvelles plateformes dites de soutien et de répit ;
  - La priorité donnée au maintien dans le monde du travail ou à la réinsertion professionnelle des jeunes patients ;
  - Des solutions numériques dans le but d'améliorer l'autonomie des patients (alertes SMS, applications, ...).

- « *Développer et coordonner la recherche* »
  - L'identification et la mise en place des pôles d'excellence de l'enseignement et de la recherche affirmant la position de la France sur les projets à l'échelle européenne et internationale ;
  - Une amélioration des outils de connaissance et de référence (bases de données nationales, cohortes) permettant d'agir de façon plus efficace dans la prise en charge de la SEP.<sup>87</sup>

## 2. 4 axes stratégiques

- **Axe I** : « *Soigner et accompagner tout au long de la vie et sur l'ensemble du territoire* » pour une égalité d'accès aux soins ainsi qu'un accompagnement des patients qui soit adapté et de qualité, qu'importe l'âge de commencement de la maladie, l'action du plan se structure autour de plusieurs enjeux :
  - Promouvoir un diagnostic de qualité, tout en évitant les situations d'errance ;
  - Promouvoir une évaluation globale et partagée de chaque cas, avec un accès à une prise en charge personnalisée ;
  - Permettre l'accès à des soins de qualité aussi longtemps que nécessaire ;
  - Adapter et améliorer la formation des professionnels de santé pour assurer la qualité du suivi des personnes malades.
- **Axe II** : « *Favoriser l'adaptation de la société aux enjeux des MND et atténuer les conséquences sur le quotidien* »
  - Connaitre et faire connaître la SEP et la réalité de la vie des patients et de leurs proches afin de promouvoir la compréhension et la lutte contre la stigmatisation ;
  - Améliorer le soutien au cours du suivi du patient, avec une prise en charge psychologique adaptée ;
  - Améliorer les conditions de vie et l'autonomie des patients chez eux et dans la société, en promouvant la solidarité ainsi que l'accès aux nouvelles technologies.
- **Axe III** : « *Développer et coordonner la recherche sur la SEP* » afin de mieux comprendre la maladie, améliorer sa prévention et ralentir son évolution.
- **Axe IV** : « *Faire de la gouvernance du plan un véritable outil d'innovation, de pilotage des politiques publiques et de la démocratie en santé* » avec pour enjeu d'obtenir une démocratie sanitaire effective, et une bonne structuration de la gouvernance, notamment avec un renfort du rôle des ARS à l'échelle territoriale, et la mise en place de pôles ou réseaux de soins SEP.<sup>87</sup>

## C. Echéance et bilan du PMND

### 1. Les acquis<sup>88</sup>

- Une hausse :
  - Des accueils de jour
  - Des hébergements temporaires en établissements de santé
  - Des primes de fonction et de résultats en milieu hospitalier
  - Des pôles d'activités
  - Des fonds d'intervention régionale utilisés par les ARS
- Une offre de soin renforcée avec :
  - La création de centres de ressources et de compétences pour la SEP ;
  - La facilitation de l'accès à l'hospitalisation à domicile notamment par la réduction de la dégressivité tarifaire ;
  - Une augmentation du budget alloué à l'ETP.
- Une innovation organisationnelle et une approche en réseau favorisées par une dynamique territoriale via la création de pôles ou de réseaux de soins SEP, avec une décentralisation et une expertise à l'échelle des régions et départements.
- Une structure de recherche renforcée avec :
  - La reconnaissance de centres d'excellence ;
  - Une intégration réussie dans le réseau international des CoEN (Centre of Excellence in Neurodegeneration), qui est un large réseau de centres d'excellence dans les MND impliquant l'Allemagne, le Canada, le Royaume-Uni, la Belgique, l'Irlande, l'Italie, l'Espagne et la Slovaquie ;
  - La participation aux projets européens du JPND (Joint Programme – Neurodegenerative Disease research) qui est la plus grande initiative de recherche mondiale visant à relever le défi des maladies neurodégénératives ;
  - Des échanges à l'échelle nationale.

### 2. Recommandations<sup>89, 90</sup>

A la fin du PMND, les ministres alors en charge de la Recherche et de la Santé ont fait appel aux professeurs Alain Grand et Yves Joanette dans le but d'évaluer le plan et d'émettre des propositions pour une éventuelle suite de ce plan.

Il est toutefois important de noter 2 points :

- Cette évaluation a été grandement perturbée en raison de l'épidémie Covid-19, ce qui a rendu impossible la mise en place d'entretiens avec des acteurs majeurs, étant pleinement impliqués dans la gestion de l'épidémie.
- Les deux professeurs en charge de l'évaluation sont davantage spécialisés dans l'Epidémiologie et Sociologie du Vieillissement pour l'un, et la Neuropsychologie cognitive du vieillissement pour l'autre. Par conséquent, leur évaluation a été plus

centrée sur les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, correspondant à la large majorité de patients atteints de MND.

Le contexte législatif et réglementaire dans lequel s'inscrit le PMND 2014-2019 est très complexe. Ce plan fait suite à une multitude de plans antérieurs, aux périmètres et financements très variables (maladies rares, investissements d'avenir, Alzheimer, Parkinson, ...); ce qui rend compliquée l'identification précise des effets liés au PMND concernant la plupart des actions mises en place.

Le rapport se compose de deux parties bien distinctes :

- La première correspond à une analyse détaillée, pour chaque mesure, des objectifs, de leur niveau d'attente et des interrogations en résultant ;
- La deuxième, fortement tournée vers l'avenir, fait en quelque sorte une synthèse des analyses des différentes mesures afin de soumettre des recommandations pour le futur.

Le rapport stipule que malgré tout le travail fourni par le comité de pilotage et l'implication des différents acteurs, les résultats globaux n'ont pas atteint les objectifs initialement identifiés.

Les évaluateurs pointent notamment du doigt certains facteurs comme un budget insuffisant, un faible taux d'exécution global, un manque de partage de données et d'échanges entre les différents acteurs et les experts.

Toutefois, outre cette stricte appréciation de l'atteinte des objectifs, les évaluateurs estimaient qu'une priorité se démarquait ; préparer l'avenir.

L'état des connaissances actuelles restant assez faible et le vieillissement de la population française s'intensifiant, les MND vont avoir un impact de plus en plus grand sur la société.

En effet, une forte nécessité d'anticiper se ressent, en raison du fait que la France est considérée comme l'un des pays « hyper-vieillis » et qu'il n'existe pas de traitement curatif des MND à ce jour. Les MND devront par conséquent rester une priorité dans les futures politiques sanitaires, médico-sociales et sociales.

Les évaluateurs, appuyés par le Collectif MND (groupe composé des associations, acteurs et les parties prenantes du PMND) font aujourd'hui appel aux pouvoirs publics afin de prendre en compte ces recommandations et de mettre en place une feuille de route qui insufflerait et intégrerait les spécificités des MND dans les politiques et plans nationaux, présents ou futurs.

Le Collectif propose un plan basé sur 5 axes de travail :

- Création d'un modèle de « parcours de vie » de la personne atteinte de MND, constitué de deux volets : santé/soins et vie sociale ;
- Création d'un modèle de « parcours proche-aidant », en corrélation avec le parcours de vie de la personne atteinte de MND ;
- Mettre en place des interventions non médicamenteuses et leur évaluation sur le terrain ;

- Maintenir et intensifier l'effort dans le domaine de la recherche clinique, épidémiologique, expérimentale et fondamentale ;
- S'ouvrir à la société civile pour construire une société véritablement inclusive.

### **D. Les pôles et réseaux de soins SEP<sup>88</sup>**

A la suite du PMND, le maillage territorial étant quasiment entièrement mis en place, de nombreux pôles et réseaux de soins spécialisés dans la SEP avaient vu le jour, ou avaient subi une réorganisation optimisant leur impact.

Ces réseaux sont agréés par l'ARS dont ils dépendent. Leurs missions principales sont la favorisation de l'accès aux soins. Elles s'occupent également de la coordination des interventions des différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge, le suivi, ainsi que la vie quotidienne avec la SEP.

A ce jour, on dénombre 17 réseaux intervenant dans 74 départements en France métropolitaine. Ils sont généralement composés d'une équipe pluridisciplinaire, telle que décrite précédemment, avec l'ajout éventuel d'une voire plusieurs assistantes sociales, chaque membre de l'équipe ayant suivi une formation spécifique à la SEP.

En plus de l'aide à un meilleur accès aux soins et la coordination des soins, les réseaux SEP s'articulent autour de nombreuses missions telles que :

- La diffusion d'une information complète et précise, pouvant concerner la maladie en général, la prise en charge et la vie quotidienne des patients SEP, ainsi que leurs droits et les aides sociales dont ils peuvent bénéficier. Les réseaux peuvent aussi orienter les patients et leurs aidants vers les professionnels de santé ou encore les associations relatives à la SEP se trouvant dans leur région. Pour cela, ils fournissent des documents d'information et mettent en place des conférences sur des thèmes relatifs à la SEP de façon régulière.
- L'apport d'un soutien personnalisé à l'aide d'une évaluation de la situation ainsi que des besoins de chaque patient.
- L'instauration de programmes d'éducation thérapeutique apportant aux personnes atteintes de SEP des connaissances indispensables, qu'elles soient théoriques ou pratiques, afin de les aider à mieux comprendre et appréhender leur maladie. Pour cela, ils mettent en place des séances d'ETP en petit groupe, avec des ateliers interactifs, traitant des thèmes du quotidien des patients SEP. Ces séances s'articulent autour du partage de conseils, d'informations mais aussi d'expériences entre les patients, leurs proches et parfois les professionnels de santé présents pour accompagner les groupes.
- L'instauration de séances d'activité physique adaptée (APA). Ces séances sont composées d'exercices adaptés aux participants selon leur état de santé ou leur forme physique.
- L'élaboration d'ateliers de développement personnel, afin d'apporter davantage de sérénité et de bien-être aux patients, en les aidant à maîtriser leurs émotions et en

améliorant quelques constantes de leur vie quotidienne telles que le sommeil ou le stress. Les réseaux mettent en place toutes sortes d'ateliers tels que de la méditation, du yoga, de l'hypnose ou encore de la sophrologie.

- La mise en place d'ateliers de travail cognitif, à l'aide d'approches appelées rééducation ou remédiation cognitive. Ces approches ont pour but de stimuler le cerveau afin de limiter les troubles liés à l'attention, la mémoire ou encore le traitement des informations.
- L'aide à la formation des proches, aussi appelés « aidants », afin de leur donner les connaissances leur permettant de mieux soutenir les personnes atteintes de SEP dans leur vie quotidienne.
- La circulation des informations sur les activités associatives.

## **E. CRC SEP : Centres de Ressources et de Compétences de la Sclérose en Plaques<sup>91, 92</sup>**

### **1. Introduction**

Dans le cadre du PMND, dans un besoin de prise en charge médicale poussée des patients SEP à l'échelle territoriale, des centres experts en sclérose en plaques ont été labellisés et appelés « centre de ressources et de compétences sclérose en plaques » (CRC-SEP).

Dans une démarche d'expertise de prise en charge, que cela soit pour la délivrance des soins ou pour un parcours de santé qualitatif, la mise en place et la coordination d'une filière de soins pour les personnes atteintes de maladies neuro-dégénératives relèvent donc de la responsabilité des centres experts régionaux dont les CRC-SEP qui s'emploieront à travailler en collaboration avec les autres centres et réseaux experts dans le domaine des maladies neuro-dégénératives.

### **2. Définition**

Les CRC-SEP constituent un atout régional, situés dans un hôpital universitaire, et proposent des soins multi-professionnels experts réunissant des neurologues experts et des professionnels paramédicaux formés à la prise en charge de la SEP.

Ils soutiennent le développement de plans de santé personnalisés pour les personnes atteintes de SEP en coopération avec le fournisseur de soins primaires et les hôpitaux locaux.

Ils travaillent en complémentarité avec les réseaux territoriaux existants dans l'attente de la future organisation de fonctions supports prévoyant, le cas échéant, la mise en place de plateformes d'appui territoriales.

Ils permettent l'amélioration de la diffusion des acquis et des connaissances auprès des professionnels de santé mais également des patients, ainsi que l'amélioration de l'intelligibilité de l'offre de soins et l'harmonisation des bonnes pratiques dans tout le pays.

### 3. Missions

Le but principal des CRC-SEP est d'améliorer la gestion et la prise en charge des personnes atteintes de SEP, au niveau régional en tant que :

- Centres de compétences multi-professionnelles, prenant en charge les cas complexes en leur proposant leur expertise dans le domaine de la SEP ainsi que des solutions personnalisées ;
- Centres de référence, permettant la coordination des soins pour les professionnels de santé du territoire afin d'assurer la qualité du parcours de soins des patients ;
- Centres d'expertise, permettant la bonne diffusion des connaissances et bonnes pratiques, la formation des soignants ainsi que la promotion de la recherche clinique et de l'innovation.

Ces centres fonctionnent donc de façon complémentaire avec les réseaux de soins SEP. Les réseaux ou pôles SEP représentant un maillage plus départemental, les CRC-SEP viennent s'ajouter à ce maillage pour apporter une aide régionale supplémentaire et particulière concernant les patients requérant une plus grande attention.

Ce sont également des lieux où sont menés des protocoles de recherche sur la SEP, dans lesquels les différents acteurs (professionnels ou patients) peuvent être impliqués. Ces protocoles permettront l'évaluation des traitements et soins dispensés aux personnes atteintes de SEP.

## **II. Parcours de soins en pratique**

### **A. Une prise en charge pluridisciplinaire**

Comme expliqué précédemment, la SEP nécessite la coordination de la prise en charge et la pluridisciplinarité des acteurs responsables de cette prise en charge. En effet, en partant du début qu'est le diagnostic de la SEP et en allant jusqu'aux phases plus avancées telles que l'apparition d'un handicap sévère, le parcours des personnes atteintes de SEP se doit d'être pluridisciplinaire, intégrant à la fois les sphères médicales, paramédicales mais également sociales.

La prise en charge de la SEP doit se faire de manière séquentielle en fonction du stade de la maladie, que le patient soit au stade récurrent-rémittent, qu'il fasse une poussée ou que sa SEP évolue vers une forme progressive.<sup>93</sup>

### **B. Une évolution constante**

La France est géographiquement hétérogène, mêlant d'importants centres urbains, des zones modérément peuplées et des zones rurales. En prenant en compte ces particularités, différentes régions ont mis en place des évaluations afin de mieux identifier les acteurs, le parcours du patient et la relation entre les deux sur un territoire défini tout cela en adoptant une vision-patient. Nous prendrons l'exemple de la région Rhône Alpes qui a créé un comité d'experts, en regroupant des neurologues (libéraux, mixtes et hospitaliers) et des MPR,

certaines d'entre eux faisant partie du réseau SEP Rhône Alpes. Cette évaluation s'est basée sur une série d'entretiens. Une quinzaine d'acteurs ont été identifiés et interrogés à l'aide d'un questionnaire préétabli (neurologues libéraux et hospitaliers, radiologues, MPR, médecins du travail, représentants d'associations de patients d'établissements spécialisés).

Cette évaluation a permis d'identifier 7 zones de rupture :

- Difficulté de diagnostic de la SEP et identification des symptômes d'origine neurologique par les professionnels de santé ayant un rôle plus transversal,
- Déni du patient,
- Hétérogénéité des pratiques radiologiques dans la SEP,
- Nomadisme Médical,
- Difficulté d'accès à l'information plus spécifique sur la SEP dans les réseaux de soins,
- Manque de connaissances des travailleurs sociaux concernant l'impact médico-social de la SEP,
- Sortie du patient SEP de son Parcours Personnalisé de Soins.<sup>93</sup>

### **C. Une prise en charge échelonnée**

Dès lors, la prise en charge de ces points de rupture a été une priorité. Parmi les moyens de solutionner ces problèmes, une meilleure structuration des soins dans la SEP semblait cruciale. Pour cela, comme expliqué précédemment, un maillage à différents niveaux a été mis en place ;

- National, sous l'égide du gouvernement et du Ministère de la Santé. Des solutions sont mises en place pour améliorer le parcours de soins des personnes atteintes de la SEP, comme des plans nationaux, des protocoles nationaux, des évaluations nationales de la qualité des soins...
- Régional, à l'aide des ARS et également des CRC-SEP. Les ARS permettent de décliner les initiatives nationales au niveau territorial, alors que les CRC-SEP agiront en tant que centre de référence et d'expertise vers lesquels les plus petites structures pourront se tourner pour les cas plus complexes. Ces structures mettent également en place des protocoles et évaluations à plus petite échelle afin d'obtenir des résultats plus spécifiques à la région.
- Départemental, à l'aide des pôles et réseaux SEP, dépendants des ARS, mais ayant un impact encore plus territorial, pouvant apporter une prise en charge pluridisciplinaire.
- Local, avec les professionnels de santé, hospitaliers ou libéraux, qui prendront directement en charge les personnes atteintes de SEP.

### **D. Un environnement de plus en plus protocolisé**

Au fil des années, la prise en charge des personnes atteintes de SEP s'est développée et est devenue davantage standardisée. De nombreux protocoles et standards de soins ont vu le jour, à commencer par le système de prise en charge des affections longue durée (ALD).

Ce dernier mettait les bases de la prise en charge des personnes atteintes de SEP, leur permettant une prise en charge à 100% de tous les soins (consultations, interventions, analyses/examens, ...) et de tous les traitements (devant toutefois être préalablement mentionnés dans le protocole de soins), dans le cadre de la prise en charge de leur SEP.<sup>51</sup>

Dès lors, de nouveaux protocoles ont été mis en place pour traiter les différentes catégories de patients, mais également pour améliorer le diagnostic et la prise en charge. C'est le cas des protocoles de diagnostic, d'évaluation, de traitement et de suivi cités précédemment.

Plus récemment, un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) et un protocole minimum commun (PMC) ont été mis en place.

- Les PNDS ont pour but l'optimisation et l'harmonisation du diagnostic et du traitement des maladies rares, et également le parcours de soins des personnes atteintes en France. L'un des intérêts du PNDS récemment mis en place est d'identifier de façon optimale les prises en charge diagnostique, mais aussi thérapeutique, malgré l'absence d'AMM dans cette population. Cela pourra donc engendrer la prescription de certaines spécialités, voire leur remboursement pas l'assurance maladie, ainsi que l'élaboration de recommandations temporaire d'utilisation (RTU) par l'ANSM. De plus, cela constituera un outil pour les professionnels de santé et les familles, explicitant le parcours de soins et leur donnant des informations importantes telles que les coordonnées des CRC.<sup>94</sup>
- De son côté, l'observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP) a mis en place et récemment actualisé son PMC IRM qui, au sein de la communauté scientifique, fait office de consensus. Ces recommandations garantissent un meilleur suivi IRM longitudinal pour les personnes étant atteintes de SEP.<sup>95</sup>

Ces protocoles ont donc pour objectif d'améliorer la qualité des soins dans la sclérose en plaques.

De leur côté, le Ministère de la Santé et l'Assurance Maladie soutiennent la mise en place d'expérimentations et d'innovations dans l'optique d'améliorer le parcours de soins. En effet, l'article 51 « Innovation en santé », né de la LFSS 2018 (loi de financement de la Sécurité sociale de 2018) a été instauré dans le but d'améliorer et de transformer le système de santé français. Il consiste en des mises en situation réelles à petite échelle afin d'évaluer les besoins d'optimisation, des points de vue médical et financier.<sup>96</sup>

L'objectif final serait de créer une filière de soins dans la SEP, avec la création de parcours-types de soins, avec une structuration complète (remboursement, financement, coordination des soins, ...).

## **E. Une grande implication du patient**

### **1. L'IETP**

Une partie importante du parcours de soins des personnes atteintes de la SEP consiste en l'information et l'éducation thérapeutique (IETP).

L'éducation thérapeutique vise à aider le patient à mieux vivre avec une maladie chronique au quotidien et à être autonome et acteur de sa prise en charge.

L'objectif est de donner au patient des informations adaptées et personnalisées qui correspondent à ses questionnements et ses besoins. Le patient est au cœur de ce processus, toutes les informations qui lui sont délivrées émanent de ses propres interrogations et de celles de son entourage.

Les programmes IETP SEP sont proposés aux patients et à leur entourage, par les équipes de neurologie des hôpitaux, les réseaux et pôles ou les centres de rééducation. Ils doivent être validés par les ARS et répondre au cahier des charges de la loi HPST 2009 (hôpital, patients, santé, territoires). Ils se déclinent en différentes thématiques (fatigue, travail, grossesse, ...) et peuvent se faire de façon individuelle ou en groupe.

En d'autres mots, cela va bien au-delà de la gestion du traitement, il s'agit d'une éducation à la pathologie dans toute sa globalité et ses conséquences sur le quotidien. En effet, la SEP est une maladie déstabilisante et anxiogène.

L'IETP permet donc l'acquisition de connaissances et de compétences poussées, ainsi que la mise en place de stratégies d'adaptation et de gestion de la survenue de la poussée.

Tout cela a pour effet positif de diminuer l'anxiété, d'éviter ou de limiter les complications liées à la SEP, et donc d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la SEP.<sup>97</sup>

## 2. Patients-experts

Suite à la loi HSPT 2009 et l'évolution de l'IETP, la notion de « patients-experts » est apparue. En effet, avec une maladie telle que la SEP demandant une expertise toute particulière, l'entière implication des patients au centre de leur prise en charge était devenue une évidence.

Il existe un consensus décrivant les patients-experts comme « toute personne qui, atteint d'une maladie chronique, a développé au fil du temps une connaissance fine de sa maladie et dispose ainsi d'une réelle expertise dans le vécu quotidien d'une pathologie ou d'une limitation physique liée à son état ». Les soignants ne sont donc plus les seuls experts de la prise en charge.

Le patient-expert ne remplace évidemment pas le soignant, mais favorise toutefois le dialogue entre le corps médical et les patients. Un patient-expert peut être décrit avant tout comme un « pair aidant » auprès de la communauté SEP, et peut également assurer d'autres rôles tels que porte-parole des patients ou défenseur de leurs intérêts.<sup>98</sup>

Il s'agit d'un rôle en constante évolution, avec des formations de plus en plus poussées et polyvalentes.

Dans la SEP, la formation de patients-experts est mise en place par la Ligue Française contre la Sclérose en Plaques, à l'issue de laquelle ces derniers obtiennent un diplôme et peuvent animer des projets. Ces formations ont vu le jour grâce à Catherine Tourette-Turgis, qui a enseigné en médecine au sein de l'Université Pierre et Marie Curie.<sup>99</sup>

# III. **Place de l'e-santé**

## A. **Introduction**

La prise en charge des symptômes est capitale pour l'optimisation de la qualité de vie des personnes atteintes de SEP. La mise en place d'un traitement adapté et d'un suivi personnalisé de l'activité de la maladie est donc essentielle.

Pour ce faire, il faut quantifier les potentielles évolution et progression cliniques de la SEP à l'aide de tests et d'échelles, tels que ceux évoqués précédemment (MSFC ou EDSS). Ces derniers sont reconnus comme étant les références en matière d'évaluation et de suivi.

Cependant, ayant été élaborés il y a plusieurs dizaines d'années, ils sont aujourd'hui généralement reconnus comme ayant une faible sensibilité, étant longs à effectuer et pouvant engendrer des biais liés aux évaluateurs.

De plus, les manifestations cliniques varient selon de nombreux facteurs (type de patients, type de SEP, stade de la maladie, temps, ...), cela rend très compliquée l'évaluation de l'évolution de la maladie.

Ainsi, il est très complexe d'évaluer et de quantifier l'impact de la maladie sur le quotidien des personnes atteintes de la SEP, notamment le degré de handicap et les déficiences progressives.

Toutes ces contraintes se traduisent donc par une prise en charge perfectible de la SEP, une mauvaise maîtrise de la progression de la pathologie, mais aussi des consultations et des examens à répétition afin d'ajuster la prise en charge ou les traitements.

Cela a pour conséquence d'affecter la qualité de vie des personnes atteintes de la SEP et la réactivité d'adaptation de leur prise en charge face à une progression du handicap ou une baisse de leur autonomie.

C'est la raison pour laquelle des innovations étaient et sont toujours attendues dans la prise en charge de la SEP et dans la recherche clinique, avec notamment un tournant prononcé vers le digital.<sup>100</sup>

## **B. Un décloisonnement de la prise en charge**

Afin de répondre à cette problématique, la start-up Ad Scientiam en partenariat avec l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM) a développé l'application smartphone MSCopilot, un dispositif médical de monitoring permettant l'auto-évaluation des personnes atteintes de SEP. Cette application consiste en une combinaison de quatre tests sur la marche, la cognition, la dextérité ainsi que la vision à faible contraste.

Pour obtenir sa validation, Ad Scientiam a mis en place un essai clinique multicentrique, réunissant un total de 217 personnes (141 atteintes de SEP et 76 saines). Dans cette étude, les scores obtenus avec l'application MSCopilot ont été comparés au MSFC, utilisé en clinique dans la SEP.

L'étude a démontré que l'application MSCopilot présentait une performance équivalente au test de référence en ce qui concerne l'évaluation du handicap lié à la SEP.

Les résultats obtenus avec l'application ont montré une forte corrélation avec ceux obtenus avec le MSFC. Cet essai clinique a donc permis de confirmer la fiabilité de l'application, ainsi que sa facilité d'utilisation dans la pratique clinique pour le suivi du handicap lié à la sclérose en plaques.<sup>99</sup>

La solution proposée contribue donc à offrir aux personnes atteintes de SEP un meilleur suivi de leur symptomatologie, faisant d'eux de véritables acteurs au centre de la gestion de leur maladie.

Concrètement, elle apporte des innovations en termes :

- D'approche médicale : Les patients ne seront plus dépendants des rendez-vous médicaux ponctuels, pouvant souvent être en décalage avec la progression de leur maladie. Au contraire, cela aidera à déterminer le moment propice à une consultation et optimisera donc les décisions médicales permettant de contrôler la pathologie (changer de traitement, ajouter de nouveaux soins paramédicaux, ...).
- D'exploitation de données : les algorithmes s'enrichiront continuellement, permettant de mettre en place des scores d'évolution de la SEP dans le futur. Ad Scientiam ouvrira par la même occasion des perspectives intéressantes dans la création de phénotypes digitaux, mais également l'élaboration de registres en vie réelle et de suivi de cohortes.

A terme, cela améliorera la prise en charge des personnes atteintes de SEP, notamment grâce à :

- Un ajustement plus précoce des traitements,
- Une meilleure anticipation de la progression du handicap à l'aide de prescriptions de soins paramédicaux ou de rééducation/réadaptation,
- Une amélioration globale de leur qualité de vie ainsi qu'un maintien de leur autonomie,
- Des coûts de prise en charge réduits, qu'ils soient directs ou indirects (réduction des hospitalisations et soins, de la durée d'hospitalisation, des actes ambulatoires, ...).<sup>100,103,104</sup>

### **C. Un accompagnement digital**

L'un des laboratoires leaders dans la lutte contre la SEP, Biogen, a mis en place une solution d'accompagnement digitale à l'aide d'une application baptisée CLEO.

Celle-ci apporte un soutien quotidien aux personnes atteintes de la SEP dans la gestion de leur maladie. Elle comporte 4 fonctionnalités complémentaires :

- L'infirmière CLEO, avec laquelle les personnes peuvent converser en ligne. Elle représentera un soutien direct et apportera toutes les réponses aux questions sur la SEP.
- Des informations personnalisées ; en se basant sur les caractéristiques personnelles que les patients renseigneront dans l'application, ces derniers pourront accéder à des informations fiables, des conseils, ou encore des vidéos pour leur permettre d'améliorer leur vie au quotidien avec leur SEP.
- Un journal de bord, dans lequel les patients auront la possibilité de renseigner régulièrement leurs données de santé, leur permettant de leur évolution. Les données rentrées dans l'application pourront également être partagées avec les professionnels de santé responsables du suivi du patient. Un système de rappels peut enfin être programmé pour les prises de traitements ainsi que les rendez-vous ou examens liés à leur SEP.

- Des programmes d'exercices et de bien-être, ayant été réalisés par des professionnels de santé. Ces programmes seront spécialisés dans la SEP.

Ces différentes fonctionnalités permettent donc à l'application mobile CLEO d'apporter aux personnes atteintes de SEP un accompagnement quotidien en leur fournissant une information fiable, un soutien régulier et des outils pour comprendre et surmonter l'évolution de la maladie et les difficultés pouvant y être associées au quotidien dans la SEP.

Par ailleurs, le but de cette application sera d'accompagner ces personnes sur le long terme, et même au-delà de leur simple prise en charge médicale.

Il est toutefois à noter que l'application CLEO ne se substitue aucunement au suivi médical des personnes atteintes de SEP.<sup>101</sup>

# Chapitre III : Big pharmas, traitements novateurs et accès au marché

## I. Les big pharmas aux commandes<sup>56,102</sup>

Historiquement, les algorithmes de traitement de la SEP ont été régis par l'utilisation de médicaments injectables : les interférons et la Copaxone<sup>®</sup>.

Le laboratoire Schering (plus tard racheté par le laboratoire Bayer) fut l'un des précurseurs dans la sclérose en plaques avec la sortie du Bétaféron<sup>®</sup> en 1995, en France.

Biogen entrera sur le marché quelques années plus tard avec l'Avonex<sup>®</sup>, en 1997, sur le marché des interférons.

TEVA suivra peu de temps après en confiant la commercialisation de la Copaxone<sup>®</sup> à Hoechst (qui fusionnera plus tard avec Sanofi) en 1997.

Enfin, Merck s'ajoutera au marché des interférons avec la sortie de Rebif<sup>®</sup> en 1998.

La bataille fera rage sur le marché, mais Biogen en deviendra le leader mondial avec l'Avonex<sup>®</sup> dès 1999.

Biogen appuiera son statut de leader mondial de la SEP avec le lancement du Tysabri<sup>®</sup>, en 2006, un anticorps monoclonal offrant un premier mode d'administratif alternatif avec des avantages cliniques supérieurs aux autres injectables, avec toutefois un léger sursaut à ses débuts en raison d'effets indésirables importants.

Novartis, ayant déjà une grande expérience en neurosciences, fit son entrée sur le marché de la SEP avec son interféron Extavia<sup>®</sup> en 2008, puis confirmera avec le lancement en 2011 du premier traitement par voie orale, le Gilenya<sup>®</sup>. Après des débuts en demi-teinte, ce dernier se positionnera comme traitement de 2<sup>ème</sup> ligne entre les injectables traditionnels et le Tysabri<sup>®</sup>, faisant de Novartis l'un des acteurs principaux du marché.

Sorti du marché de la SEP en 2008 après avoir rendu les droits de la Copaxone<sup>®</sup> à TEVA, Sanofi fait son retour avec un deuxième médicament par voie orale en 2013, Aubagio<sup>®</sup>.

A son tour, Biogen confortera son statut de leader mondial de la SEP avec la sortie d'un nouveau traitement oral en 2014, Tecfidera<sup>®</sup>.

Ces deux médicaments oraux seront prescrits en 1<sup>ère</sup> ligne, prenant d'assaut le marché.

Sanofi confirmera son implication dans la SEP avec le lancement de Lemtrada<sup>®</sup> en Europe en 2013, se positionnant en dernière ligne pour les patients en échec thérapeutique, mais n'obtenant cependant pas le niveau de remboursement nécessaire à son utilisation en France.

Avec une baisse des injectables, Biogen lancera Plegridy<sup>®</sup> en 2014, injectable similaire à l'Avonex<sup>®</sup> avec une fréquence d'injection moins importante.

De son côté, TEVA sortira une formulation de la Copaxone<sup>®</sup> de 40mg, en 2014.

Merck tentera de se relancer dans la SEP avec la mise sur le marché de Mavenclad® avec une AMM européenne en 2017, qui ne sera toutefois pas au niveau des attentes de la Haute Autorité de Santé (HAS) et ne percera pas sur le marché français.

Roche fera une entrée fracassante sur le marché avec la sortie d'Ocrevus® en 2018, en tant que premier médicament indiqué dans les formes progressives de SEP, mais également en tant que traitement de 1<sup>ère</sup> ligne à forte efficacité.

Bristol Myers Squibb fera également une belle entrée sur le marché avec la sortie de Zeposia®, un traitement permettant de réduire de manière significative la fréquence des exacerbations cliniques dans la SEP-RR.

De son côté, Novartis, après avoir commercialisé un biosimilaire de la Copaxone® 20mg sous le nom de Glatopa®, a plus récemment fait un bond au sein des acteurs de la SEP avec la commercialisation de Kesimpta®, le seul traitement pouvant être auto-administré qui permet de cibler les cellules B du système immunitaire, ainsi que Mayzent®, traitement indiqué dans la SEP-SP active (ayant cependant reçu un avis défavorable de la HAS en France).

Plus récemment, Johnson & Johnson, par l'intermédiaire de leur filiale Janssen, est entré sur le marché de la SEP grâce à leur médicament Ponvory®, modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate, comme le sont l'ozanimod et le siponimod.

## **II. Traitements novateurs**

### **A. Ocrelizumab (Ocrevus®)**

#### **1. Introduction**

L'ocrelizumab, commercialisé sous le nom de marque Ocrevus® par le laboratoire Roche, est un médicament pharmaceutique destiné au traitement de la sclérose en plaques. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé anti-CD20. Il cible le marqueur CD20 sur les lymphocytes B et fait donc partie de la classe des immunosuppresseurs. L'ocrelizumab se lie à un épitope chevauchant l'épitope auquel le rituximab se lie.<sup>105,106</sup>

Il a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en mars 2017, et représente le premier médicament approuvé par la FDA pour la forme primaire progressive de la SEP.<sup>105,107,108</sup>

La FDA le considère comme un médicament « first-in-class ».<sup>110</sup>

#### **2. Histoire**

Une étude sur le rituximab dans la SEP avec de solides résultats, publiée dans le New England Journal of Medicine en 2008, a suscité l'intérêt pour l'épuisement des lymphocytes B en tant que stratégie de traitement de la SEP et a conduit à une utilisation intensive et non conforme aux indications du rituximab dans le traitement des formes progressives. Le rituximab est un anticorps monoclonal murin pouvant être immunogène chez l'homme.<sup>106,114</sup>

Genentech et Roche décidèrent donc de se focaliser sur un anticorps monoclonal, similaire mais humanisé, qu'ils avaient déjà en leur possession : l'ocrelizumab.

Tout d'abord étudié chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et de lupus, puis dans le cancer hématologique, les essais cliniques ont été interrompus en raison de trop nombreuses infections opportunistes lors de la prise d'ocrelizumab.<sup>106,108,115</sup>

Dans la SEP, les résultats de la phase II ont été annoncés en octobre 2010, puis en octobre 2015, Genentech a présenté les résultats intermédiaires de trois essais cliniques de phase III. En 2016, la FDA a accordé la désignation de thérapie révolutionnaire pour la SEP-PP.<sup>116,117</sup>

En mars 2017, la FDA a approuvé l'ocrelizumab pour la sclérose en plaques récurrente-rémittente et primaire progressive. C'est le premier traitement approuvé par la FDA pour la forme primaire progressive.

Lorsque la FDA a approuvé le médicament, elle a obligé Roche à mener plusieurs essais cliniques de phase IV, notamment :

- Une étude en deux parties chez des personnes âgées de 10 à 17 ans, atteintes de SEP-RR pour déterminer la posologie, puis l'innocuité et l'efficacité chez ces personnes, devant être terminée avant fin 2024 ;
- Une étude prospective de cinq ans pour mieux comprendre le risque de cancer, devant être achevée avant fin 2030 ;
- Une étude prospective créant un registre des femmes atteintes de SEP exposées à l'ocrelizumab avant et pendant la grossesse, des femmes atteintes de SEP non exposées à l'ocrelizumab et des femmes sans SEP, pour comprendre l'effet sur les femmes et leurs enfants potentiels, avant fin 2029 ;
- Une étude supplémentaire sur les issues de la grossesse prévue avant fin 2024 ;
- Une étude supplémentaire sur les primates non humains sur le développement foetal et les résultats obtenus en 2019.<sup>107,109,118</sup>

L'efficacité de l'ocrelizumab pour le traitement des formes récurrentes de SEP a été démontrée dans deux essais cliniques chez 1 656 participants traités pendant 96 semaines. Les deux études ont comparé l'ocrelizumab à un autre médicament contre la SEP : Rebif (interféron bêta-1a).

Dans les deux études, les patients recevant de l'ocrelizumab présentaient des TAP réduits et une diminution de la progression du handicap par rapport à Rebif. Les essais ont été menés aux États-Unis, au Canada, en Europe, en Amérique latine, en Afrique et en Australie.<sup>118,119</sup>

Dans une étude de SEP-PP, menée auprès de 732 participants traités pendant au moins 120 semaines, les patients recevant de l'ocrelizumab ont montré un délai plus long avant la progression du handicap par rapport au placebo. L'étude a été menée aux États-Unis, au Canada et en Europe.<sup>118,119</sup>

L'utilisation de l'ocrelizumab a été approuvée dans l'Union européenne en 2018.<sup>111</sup>

### 3. Indications

Aux États-Unis, l'ocrelizumab est indiqué pour le traitement des formes récurrentes de la sclérose en plaques (SEP), y compris le syndrome cliniquement isolé, la maladie récurrente-rémittente et la maladie progressive secondaire active chez les adultes, ainsi que pour le traitement de la SEP progressive primaire chez les adultes. Il est administré par perfusion intraveineuse.<sup>105</sup>

Au sein de l'Union Européenne, l'ocrelizumab est indiqué pour le traitement des adultes atteints de formes récurrentes de sclérose en plaques (SEP-RR) avec une activité de la maladie définie par des caractéristiques cliniques ou d'imagerie, ainsi que pour le traitement des adultes atteints de sclérose en plaques progressive primaire (SEP-PP) précoce en termes de durée de la maladie et de niveau de handicap, et avec des éléments d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.<sup>111</sup>

### 4. Mode d'action

L'ocrelizumab est un médicament immunosuppresseur ; il se lie au CD20, produit sélectivement par les cellules B. Lorsque l'ocrelizumab se lie au CD20, il tue les cellules B en provoquant une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps et, dans une moindre mesure, une cytotoxicité dépendante du complément.<sup>106,112</sup>

Plus précisément, l'ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à un épitope CD20 qui chevauche partiellement l'épitope auquel le rituximab se lie. Il est composé d'une immunoglobuline G1 avec une région variable contre le CD20 humain, avec une chaîne  $\gamma$ 1 monoclonale humaine-murine 2H7, liée par des liaisons disulfures avec une chaîne  $\kappa$  monoclonale humaine-murine 2H7 dans un dimère.<sup>106,111</sup>

## **B. Ofatumumab (Kesimpta®)**

### 1. Introduction

Ofatumumab, commercialisé sous le nom de marque Kesimpta® ou Arzerra® par le laboratoire Novartis, est un anticorps monoclonal entièrement humain contre le CD20, qui semble inhiber l'activation des lymphocytes B au stade précoce. Il est approuvé par la FDA pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique réfractaire à la fludarabine et à l'alemtuzumab (Campath), ainsi que pour le traitement de la sclérose en plaques.<sup>125</sup>

### 2. Histoire

Ofatumumab (Arzerra®) a été approuvé pour un usage médical aux États-Unis en 2009, au sein de l'Union européenne 2010, et au Canada en 2012.<sup>128,130,131</sup>

Pour des raisons commerciales, l'Ofatumumab (Arzerra®) a été retiré du marché canadien en 2017. Il a été retiré de l'Union européenne en 2019. Novartis l'a retiré de tous les marchés non américains et l'a rendu disponible uniquement pour un usage compassionnel sur ces marchés.<sup>132-137</sup>

Après une prolongation d'examen de la FDA, Ofatumumab (Kesimpta) a été approuvé pour un usage médical aux États-Unis en 2020. Ce médicament a été approuvé pour un usage médical chez les adultes présentant une SEP-RR dans l'Union Européenne en mars 2021.<sup>124,127,138</sup>

### 3. Indication

Ofatumumab est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) non traitée, récidivante ou réfractaire.<sup>120,121,123,126</sup>

Aux États-Unis et dans l'Union européenne, il est également indiqué pour le traitement des formes récurrentes de la sclérose en plaques chez l'adulte.<sup>122,124,127</sup>

Le médicament a récemment obtenu un SMR important, ainsi qu'un ASMR III dans les formes rémittentes précoces et un ASMR V dans les formes très actives ou sévères.<sup>56</sup>

### 4. Mécanisme d'action

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 humain dont l'épitope est distinct de celui du rituximab. L'antigène CD20 est exprimé uniquement sur les lymphocytes B.

Comparé au rituximab, l'ofatumumab se lie plus étroitement au CD20 avec un taux de décalage plus lent. Il provoque une cytotoxicité dans les cellules qui expriment le CD20 au moyen de la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).<sup>129</sup>

## **C. Ozanimod (Zeposia®)**

### 1. Introduction

Ozanimod, commercialisé sous le nom de marque Zeposia® par le laboratoire Bristol Myers Squibb (BMS), est un médicament immunomodulateur pour le traitement de la SEP-RR, y compris le SCI, et de la SEP-SP active, chez l'adulte.

Il agit comme un agoniste des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P), séquestrant les lymphocytes dans les organes lymphoïdes périphériques et loin de leurs sites d'inflammation chronique.<sup>140-143</sup>

### 2. Histoire

Ozanimod a été découvert par le Scripps Research Institute à San Diego, qui a revendu la licence à la société de biotechnologie Receptos Inc, qui a elle-même été rachetée par le laboratoire Celgene, qui sera à son tour racheté par BMS.<sup>150-152</sup>

La FDA a approuvé l'ozanimod sur la base des preuves issues de deux essais cliniques (essai 1 ; NCT02294058, et essai 2 ; NCT02047734) portant sur 1 767 sujets atteints de SEP-RR.

Les essais ont été menés dans 173 centres aux États-Unis, en Biélorussie, en Pologne, en Russie et en Ukraine.

Les sujets ont reçu de l'ozanimod ou un comparateur (IFN-β1a) pendant un an (dans l'essai 1) ou jusqu'à deux ans (dans l'essai 2). Le bénéfice de l'ozanimod a été évalué sur la base du

pourcentage de sujets ayant connu une réduction du TAP par rapport aux sujets traités par interféron  $\beta$ 1a.<sup>145</sup>

Ozanimod a été approuvé pour un usage médical aux États-Unis en mars 2020, dans l'Union Européenne en mai 2020, et en Australie en juillet 2020.<sup>139,141,144-147</sup>

### 3. Indication

Aux États-Unis, l'ozanimod est indiqué pour le traitement des adultes atteints de formes récurrentes de sclérose en plaques, y compris le syndrome cliniquement isolé, la SEP-RR et la forme secondairement progressive active.<sup>140</sup>

Dans l'Union européenne et en Australie, l'ozanimod est indiqué pour le traitement des adultes atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR).<sup>147</sup>

### 4. Mécanisme d'action

L'ozanimod est un agoniste des récepteurs S1P1 et S1P5. Il démontre cet effet de manière dose-dépendante, avec une puissance 10 fois supérieure à trois comparateurs. Il s'agit d'une amélioration de la sélectivité par rapport à son prédécesseur, le fingolimod, qui n'est pas spécifique des 5 isotypes. L'agonisme de la S1P provoque directement son internalisation et sa dégradation par la voie ubiquitine-protéosome. La perte de S1P entraîne une diminution du nombre total de lymphocytes en circulation, en particulier les lymphocytes T CD4+ CCR7+ et CD8+ CCR7+.<sup>142,148,149</sup>

L'ozanimod a une biodisponibilité orale élevée, une demi-vie circulante d'environ 19 heures et atteint les concentrations plasmatiques sanguines les plus élevées après environ 6 heures. L'ozanimod est déshydrogéné par deux enzymes CYP en deux métabolites actifs, tous ayant une pharmacocinétique similaire. La diminution du nombre de lymphocytes dure environ 14 jours après l'arrêt du traitement. Contrairement au fingolimod, il ne nécessite pas de phosphorylation pour l'activation et ne démontre pas d'anomalies cardiaques ou d'hépatotoxicité.<sup>142,149</sup>

## **D. Les molécules prometteuses**

### 1. Ublituximab

A l'instar des autres molécules anti-CD20, l'ublituximab, développé par TG Therapeutics, a récemment montré de bons résultats en études cliniques de phase 3 (ULTIMATE I et II). En effet, son efficacité a été démontrée significativement supérieure à celle du tériflunomide et son profil de tolérance a été considéré positif.<sup>153</sup>

### 2. Ibudilast

Développé par MediciNova, ibudilast est un traitement oral qui va entrer en phase 3 dans la SEP-SP ne présentant pas de poussées. D'après les résultats de l'étude clinique SPRINT-MS, cette molécule aurait potentiellement une action anti-inflammatoire dans le SNC en bloquant l'activité de quatre protéines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 et TLR4), tout en activant la molécule de signalisation anti-inflammatoire IL-10.

Les résultats montrent également un ralentissement significatif de l'atrophie cérébrale et de l'amincissement de la rétine par rapport à une molécule placebo, surtout chez les patients atteints de SEP-SP sans poussées. Le traitement a obtenu une autorisation de procédure accélérée de la part de la FDA afin d'accélérer les développements cliniques et réglementaires du produit.<sup>154</sup>

### 3. Inhibiteurs de la tyrosine-kinase de Bruton<sup>154-157</sup>

Les études cliniques sur les inhibiteurs de la tyrosine-kinase de Bruton (BTKi) se sont multipliés ces dernières années. Ces kinases ont des rôles cruciaux dans la prolifération et la différenciation cellulaires, la croissance et le métabolisme cellulaires, ainsi que la survie et l'apoptose, ce qui en fait des cibles thérapeutiques potentielles dans diverses maladies auto-immunes et lymphoprolifératives.

La tyrosine kinase de Bruton est une tyrosine kinase cytoplasmique exprimée par les cellules B et les cellules myéloïdes, qui sont des moteurs importants de la SEP. En bloquant les deux bras du système immunitaire, ces traitements vont améliorer les traitements anti-CD20 pour les personnes atteintes de SEP, et plus spécialement de SEP-RR.

Plusieurs molécules sont déjà en développement telles que les inhibiteurs irréversibles (evobrutinib, tolebrutinib et orelabrutinib) et les inhibiteurs réversibles (fenebrutinib et BIIB901).

L'evobrutinib et le tolebrutinib ont déjà présenté des données d'efficacité et de tolérance encourageantes dans des essais de phase 2.

### 4. « Mega-essai »<sup>158</sup>

Un « méga-essai » révolutionnaire au Royaume-Uni débutera bientôt afin de tester une gamme de médicaments, déjà approuvés pour d'autres maladies, dans la SEP. Cet essai clinique, appelé « OCTOPUS », utilise un design multi-bras et multi-étapes qui permettra de tester des traitements jusqu'à trois fois plus rapidement, et portera sur les formes progressives de la SEP.

L'essai commencera avec quatre bras, comprenant le groupe témoin et jusqu'à trois médicaments soigneusement sélectionnés, avec 125 patients randomisés dans chaque bras. Les médicaments qui sembleront prometteurs resteront dans l'essai et seront testés sur une population plus large.

Selon Emma Gray, directrice adjointe de la recherche de la Société de la SEP au Royaume Uni : « Il s'agit d'un essai de phase 3 dont les risques sont en quelque sorte réduits par cette analyse intermédiaire ».

### III. Accès au marché

#### A. Un marché de plus en plus concurrentiel

##### 1. Un gros marché<sup>159, 160</sup>

Il y a encore 5-10 ans, quatre grands laboratoires se partageaient la majeure partie du marché de la SEP : Biogen, TEVA, Sanofi ou encore Novartis.

Cependant, ce marché étant en constante croissance, en raison notamment de la prévalence croissante de la maladie, il connaît une énorme attraction en termes de recherche clinique et d'investissement en R&D.

De nombreuses sociétés pharmaceutiques se concentrent sur le développement de nouvelles thérapies pour traiter la SEP, d'autant plus qu'il n'existe toujours pas de traitement curatif à ce jour.

L'augmentation des activités de recherche a également ouvert la voie à de nombreuses collaborations entre les sociétés pharmaceutiques et les instituts de recherche, favorisant davantage le marché.

L'intensification des recherches sur divers nouveaux candidats a permis de renforcer les pipelines de sociétés pharmaceutiques de premier plan et de petite taille. Le lancement attendu de ces candidats médicaments est susceptible de stimuler la croissance du marché du traitement de la sclérose en plaques.

Cela a été le cas avec les traitements récemment mis sur le marché par Roche ou encore BMS, qui se sont ajoutés à la liste de plus en plus longue d'acteurs du marché de la SEP.

Sur la base d'analyses effectuées par *Fortune Business Insights* et *InsightSLICE*, le marché mondial, estimé à 27,38 milliards de dollars en 2021, devrait attendre 41,99 milliards de dollars en 2028, et jusqu'à 49,3 milliards en 2030, avec une croissance moyenne annuelle élevée (entre 6,3% et 7,5% de croissance chaque année).

Bons nombres de nouveaux acteurs tenteront de profiter de cette croissance.

##### 2. Une grosse bataille<sup>162</sup>

Le marché de la SEP est donc un gros marché, avec beaucoup d'argent en jeu.

De nouveaux acteurs tentent d'y entrer, mais, se sentant menacés, les anciens acteurs tentent de s'y opposer et luttent, parfois même de manière déloyale. En effet, certains font preuve de distorsion concurrentielle, se caractérisant par un abus de leur position dominante au sein du marché de la SEP.

Ce fut notamment le cas de TEVA avec la Copaxone®. La Commission européenne a récemment ouvert une enquête formelle pour déterminer si le laboratoire TEVA a retardé de manière illégale l'accès au marché et la bonne commercialisation de médicaments faisant concurrence à leur médicament phare contre la SEP. La Commission examinera s'il y a eu

abus de position dominante de la part de TEVA sur le marché, violant ainsi les règles de concurrence de l'Union Européenne.

En 2015, le brevet d'application de TEVA qui couvrait la Copaxone<sup>®</sup> a expiré. La Commission enquêtera sur le fait que TEVA ait pu, suite à l'expiration du brevet « mère » de la Copaxone<sup>®</sup>, prolonger de manière artificielle le monopole commercial du médicament en déposant des brevets divisionnaires, puis en les retirant de façon stratégique, permettant ainsi de retarder la commercialisation du générique, obligeant le laboratoire concurrent à déposer un recours judiciaire pour chaque nouveau brevet.

De plus, TEVA est suspecté d'avoir mené une campagne de communication à des fins d'entraver abusivement l'utilisation des génériques de l'acétate de glatiramère. La Commission, suite à des indications, suspecte le laboratoire d'avoir tenté d'induire en erreur les professionnels de santé en faussant leur perception sur l'utilisation des génériques de la Copaxone<sup>®</sup> et sur les risques y étant associées.

Si l'enquête prouve ce comportement, il s'agirait d'une violation de l'article 102 du traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne, ainsi que de l'article 54 de l'accord sur l'Espace Economique Européen.

## **B. Pression des prix<sup>159,161</sup>**

Malgré la prévalence croissante de la maladie, le coût des médicaments deviendra un défi majeur pour les systèmes de soins.

Selon la National Multiple Sclerosis Society, le prix des médicaments contre la SEP augmente progressivement. De 2013 à 2018, le prix médian a augmenté de plus de 20 000\$ aux Etats-Unis. Concrètement, entre 2004 et 2016, le prix moyen d'un traitement annuel contre la SEP est passé de 16 000 à 78 000 dollars.

En effet, le prix élevé des médicaments a un double impact négatif, financier et médical :

- D'un côté, cela augmente les dépenses personnelles de santé, engendrant au niveau mondial une nouvelle problématique financière que cela soit pour les patients mais aussi pour les gouvernements et prestataires de santé,
- De l'autre côté, une augmentation significative des coûts directs de traitement entraîne un effet négatif avec une moins bonne gestion de la maladie, ainsi que des arrêts de traitements liés à des raisons économiques.

Cette augmentation constante des coûts associés au traitement de la SEP risque donc d'entraver la croissance du marché et la bonne prise en charge des personnes atteintes de la SEP.

En 2017, des membres de la Chambre des Représentants du parti démocratique aux Etats-Unis se sont interrogés sur les pratiques de certains laboratoires pharmaceutiques. Ils ont donc lancé une enquête à ce sujet en commençant par entrer en contact avec sept d'entre eux (TEVA, Sanofi, Roche, Novartis, Bayer, ...).

Selon Reuters, après avoir été interrogé, Roche a déclaré vouloir inverser cette tendance dans la SEP, raison pour laquelle ils ont proposé un prix inférieur de 20% pour Ocrevus® comparé à la moyenne des autres traitements similaires.

Les institutions font maintenant pression sur les laboratoires cherchant à commercialiser de nouveaux traitements afin qu'ils s'alignent sur le prix d'Ocrevus®.

### **C. Une influence politique<sup>163-168</sup>**

Le Sativex® est un dérivé de cannabinoïde obtenu par synthèse, développé par Almirall. Il s'agit d'un spray buccal diffusant THC et CBD, destiné à soulager les troubles de spasticité (incapacité à marcher, à prendre des objets, etc.) des personnes atteintes de SEP.

Malgré une autorisation de mise sur le marché en 2014, le Sativex n'est toujours pas disponible en France. Ce médicament est en revanche commercialisé dans 17 pays européens.

En effet, lorsque ce médicament est arrivé, la question de la légalisation du cannabis et de ses dérivés n'était pas encore à l'ordre du jour.

Au contraire, bien qu'ayant prouvé son efficacité, le projet Sativex a très vite rencontré de nombreux obstacles, en raison d'une politique de fermeté de la part de la France différente des autres pays de l'Union Européenne ou des Etats-Unis concernant le cannabis et ses dérivés, considérés comme « produits stupéfiants ».

Le projet a connu un premier rebondissement en 2016, suite au colloque mis en place par la Faculté de Médecine Pierre et Marie CURIE en partenariat avec la Ligue Française contre la SEP et l'Association Française de la SEP, statuant l'efficacité du médicament.

Un deuxième rebondissement a eu lieu en 2018, lorsque le dossier a été officiellement relancé au sein de l'ANSM sur requête d'Agnès Buzyn, ministre de la Santé. Il s'agissait alors d'une première en France, l'agence française du médicament donnait son aval à l'expérimentation du cannabis thérapeutique.

Un plan d'expérimentation a été mis en place afin d'en déterminer les modalités : les types de patients ciblés, le mode d'administration, les modalités de production, le mode de délivrance...

Cette initiative a connu un nouveau cran d'arrêt suite à la pandémie du COVID-19. Repoussée à deux reprises, elle fut relancée suite à un cri d'alerte sous forme de tribune, signée par 51 des principaux impliqués dans la mise en œuvre du plan d'expérimentation ; professionnels de santé et associations de patients.

Des décrets et arrêtés virent le jour suite à cette tribune et un appel à candidatures pour la production de cannabis fut lancé. L'expérimentation profitera à plus de 3000 patients et concernera 5 indications différentes, dont les douleurs spastiques dans la SEP.

Il s'agit donc d'une grande avancée, faisant enfin progresser le débat sans fin sur le cannabis en France.

## **D. Une souveraineté nationale<sup>169,170</sup>**

Lemtrada<sup>®</sup>, Mavenclad<sup>®</sup>, Mayzent<sup>®</sup>, Vumerity<sup>®</sup>, Bafiertam<sup>®</sup>, (...); autant de traitements qui sont disponibles dans de nombreux pays européens, mais qui n'ont pas ou difficilement franchi la barrière de l'AMM ou du remboursement en France.

Cela illustre ce que l'on peut qualifier de « souveraineté nationale ».

En effet, bien que l'EMA ait pris le pas sur les autorités de santé nationales, telles que l'ANSM, il existe encore un rempart solide face aux décisions européennes : la HAS.

La Commission de la Transparence (CT) de la HAS émet un avis sur le service médical rendu (SMR), mesurant l'efficacité et la tolérance du médicament, et une amélioration du service médical rendu (ASMR), en comparaison avec les autres médicaments de l'aire thérapeutique, ces deux évaluations permettant le remboursement du produit par l'assurance maladie.

Ensuite, le comité économique des produits de santé (CEPS) négocie le prix avec le laboratoire. La HAS ne rend qu'un avis, mais celui-ci est suivi la majeure partie du temps par les Ministères de la Santé et de l'Economie.

L'évaluation de la HAS tient compte du besoin populationnel et de l'amélioration du service médical rendu par rapport aux stratégies existantes. L'enveloppe budgétaire disponible étant finie, les aspects économiques y tiennent donc une part indissociable de l'évaluation.

La France fait alors pression sur les laboratoires afin d'obtenir des prix bas. Cela a pour conséquence de ralentir fortement le processus de commercialisation des produits et cela effraie certains laboratoires qui ne veulent pas convenir d'un prix trop bas, de peur de voir les autres pays européens s'aligner sur celui-ci.

C'est pour cette raison que, pour les molécules onéreuses, le CEPS convient donc d'un prix facial avec remises et peut également convenir d'une clause de sauvegarde.

Le prix facial est divulgué au public, cependant, le CEPS négocie des remises que les laboratoires reversent à l'État français. Ces remises ne sont pas rendues publiques et sont couvertes par le secret des affaires.

Il existe également des clauses de sauvegarde, permettant la refacturation aux laboratoires pharmaceutiques d'une partie marginale de la totalité des sommes perçues lors de l'année précédente.

En d'autres mots, pour un médicament prédéfini, le laboratoire définit un seuil de chiffre d'affaires à partir duquel il doit reverser une partie de celui-ci à l'Etat français.

## **E. Les « flops »**

### **1. Cladribine<sup>171,172</sup>**

Annoncé comme révolutionnaire en 2017-2018, notamment lors de l'ECTRIMS 2018, le médicament a connu un départ très compliqué en France.

Vers la fin de l'année 2018, la HAS et plus spécifiquement la CT avait rendu son avis, attribuant un SMR insuffisant à la cladribine en administration orale chez les patients atteints d'une forme

très active de SEP évoluant par poussées. Cela était donc synonyme d'absence de remboursement de la part de la Sécurité Sociale.

Début 2020, Merck a donc déposé une nouvelle demande, examinée par la CT. D'après les termes exacts du compte-rendu de la réunion d'évaluation, le rapporteur du dossier a constaté l'absence de nouvelles données concrètes, octroyant de nouveau un SMR insuffisant.

Un peu plus tard dans l'année, le laboratoire a formulé une nouvelle demande d'examen, mandatant cette fois un neurologue, qui a été auditionné par la CT. Celui-ci n'apportera toujours pas de nouvelles données concrètes, mais basera son argumentation sur la « place particulière » de la cladribine dans la stratégie thérapeutique, et sur le fait qu'il existait une forte demande des CRC-SEP concernant le remboursement du médicament.

Suite à cet examen, la cladribine obtiendra enfin le remboursement, devant toutefois se contenter d'un SMR faible, ne permettant qu'un remboursement de la Sécurité Sociale à hauteur de 15% (sauf si ALD, permettant un remboursement à 100%)

Comme l'indique la revue médicale *Prescrire* : « Dommage pour les fonds de la solidarité collective ».

## 2. Alemtuzumab<sup>172</sup>

Comme expliqué dans la première partie, Lemtrada® a obtenu une AMM en 2013, dans le traitement des formes actives de la SEP-RR.

Après la longue mise en place du dossier et la soumission à la HAS, cette dernière n'accordera qu'un SMR modéré pour les formes sévères et un SMR insuffisant, ne lui permettant pas une inscription sur la liste en SUS, limitant drastiquement son utilisation en raison de son prix élevé. En effet, la CT a argumenté sa décision sur le risque d'échappement des patients ainsi que son profil de tolérance défavorable.

Considéré comme produit de dernière chance, pouvant même engendrer une régression du handicap, le traitement n'arrivera pas à obtenir un avis plus favorable en raison de son risque trop élevé pour la santé des patients.

Son utilisation est donc restée très restreinte et décline depuis ces dernières années suite aux entrées sur le marché de traitements de grande efficacité présentant un profil de tolérance plus favorable, ainsi qu'en raison de nouvelles contre-indications, restrictions d'indication et mesures de réduction du risque sorties en 2020.

## 3. Biotine<sup>172,173</sup>

La biotine correspond à la vitamine B<sub>8</sub>, qui est une co-enzyme ayant un rôle dans le métabolisme des glucides, des acides gras, et des acides aminés, ainsi que dans la biosynthèse d'autres vitamines, telles que les vitamines B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub>.

Le Qizenday® était décrit comme un « modulateur neuro-métabolique expérimental » ayant pour but de cibler les processus neurodégénératifs, d'une part, ainsi que la démyélinisation, d'autre part, et tout cela à l'aide de son mécanisme d'action non immunologique.

Il était pressenti dans la SEP progressive. Le produit a même fait l'objet d'une ATU, sur une preuve de concept toutefois assez faible.

En effet, le laboratoire MEDDAY avait mis en place une première étude clinique ouverte, chez 23 personnes présentant une forme progressive de SEP.

Ils ont également mené une étude clinique de phase 2 chez 154 patients, dont 12% ont présenté une amélioration de leur EDSS versus placebo. Une autre étude de phase 2, avec cette fois-ci un échantillon de 93 patients, est quant à elle revenue négative.

L'ATU sera retirée à la sortie des études cliniques de phase 3, ne démontrant aucun avantage clinique du médicament versus placebo.

Le laboratoire n'a donc pas demandé d'AMM pour Qizenday® et a par la suite arrêté sa production dans le monde.

#### 4. Daclizumab<sup>172</sup>

En 2016, le daclizumab (Zinbryta®), traitement immunosuppresseur, a été autorisé en Europe chez les personnes atteintes de SEP en situation d'échecs répétés.

Cependant, les premières données disponibles sur le produit laissaient déjà percevoir une balance défavorable.

En effet, le dossier d'évaluation du médicament était principalement basé sur deux essais cliniques dans lesquels ont été observés des effets indésirables graves telles que des atteintes hépatiques, ainsi qu'une efficacité très modeste.

Malgré cela, l'EMA recommandera l'AMM dans la sclérose en plaques avec poussées.

Cependant, suite à la survenue de nombreux cas d'atteintes hépatiques mortelles, mais également d'inflammation cérébrale, le daclizumab a été retiré du marché de la SEP à l'échelle mondiale, en mars 2018.

## Chapitre V : Conclusion

La sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative de mieux en mieux connue. La recherche clinique permet de grandes avancées et montre des progrès constants.

Le diagnostic est la première étape du parcours de soins. Bien que celui-ci soit toujours différentiel, les consensus, critères diagnostiques et recommandations permettent d'affiner et de standardiser les méthodes actuelles à un stade très précoce de la prise en charge du patient.

La recherche s'intensifie également afin de trouver des marqueurs spécifiques de la SEP, que certains chercheurs pensent peut-être avoir trouvés grâce aux neurofilaments, biomarqueur sanguin qui pourrait s'avérer très utile en tant que marqueur prédictif de la SEP et marqueur de la santé neuronale, tout en apportant un atout conséquent dans l'aide à la prise en charge thérapeutique des patients.

Tout est encore à prouver, mais ce biomarqueur a déjà montré des résultats intéressants.

La SEP est une maladie très spécifique dont l'évolution est difficile à anticiper. Des plans et des mesures ont été mis en place afin d'évaluer puis de restructurer le parcours de soins des personnes atteintes de SEP, et ce, à différentes échelles du pays ; nationale, régionale, départementale/territoriale et locale.

La place du patient dans le système de soins et d'évaluation se renforce en France. Il devient de plus en plus un acteur majeur de sa prise en charge grâce au développement de l'éducation thérapeutique ou même de formations plus poussées lui conférant un statut d'expert représentant la communauté des personnes atteintes de la SEP.

Comme pour d'autres pathologies chroniques, l'e-santé devient progressivement un élément important de la prise en charge des personnes atteintes de la SEP.

Dans un monde toujours plus connecté, celle-ci permet de décloisonner la prise charge et d'offrir un suivi plus personnalisé, une réduction des coûts de santé et une boucle vertueuse en collectant nombre de paramètres médicaux qui enrichissent la connaissance de cette maladie pour améliorer sa prise en charge.

Autre élément majeur de la prise en charge des patients : le traitement. C'est là que se joue le rôle majeur de l'industrie pharmaceutique.

Bien que majoritairement régi par quelques gros laboratoires plus communément appelés « big pharma », le marché de la SEP ne cesse de croître et d'attirer davantage d'acteurs voulant faire avancer la recherche tout en profitant de son côté florissant d'un point de vue financier. Grâce à cela, de nouveaux traitements ont récemment vu le jour, tels qu'Ocrevus®, Kesimpta® ou encore Zeposia®, et la recherche bat son plein dans la SEP, avec des molécules prometteuses telles que ublituximab, ibudilast ou encore les inhibiteurs de la BTK.

Cependant, avec un marché sur le point de doubler entre 2021 et 2030, avec un prix moyen des traitements ayant presque quintuplé entre 2004 et 2016, ainsi qu'avec des acteurs se

faisant de plus en plus nombreux, la concurrence sera de plus en plus rude et l'accès au marché de plus en plus compliqué.

En plus de la concurrence, pouvant parfois même sortir des limites de la légalité, les laboratoires doivent faire face à une forte pression des prix ainsi qu'à des politiques et des exigences locales. C'est notamment le cas de la France, ayant douché les espoirs d'Almirall concernant le Sativex<sup>®</sup>, dérivé du cannabis, pour des raisons politiques. C'est également le cas de nombreux médicaments comme Lemtrada<sup>®</sup>, Mavenclad<sup>®</sup>, Qizenday<sup>®</sup>, entre autres, pour des raisons pouvant porter sur le prix, la tolérance ou encore l'efficacité.

La sclérose en plaques est donc une maladie complexe dans un environnement très spécifique, dont les connaissances et le marché ne font que s'accroître. Cependant, il est clair que la recherche a encore beaucoup à faire dans la SEP.

De beaux jours sont donc à venir, en espérant voir se développer des éléments diagnostiques spécifiques de la SEP et bien sûr un traitement curatif.

# Annexes

## Annexe I

**Echelle de Cotation du Handicap (EDSS : Expanded Disability Status Scale) et détail de la cotation des paramètres fonctionnels de l'échelle EDSS.**<sup>47,48</sup>

0.0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulateur.
3.5	Totalement ambulateur, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2 ; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).

6.0	Aide unilatérale (cane, cane anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+ ; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10.0	Décès lié à la SEP

#### Détail de la cotation des paramètres fonctionnels de l'échelle EDSS

##### ➤ Fonction pyramidale

0. Normale

1. Perturbée sans handicap

2. Handicap minimal

3. Paraparésie ou hémiparésie faible/modérée ; monoparésie sévère

4. Paraparésie ou hémiparésie marquée ; quadriparésie modérée ; ou monoplégie

5. Paraplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée

6. Quadriplégie

V. Inconnue

➤ Fonction cérébelleuse

0. Normale
1. Perturbée sans handicap
2. Ataxie débutante
3. Ataxie modérée du tronc ou d'un membre
4. Ataxie sévère touchant tous les membres
5. L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés
- V. Inconnue

➤ Fonction du tronc cérébral

0. Normale
1. Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle
2. Nystagmus modéré ou autre handicap modéré
3. Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire handicap modéré d'autres nerfs crâniens
4. Dysarthrie ou autre handicap marqué
5. Dans l'impossibilité d'avalier ou de parler
- V. Inconnue

➤ Fonction sensitive

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

➤ Transit intestinal et fonction urinaire

0. Normal
1. Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses

2. Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare ; constipation ou épisodes diarrhéiques
  3. Incontinence urinaire fréquente
  4. Nécessité d'une cathérisation pratiquement constante
  5. Incontinence urinaire
  6. Incontinence urinaire et fécale
- V. Inconnue

➤ Fonction visuelle

0. Normale
  1. Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0.7
  2. Œil atteint avec scotome ; acuité visuelle comprise entre 0.4 et 0.7
  3. Œil atteint avec large scotome, ou diminution modérée du champ visuel mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0.2 ou 0.3
  4. Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0.1 à 0.2 ; ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre oeil de 0.3 ou moins
  5. Œil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (correction) inférieure à 0.1 ; ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre oeil de 0.3 ou moins
  6. Niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur oeil de 0.3 ou moins
- V. Inconnue

➤ Fonction cérébrale (ou mentale)

0. Normale
  1. Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score DSS)
  2. Diminution légère de l'idéation
  3. Diminution modérée de l'idéation
  4. Diminution marquée de l'idéation ("chronic brain syndrome" modéré)
  5. Démence ou "chronic brain syndrome" sévère
- V. Inconnue

➤ Autres fonctions

0. Pas d'altération
  1. Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)
- V. Inconnue

## Annexe II

Number of lesions with objective clinical evidence		Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis
≥2 clinical attacks	≥2	None*
≥2 clinical attacks	1 (as well as clear-cut historical evidence of a previous attack involving a lesion in a distinct anatomical location†)	None*
≥2 clinical attacks	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡
1 clinical attack	≥2	Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶
1 clinical attack	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡ AND Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶

If the 2017 McDonald Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is multiple sclerosis. If multiple sclerosis is suspected by virtue of a clinically isolated syndrome but the 2017 McDonald Criteria are not completely met, the diagnosis is possible multiple sclerosis. If another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, the diagnosis is not multiple sclerosis. An attack is defined in panel 1. \*No additional tests are required to demonstrate dissemination in space and time. However, unless MRI is not possible, brain MRI should be obtained in all patients in whom the diagnosis of multiple sclerosis is being considered. In addition, spinal cord MRI or CSF examination should be considered in patients with insufficient clinical and MRI evidence supporting multiple sclerosis, with a presentation other than a typical clinically isolated syndrome, or with atypical features. If imaging or other tests (eg, CSF) are undertaken and are negative, caution needs to be taken before making a diagnosis of multiple sclerosis, and alternative diagnoses should be considered. †Clinical diagnosis based on objective clinical findings for two attacks is most secure. Reasonable historical evidence for one past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristic for a previous inflammatory demyelinating attack; at least one attack, however, must be supported by objective findings. In the absence of residual objective evidence, caution is needed. ‡The MRI criteria for dissemination in space are described in panel 5. §The MRI criteria for dissemination in time are described in panel 5. ¶The presence of CSF-specific oligoclonal bands does not demonstrate dissemination in time per se but can substitute for the requirement for demonstration of this measure.

*Table: The 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in patients with an attack at onset*

Figure 15 : Critères diagnostiques de McDonald 2017.<sup>46</sup>

## Annexe III

### Recommandations européennes sur la prise en charge de la sclérose en plaques (SEP) co-signées par l'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) et l'European Academy of Neurology (EAN).<sup>43</sup>

*Recommandation 1* : Les médicaments de la SEP devraient être prescrits uniquement dans des centres spécialisés disposant d'une infrastructure adéquate capable de fournir un suivi adapté aux patients, une évaluation complète, de détecter les effets secondaires et de les prendre en charge correctement. (Consensus d'experts)

*Recommandation 2* : Proposer de l'interféron ou l'acétate de glatiramère (Copaxone®) aux patients avec un syndrome clinique isolé (1 seule poussée et non les 2 requises pour établir le diagnostic de SEP) et des anomalies évocatrices à l'IRM sans attendre le diagnostic de SEP. (Recommandation forte)

*Recommandation 3* : Proposer un traitement précoce aux patients avec une SEP-récurrente-rémittente, définie par des rechutes cliniques et/ou une activité IRM (lésions actives : lésions réhaussées par le produit de contraste ; nouvelles lésions ou expansion des lésions hyperintenses en T2 évaluées au moins annuellement). (Recommandation forte).

*Recommandation 4* : Chez les patients atteints d'une SEP-RR, parmi le vaste panel de médicaments disponibles (de modérément efficaces à très efficaces), le choix dépendra des

caractéristiques et des comorbidités des patients, de la sévérité de la maladie, du profil de tolérance du produit et de l'accessibilité du médicament. (Consensus d'experts).

*Recommandation 5* : Envisager un traitement par interféron chez les patients atteints d'une SEP progressive secondaire après discussion avec le patient, en prenant compte des doutes sur son efficacité ainsi que son profil de sécurité. (Recommandation faible).

*Recommandation 6* : Envisager un traitement par mitoxantrone chez les patients atteints de SEP progressive secondaire, en prenant en compte son efficacité et en particulier son profil de sécurité. (Recommandation dépendante de l'AMM européenne actuellement à l'étude). (Recommandation faible).

*Recommandation 7* : Envisager un traitement par ocrélizumab ou cladribine chez les patients atteints de SEP secondairement progressive (Recommandation dépendante de l'AMM européenne actuellement à l'étude). (Recommandation faible).

*Recommandation 8* : Envisager un traitement par ocrélizumab chez les patients atteints de SEP progressive primaire (Recommandation dépendante de l'AMM européenne actuellement à l'étude). (Recommandation faible).

*Recommandation 9* : Toujours consulter le résumé des caractéristiques du produit pour le dosage, les avertissements, les précautions d'emploi, les contre-indications et le suivi des effets secondaires et des éventuelles toxicités. (Consensus d'experts).

*Recommandation 10* : Associer l'IRM à l'évaluation clinique pour le suivi des patients traités (recommandation faible).

*Recommandation 11* : Pour évaluer la réponse au traitement, réaliser une IRM cérébrale standardisée de référence dans les 6 mois qui suivent l'instauration du traitement et comparer les résultats à une IRM ultérieure, typiquement réalisée 12 mois après le début du traitement. Ajuster le *timing* des IRM au mécanisme d'action et à la rapidité d'action du médicament et à l'activité de la maladie, évaluée cliniquement et par des examens IRM. (Consensus d'experts).

*Recommandation 12* : Lors de l'évaluation de la réponse au traitement, la mesure de nouvelles lésions ou de l'expansion des lésions hyperintenses en T2 est la méthode IRM préférée, complétée par la mesure des lésions réhaussées par gadolinium. L'évaluation de ces paramètres nécessite des IRM standardisées de haute qualité et une interprétation par des lecteurs hautement qualifiés et experts de la SEP. (Consensus d'experts).

*Recommandation 13* : Lors de l'évaluation de la sécurité des traitements, réaliser une IRM annuelle chez les patients à faible risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), et plus fréquemment (3 à 6 mois) chez les patients à risque élevé de LEMP (virus JC+, traitement par natalizumab plus de 18 mois) et chez les patients à risque élevé de LEMP qui changent de traitement au moment où le traitement est arrêté et l'autre instauré. (Consensus d'experts).

*Recommandation 14* : Proposer un traitement plus efficace aux patients traités par interféron ou acétate de glatiramère qui ont des signes d'activité de la maladie (cliniques et/ou IRM). (Recommandation forte).

*Recommandation 15* : Lors de la prise de décision d'un changement de traitement en concertation avec le patient, considérer les caractéristiques et les comorbidités du patient, le profil de sécurité du médicament et la sévérité et l'activité de la maladie. (Consensus d'experts).

*Recommandation 16* : Lorsqu'un traitement hautement efficace est arrêté, pour manque d'efficacité ou mauvaise tolérance, il faut proposer un autre médicament très efficace. Lorsque le nouveau médicament est envisagé, il faut prendre en compte : l'activité de la maladie (clinique et IRM ; plus la maladie est active, plus il est urgent de débiter un nouveau traitement), la demi-vie et l'activité biologique du médicament arrêté, et la possibilité d'une reprise de l'activité de la maladie et même d'un effet rebond (en particulier avec le natalizumab). (Consensus d'experts).

*Recommandation 17* : Lors des prises de décisions thérapeutiques, prendre en compte la possibilité d'une reprise de l'activité de la maladie ou même d'un effet rebond lorsqu'un traitement est arrêté, en particulier avec le natalizumab. (Recommandation faible).

*Recommandation 18* : Continuer le traitement si le patient est stable (cliniquement et sur IRM) et qu'il n'y a pas de problèmes de sécurité et de tolérance.

*Recommandation 19* : Informer les femmes en âge de procréer que les médicaments de la SEP ne sont pas indiqués pendant la grossesse, excepté l'acétate de glatiramère. (Consensus d'experts).

*Recommandation 20* : Si une femme a un projet de grossesse et qu'il existe un risque élevé de réactivation de la maladie, l'interféron et l'acétate de glatiramère peuvent être proposés. Dans des cas très spécifiques (actifs), continuer le traitement utilisé pendant la grossesse peut également être envisagé. (Recommandation faible).

*Recommandation 21* : Chez les femmes avec une maladie hautement active et persistante, il sera généralement recommandé de reporter la grossesse. Pour celles qui décident tout de même de devenir enceinte ou qui ont une grossesse imprévue, un traitement par natalizumab (Tysabri®) pendant la grossesse peut être envisagé après une discussion sur les risques potentiels. Autre alternative : dans le cas de maladies très actives et si la grossesse est planifiée, l'alemtuzumab (Lemtrada®) peut être proposé si un intervalle de 4 mois est strictement observé entre la dernière perfusion et la conception. (Recommandation faible).

## Annexe IV

### Recommandations de l'AAN.<sup>73,74,75</sup>

*Comme dans les recommandations européennes, la version américaine s'appuie sur les données de la littérature et précise leur qualité pour chacune des recommandations (niveau A, B ou C).*

#### Débuter un traitement

1. Les patients atteints de SEP nouvellement diagnostiqués doivent être conseillés sur les différentes options thérapeutiques envisageables, au cours d'une visite médicale spécialement dédiée (Niveau B).
2. Les cliniciens doivent tenir compte des préférences du patient par rapport à la voie d'administration du traitement, l'adéquation avec son mode vie, mais aussi en termes de tolérance, d'efficacité ou en encore de coût. Les décisions concernant le traitement doivent s'appuyer sur des échanges continus avec le patient (Niveau A).
3. Les cliniciens doivent expliquer aux patients atteints de SEP que les traitements permettent de limiter les rechutes et d'éviter l'apparition de nouvelles lésions IRM. Ils ne sont pas prescrits pour améliorer les symptômes de la maladie (Niveau B).
4. Les patients atteints de SEP sous traitement doivent être sensibilisés sur la nécessité d'informer son praticien en cas d'aggravation ou d'apparition de symptômes (Niveau A).
5. Les cliniciens doivent vérifier si les patients atteints de SEP sont prêts à débiter un traitement et évaluer les potentielles réticences. Ils doivent expliquer l'importance d'être traité (Niveau B).
6. Lorsque le traitement est envisagé, les cliniciens doivent sensibiliser sur le risque de comorbidité, d'interaction avec d'autres médicaments et les comportements à avoir pour limiter les répercussions sur la santé (Niveau B).
7. Les cliniciens doivent évaluer les facteurs pouvant conduire à une mauvaise adhérence aux traitements. Au moment de débiter le traitement, ils doivent sensibiliser les patients atteints de SEP sur l'importance d'une bonne observance thérapeutique (Niveau B).
8. Chez les patients ayant eu un premier événement démyélinisant et présentant au moins deux lésions caractérisées au cerveau, l'intérêt du traitement en termes de bénéfices et de risques doit être discuté. Le traitement peut être débiter seulement après accord du patient (Niveau B).
9. En cas de Syndrome clinique isolé (SCI) non traité ou chez les patients atteints d'une forme récurrente de SEP sans rechute depuis au moins 2 ans et sans nouvelle lésion à l'IRM, il est recommandé d'effectuer un suivi rapproché plutôt que d'initier un traitement. Les effets secondaires et les contraintes liées au traitement pris à long terme pourraient en effet dépasser les bénéfices attendus. L'activité de la maladie doit être suivie périodiquement à l'IRM pendant les cinq premières années, avec au moins un examen par an (Niveau C).
10. Les cliniciens doivent proposer un traitement aux patients atteints de formes récurrentes de SEP avec des rechutes récentes ou une activité à l'IRM (Niveau B).

11. Les patients traités doivent être régulièrement suivis pour évaluer l'adhérence, ainsi que la tolérance, la sécurité et l'efficacité du traitement. Le suivi doit être annuel ou organisé en fonction des recommandations d'usage caractéristiques des médicaments prescrits (Niveau B).

12. Les femmes en âge de procréer doivent être informées des risques liés au traitement de la SEP lors de la grossesse. Les cliniciens doivent s'interroger sur les éventuels projets de grossesse de leurs patientes (Niveau B).

13. Avant d'initier un traitement par terifluomide ou par cyclophosphamide, les hommes atteints de SEP souhaitant concrétiser un désir de paternité doivent être informés sur le risque d'infertilité associé à ces médicaments (Niveau B).

14. En raison du risque élevé d'effets secondaires sévères associé au mitoxantrone, cet immunosuppresseur ne doit pas être prescrit aux patients atteints de SEP, sauf si le potentiel bénéfique surpasse les risques. D'autres médicaments avec un meilleur profil de sécurité sont désormais disponibles (Niveau B).

15. L'alemtuzumab, le fingolimod ou le natalizumab doivent être prescrits aux patients présentant une SEP très active. Comparativement au traitement par l'interféron, ces molécules se sont avérées plus efficaces dans ce sous-groupe (Niveau B).

16. Lorsque les thérapies ne sont pas accessibles, notamment en raison de leur coût, les patients atteints de SEP doivent être orientés vers des organismes pouvant apporter une aide. Si l'accès aux thérapies est impossible, il est recommandé de prescrire de l'azathioprine ou de la cladribine, des traitements plus abordables, chez les patients atteints des formes récurrentes de SEP (Niveau C).

17. Le natalizumab peut être utilisé chez les patients présentant un index d'anticorps anti-virus JC+ inférieur ou égal à 9, seulement lorsque le bénéfice est important, en comparaison avec le risque faible, mais non négligeable de leucoencéphalopathie multifocale progressive (Niveau C).

18. Les cliniciens doivent envisager un traitement par ocrelizumab chez les patients atteints de SEP progressive primaire, sauf si le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable (Niveau B).

### Changement de traitement

1. Après instauration du traitement, l'activité de la maladie doit être suivie à l'IRM pour détecter l'apparition éventuelle de nouvelles lésions et ajuster, si besoin, la prise en charge thérapeutique. Il faut aussi considérer que le traitement doit être pris suffisamment longtemps pour être efficace. Un changement de traitement doit être discuté chez les patients ayant au moins une rechute, au moins deux lésions IRM indiscutables ou une progression du handicap sur un an (Niveau B).

2. Lors de la prise de décision d'un changement de traitement, les cliniciens doivent considérer l'activité de la maladie, l'adhésion au traitement du patient, la tolérance ainsi que l'activité biologique des médicaments pris lorsque la progression de la maladie (Niveau B).

3. Chez les patients atteints de SEP supportant mal les injections, il convient d'envisager des options thérapeutiques non injectables ou avec une fréquence d'injection moindre (Niveau B).
4. Les cliniciens doivent évaluer les éventuels effets indésirables liés à un traitement et y remédier si besoin. Lorsque les effets indésirables sont à l'origine d'une mauvaise observance, un changement de traitement doit être évoqué avec le patient (Niveau B).
5. Il convient d'effectuer une surveillance des dosages sanguins, conformément aux précautions d'usage des médicaments. En cas d'anomalie persistante, les cliniciens peuvent discuter d'un changement de traitement, d'une réduction des doses ou de la fréquence d'administration (Niveau B).
6. Les patients atteints de SEP doivent être informés du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) en cas de traitement par fingolimod, natalizumab, rituximab, ocrelizumab ou dimethyl fumarate. Un changement de traitement à moindre risque de LMP doit être envisagé chez les patients sous natalizumab développant des anticorps anti-virus JC, surtout en cas d'index supérieur à 9 (Niveau B).
7. En l'absence de données à long terme sur la sécurité des nouveaux traitements, les cliniciens doivent avertir les patients sur le potentiel risque d'infection ou d'apparition de forme maligne de la maladie. Lorsque le patient développe une SEP maligne, il est urgent de changer de traitement, en particulier s'il est sous azathioprine, methotrexate, mycophenolate, cyclophosphamide, fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab ou dimethyl fumarate. De même, le changement de traitement est envisagé en cas d'infection sévère potentiellement liée à la thérapie (Niveau B).
8. Il est recommandé de vérifier la présence d'anticorps dirigés contre le natalizumab chez les patients prenant ce traitement et présentant des réactions liées à la perfusion ou une progression de la maladie. Si la présence d'anticorps persiste, le changement de thérapie est à envisager (Niveau B).
9. Les cliniciens doivent avertir les patients atteints de SEP du risque accru de rechute ou de reprise d'activité de la maladie dans les six mois après un arrêt de traitement par natalizumab (Niveau A).
10. En cas de décision de changement du natalizumab pour le fingolimod, le nouveau traitement doit être initié dans les 8 à 12 semaines qui suivent l'arrêt du natalizumab (pour des raisons autres qu'une grossesse ou un projet de grossesse), afin d'éviter une reprise de l'activité de la maladie (Niveau B).
11. Les cliniciens doivent informer les femmes en âge de procréer que les médicaments de la SEP sont contre-indiqués pendant la grossesse, arrêter un traitement en cas d'exposition involontaire pendant une grossesse ou ne pas initier de nouveau traitement, sauf si les risques liés à la reprise de l'activité de la maladie pendant la grossesse sont supérieurs à ceux liés au traitement en lui-même (Niveau B).

### Arrêt des traitements

1. Les patients avec une SEP récurrente-rémittente souhaitant arrêter un traitement alors qu'ils sont stables doivent être sensibilisés sur la nécessité d'être suivi de manière périodique à l'IRM. Il est conseillé de maintenir le traitement chez les patients atteints de SEP stables (absence de rechute, pas de progression du handicap, imagerie IRM stable) (Niveau B).
2. Chez les patients atteints de SEP secondairement progressive, la décision d'arrêter le traitement doit prendre en compte le risque de rechute, ainsi que l'âge du patient, la durée de la maladie, les antécédents de rechute et l'activité à l'IRM (fréquence, sévérité, délai écoulé depuis la dernière rechute, lésions rehaussées par gadolinium) (Niveau B).
3. Les patients traités pour leur SEP secondairement progressive devraient arrêter leur traitement s'ils n'ont pas de rechute ou d'activité de la maladie visible à l'IRM et sans handicap sévère depuis au moins 2 ans (Niveau C).
4. Chez les patients avec un SCI qui semblent stables, les cliniciens doivent évaluer les risques à continuer un traitement versus les risques associés à l'arrêt (Niveau B).



# Références bibliographiques

1. Carrie M. Hersch, Robert J. Fox. Multiple Sclerosis. Disease Management. Cleveland Clinic. Avril 2018.
2. Vialatte AL, Moreau T. Sclérose en plaques : actualités et perspectives thérapeutiques. La revue de l'infirmière, 2015;211:16-18.
3. Kerschen P. La sclérose en plaques : aperçu historique. La lettre du neurologue 2010 ; XIV(2):54-58
4. Revue ARSEP. Mars 2018.
5. Fromont A. Epidémiologie de la sclérose en plaques en France. Thèse Med. Université de Bourgogne :2012 ;490.
6. Collège des Enseignants de Neurologie.
7. Confavreux C. Sclérose en plaques. La revue du praticien 2006 ;56 :1290-1354.
8. Lublin FD, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology, 2014 Jul 15; 83(3): 278–286.
9. Serhan Sevim. Relapses in Multiple Sclerosis : Definition Pathophysiology, Features, Imitators and Treatment. Turk J Neurol 2016 ;22 :99-108.
10. Confavreux, C., Vukusic, S., and Adeleine, P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain. 2003 Apr;126(Pt 4):770-82.
11. MSIF. Formes évolutives de la SEP. 2009 ; numéro 14.
12. Salou M, et al. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. Volume 34, Issue 8, August 2013, Pages 479-486
13. ARSEP - Définition & chiffres.
14. APF infos. « Livre blanc de la sclérose en plaques ». 2006.
15. Fromont A. Epidémiologie de la sclérose en plaques en France. Thèse Med. Université de Bourgogne :2012 ;490.
16. Catherine Lubetzki, Bruno Stankoff. Sclérose en plaques (SEP) : Une recherche active pour améliorer la prise en charge des patients. INSERM. Septembre 2017. In : INSERM.
17. Dymont DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. Lancet Neurol 2004;3:104-110
18. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2008; 25:1502-1517.
19. Lindberg RLP, Nägelin Y, Kuhle J et al. Génétique et examens moléculaires dans la SEP. Forum Med Suisse 2010;10:458–460.
20. Magy L. La sclérose en plaques. Actualités pharmaceutiques hospitalières 2009;5(19) : 14-19.
21. Yaouanq J, Semana G, Eichenbaum S et al. Evidence for linkage disequilibrium between HLA-DRB1 gene and multiple sclerosis. Science 1997;276:664-665.
22. Hafler DA, Compston A, Sawcer S et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genome wide study. N Engl J Med 2007;357:851-852.
23. Ouallet JV, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. EMC-Neurologie 2004;1:415–457.
24. Ascherio A, Munger KL . Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious Factors. Ann Neurol 2007; 61:504-513.

25. Salou M, Elong Ngono A, Garcia et al. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *Rev med interne* 2013;34:479-486.
26. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 1995;80 :695-705
27. C. Pierrot-Deseilligny, J.-C. Souberbielle. Vitamin D and Multiple Sclerosis : An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 14 (2017) 35–45
28. Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE et al. Vitamine D et auto-immunité. Deuxième partie : aspects cliniques. *Rev med interne* 2012;33:87-93.
29. Fromont A. Tabac et Sclérose En Plaques. *Courrier n°129*. Novembre 2011. *Le courrier de la SEP*.
30. Hawkes C. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:610-615.
31. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S. Parental smoking at home and the risk of childhood onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007;130:2589-2595.
32. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *New Eng J Med* 2001; 344:327-332.
33. Cristina Sestili, Inês Grazina & Giuseppe La Torre. HBV vaccine and risk of developing multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Jul 3;17(7):2273-2278
34. ANSM. Gardasil, 3ème rapport du suivi national du Gardasil, comité de pharmacovigilance. 18 février 2014. (Consulté en juin 2021).
35. Gallien P, Nicolas B, Guichet A. Le point sur la sclérose en plaques. *Kinésithérapie, la Revue.* 2012;12(125):17-22
36. Cambier J, Masson M, Dehen H. *Neurologie* 13ème édition. Editions Elsevier Masson 2012; p 271-274.
37. Moreau T, Fromont A. La sclérose en plaques en 2014. 2014;8(1):10-16.
38. Vermersch P. Troubles dépressifs dans les pathologies neurologiques - 2e Partie. *Neurologies • Février 2012 • vol. 15 • numéro 145*
39. ANSM. Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes : étude pharmacoépidémiologique ; Rapport final ; 2 septembre 2015. (Consulté en juin 2021).
40. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *Journal of Neurology.* 2017 Jun;264(6):1035-1050
41. Booth D, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2013 November ; 45(11): 1353–1360.
42. Pôle MND. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).
43. Montalban X, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *MSJ.* 2018, Vol. 24(2) 96–120.
44. Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., Ebers, G.C., Johnson, K.P., Sibley, W.A., Silberberg, D.H., and Tourtellotte, W.W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983 Mar; 13 (3), 227-231.
45. McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.P., Lublin, F.D., McFarland, H.F., Paty, D.W., Polman, C.H., Reingold, S.C., et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50, 121-127.
46. Thompson AJ, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology.* 2018 Feb;17(2):162-173.

47. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; 33: 1444-1452
48. EDMUS. L'échelle EDSS.
49. Lucien Rumbach. ARSEP. Les échelles d'évaluation de la SEP.
50. Sandrine Wiertelwski. ARSEP. La poussée ; l'identifier, la gérer. Nov 2015.
51. HAS. Guide affection de longue durée : sclérose en plaques.
52. Patrick Vermersch. ARSEP. Les traitements de fond de la sclérose en plaques. 2017.
53. Comi G, et al. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017 Apr 1;389(10076):1347-1356.
54. David Paitraud. COPAXONE (glatiramère) : nouveau dosage à 40 mg/mL avec une posologie réduite à 3 injections/semaine. Vidal. 2017.
55. Calabresi, PA et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE) : a randomised, phase 3, double-blind study. *The Lancet*. 2014; 13: 657-665.
56. Voir résumé des caractéristiques produit (RCP) correspondant. Disponible sur les sites des laboratoires et sur le site de l'EMA.
57. Gold R, Kappos L, Arnold DL et al. DEFINE Study Investigators. Placebo- controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 1098-107.
58. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT et al. CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 ; 367 : 1087-97.
59. de Seze J., Nouveautés dans la sclérose en plaques de forme rémittente : ce qu'il faut savoir des médicaments par voie orale. *Neurologies* 2015 ;18(175) : 60-62.
60. Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014 ; 13 : 247-56.
61. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C et al. TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1293-303.
62. Vermersch P, Czlonskowska A, Grimaldi LM et al.; TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014;20(6):705-16.
63. BARKHOF, F. et coll. « Ibudilast in relapsing-remitting multiple sclerosis: a neuroprotectant? », *Neurology*, 2010; 74(13):1033-40.
64. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.
65. Casez O. Prise en charge symptomatique de la sclérose en plaques. *La Lettre du neurologue* 2014 ;18(8) :290-295
66. Audrey Rico-Lamy. Traitements symptomatiques de la sclérose en plaques. ARSEP. Février 2018.
67. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006;63(12):1686-91.
68. Bodiguel E, Bensa C, Brassat D et al. Groupe de Réflexion sur la Sclérose en Plaques. Multiple sclerosis and pregnancy. *Rev Neurol*. 2014;170(4):247-65.
69. Vukusik S. Sclérose en plaques et grossesse. *Rev Neurol*. 2006;162(3):299-309.
70. Les interlocuteurs médicaux. Sep Ensemble. Mis à jour : 29 mars 2018.
71. Vukusik S. Révisions 2017 des critères diagnostiques de McDonald pour la Sclérose en Plaques.

72. Aude Lecrubier. Premières recommandations européennes de la sclérose en plaques. Medscape. Nov 2019.
73. Rae-Grant, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Apr 24;90(17):777-788.
74. Rae-Grant A, et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019 Oct 22;93(17):769.
75. Vincent Richeux. SEP: nouvelles recommandations américaines sur la prise en charge thérapeutique. Medscape. Mai 2018.
76. Lycke, J. N., Karlsson, J. E., Andersen, O., & Rosengren, L. E. Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a potential marker of activity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998 Mar;64(3):402-4.
77. Norgren, N., Sundström, P., Svenningsson, A., Rosengren, L., Stigbrand, T., & Gunnarsson, M. Neurofilament and glial fibrillary acidic protein in multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 Nov 9;63(9):1586-90.
78. Silber, E., Semra, Y. K., Gregson, N. A., & Sharief, M. K. Patients with progressive multiple sclerosis have elevated antibodies to neurofilament subunit. *Neurology*. 2002 May 14;58(9):1372-81.
79. Eikelenboom, M. J., Petzold, A., Lazeron, R. H. C., Silber, E., Sharief, M., Thompson, E. J., ... & Uitdehaag, B. M. J. (2003). Multiple sclerosis: neurofilament light chain antibodies are correlated to cerebral atrophy. *Neurology*, 60(2), 219-223.
80. Salzer, J., Svenningsson, A., & Sundström, P. (2010). Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(3), 287-292.
81. Kuhle, J., Leppert, D., Petzold, A., Regeniter, A., Schindler, C., Mehling, M., ... & Lindberg, R. L. P. Neurofilament heavy chain in CSF correlates with relapses and disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011 Apr 5;76(14):1206-13.
82. Teunissen CE, Khalil M. Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(5):552-556.
83. Disanto, G., Barro, C., Benkert, P., Naegelin, Y., Schädelin, S., Giardiello, A., ... & Kappos, L. Serum neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2017 Jun;81(6):857-870.
84. Barro, C., Benkert, P., Disanto, G., Tsagkas, C., Amann, M., Naegelin, Y., ... & Michalak, Z. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain*. 2018 Aug 1;141(8):2382-2391.
85. 8th Joint European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis-Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS-ACTRIMS) 2020. Presented September 12, 2020. Session number PS09.05.
86. Sue Hughes. NfL Blood Biomarker Captures Suboptimal Treatment Response in MS. Medscape. September 2020.
87. Plan Maladies Neuro-Dégénératives 2014-2019. Stratégie Nationale de Santé. République Française.
88. Bilan de mise en œuvre du PMND. Janvier 2019.
89. PMND - Rapport d'évaluation d'experts. Pr Alain Grand et Pr Yves Joannette. Version 17. 8 juin 2020.

90. Fondation Médéric Alzheimer. Évaluation du Plan des Maladies Neuro-Dégénératives : « Et après ? ». 16 Déc 2020.
91. CENTRES DE RESSOURCES COMPETENCES SEP. ARSEP.
92. BO Santé – Protection sociale – Solidarité no 2016/8 du 15 septembre 2016.
93. 5èmes Etats Généraux de la santé en régions. Parcours de soins des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) en région Rhône-Alpes.
94. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) – Sclérose en Plaques de l'enfant. Mars 2019.
95. Cotton F., et al. L'Observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP): établissement d'un protocole commun minimum dans la sclérose en plaques. *Revue Neurologique*. Volume 171, Supplement 1, April 2015, Pages A65-A66.
96. Article 51 « Innovation en santé ». Ministère des Solidarités et de la Santé – l'Assurance Maladie. Article de presse, 14 janvier 2021.
97. Marie Hélène Colpaert, Vanderveken Cathy. Impact de l'information et éducation thérapeutique (IETP) sur la gestion de la survenue de la poussée par le patient atteint de sclérose en plaques (SEP). *Revue Neurologique*. Volume 177, Supplement, April 2021, Page S111.
98. Friconneau M. et al. Le patient-expert : Un nouvel acteur clé du système de santé. *Med Sci (Paris)* 2020; 36 (Hors série n° 2) : 62–64.
99. Et si vous deveniez « patient-expert ». 2016. La voix des patients.
100. Sclérose en plaques : La startup Ad Scientiam, hébergée à l'ICM, révolutionne le parcours de soin du patient avec MSCopilot. Dossier de presse.
101. Estelle B. CLEO : un compagnon digital de la SEP au quotidien. 5 juin 2018.
102. Ipsos Healthcare. Multiple Sclerosis: The Evolving Competitive Landscape, the Future Challenges & the Opportunities. July 2016.
103. Maillart E, et al. MSCopilot, a new multiple sclerosis self-assessment digital solution: results of a comparative study versus standard tests. *European Journal of Neurology*. Volume 27 (3). March 2020. Pages 429-436.
104. Site web MSCopilot.
105. Ocrevus - ocrelizumab injection. DailyMed. Mis à jour le 24 mars 2021.
106. McGinley MP, Moss BP, Cohen JA. Safety of monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opinion on Drug Safety*. January 2017. 16 (1): 89–100.
107. Ocrevus (ocrelizumab) Injection. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 9 May 2017.
108. Winslow R. After 40-year odyssey, first drug for aggressive MS wins FDA approval. *STAT*. March 28, 2017
109. BLA Approval Letter (PDF). U.S. Food and Drug Administration (FDA). March 28, 2017.
110. New Drug Therapy Approvals 2017. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Report). January 2018.
111. Ocrevus EPAR. European Medicines Agency (EMA). 25 April 2020.
112. Reddy V, Dahal LN, Cragg MS, Leandro M. Optimising B-cell depletion in autoimmune disease: is obinutuzumab the answer?. *Drug Discovery Today*. August 2016. 21 (8): 1330–8.
113. World Health Organization. International nonproprietary names for pharmaceutical substances (INN): recommended international nonproprietary names (Rec. INN): list 56". *WHO Drug Information*. 2006. 20 (3): 220.

114. Sorensen PS, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. January 2016. 9 (1): 44–52.
115. Reid K. Update 4. Roche suspends arthritis treatment after deaths. Reuters. March 2010.
116. First Data From Ocrelizumab Phase 3 Studies in MS. Oct 2015. Medscape Log.
117. Nather D. New drug for severe form of MS generates glimmer of hope. STAT. February 2016
118. FDA approves new drug to treat multiple sclerosis. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Press release). 29 March 2017.
119. Drug Trials Snapshots: Ocrevus. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 28 March 2017.
120. Arzerra (acetate formulation) - Summary of Product Characteristics (SPC). *electronic Medicines Compendium*. GlaxoSmithKline UK. 27 November 2013.
121. "AusPAR: Ofatumumab". Therapeutic Goods Administration (TGA). 19 August 2021. Retrieved 10 September 2021.
122. Arzerra- ofatumumab injection, solution. DailyMed. 22 June 2020.
123. Kesimpta- ofatumumab injection, solution. DailyMed. 20 August 2020.
124. Arzerra EPAR. European Medicines Agency (EMA).
125. Kesimpta EPAR. European Medicines Agency (EMA). 25 January 2021.
126. Arzerra (ofatumumab) Information". U.S. Food and Drug Administration. 3 November 2018.
127. Arzerra : EPAR - Product Information. European Medicines Agency. 7 March 2013.
128. FDA approves Novartis Kesimpta (ofatumumab), the first and only self-administered, targeted B-cell therapy for patients with relapsing multiple sclerosis (Press release). Novartis. Aug 20, 2020.
129. Lin TS. Ofatumumab: a novel monoclonal anti-CD20 antibody. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2010. 3: 51–9.
130. Drug Approval Package: Arzerra (Ofatumumab) Injection Application: 125326. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 21 January 2010.
131. Arzerra (ofatumumab) FDA Approval History. Drugs.com. 26 October 2009.
132. Arzerra Product information 86740. Drug Product Database. 25 April 2012.
133. Arzerra Product information 86741. Drug Product Database. 25 April 2012.
134. Arzerra: Withdrawn application. European Medicines Agency (EMA). 21 August 2020.
135. Arzerra: Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. European Medicines Agency. 28 February 2019.
136. Novartis Withdraws Chronic Leukemia Drug Arzerra From Non-U.S. Markets. FDAnews. 30 January 2018.
137. Novartis to transition use of Arzerra to compassionate use outside US. EPM Magazine. 22 January 2018.
138. Ofatumumab (Kesimpta) FDA approval letter. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 20 August 2020.
139. Zeposia Australian Prescription Medicine Decision Summary. Therapeutic Goods Administration (TGA). 27 July 2020.
140. Zeposia (ozanimod) capsules, for oral use. Celgene Corporation. 25 March 2020.
141. Zeposia EPAR. European Medicines Agency. 26 March 2020.
142. Scott FL, Clemons B, Brooks J, Brahmachary E, Powell R, Dedman H, et al.. "Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1 ) and receptor-5 (S1P5 ) agonist with

- autoimmune disease-modifying activity". *British Journal of Pharmacology*. June 2016. 173 (11): 1778–92.
143. U.S. Food and Drug Administration Approves Bristol Myers Squibb's Zeposia (ozanimod), an Oral Treatment for Adults with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. Bristol Myers Squibb (Press release). 27 May 2021.
  144. U.S. Food and Drug Administration Approves Bristol Myers Squibb's Zeposia (ozanimod), a New Oral Treatment for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. Bristol-Myers Squibb Company (Press release). 26 March 2020.
  145. Drug Trials Snapshots: Zeposia. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 25 March 2020.
  146. Drug Approval Package: Zeposia. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 23 April 2020.
  147. Australian Public Assessment Report: Ozanimod hydrochloride (Report). 25 November 2020.
  148. Jo E, Sanna MG, Gonzalez-Cabrera PJ, Thangada S, Tigyi G, Osborne DA, et al. S1P1-selective in vivo-active agonists from high-throughput screening: off-the-shelf chemical probes of receptor interactions, signaling, and fate. *Chemistry & Biology*. June 2005. 12 (6): 703–15.
  149. Juif PE, Kraehenbuehl S, Dingemans J. Clinical pharmacology, efficacy, and safety aspects of sphingosine-1-phosphate receptor modulators. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. August 2016. 12 (8): 879–95.
  150. FDA approves ozanimod, a drug invented at Scripps Research, for treatment of multiple sclerosis. Scripps Research (Press release). 12 May 2020.
  151. Celgene to Acquire Receptos, Advancing Leadership in Immune-Inflammatory Diseases. Celgene Corporation (Press release). 14 July 2015.
  152. Bristol-Myers Squibb Completes Acquisition of Celgene, Creating a Leading Biopharma Company. Bristol Myers Squibb (Press release). 12 April 2019.
  153. Steinman L et al. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis: Results of the Phase 3 ULTIMATE I and II Trials. Oral presentation.
  154. Martha Figueiredo. MediciNova Planning Phase 3 Trial of Oral Ibudilast for SPMS. *Multiple Sclerosis News Today*. August 19, 2021.
  155. Jorge Correale. BTK inhibitors as potential therapies for multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. September 2021. 20 (9): 689-691.
  156. Xavier Montalban, et al. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2019 Jun 20;380(25):2406-2417.
  157. Reich DS, et al. Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. September 2021. 20 (9): 729-738.
  158. Kezia Parkins. Inside the MS mega-trial: inspired by cancer, supported by patients. *Clinical Trials Arena*. 23 Jun 2021.
  159. Fortune Business Insights. Multiple Sclerosis Drugs Market. Report ID: FBI100386. June 2021.
  160. Intrado. Multiple Sclerosis Drugs Market Global Sales Are Expected To Reach US\$ 49.3 Billion by 2030, as stated by insightSLICE. 04 mars 2021.
  161. LaTribune. Sclérose en plaques : une enquête sur les prix met sous pression sept labos, dont Sanofi. 18 août 2017.

162. Pratiques anticoncurrentielles : la Commission ouvre une enquête formelle sur un possible comportement anticoncurrentiel de Teva en rapport avec un médicament vedette contre la sclérose en plaques. Communiqué de presse. Commission Européenne. 4 mars 2021.
163. HAS. Avis de la Commission de la Transparence. Sativex. 22 octobre 2014.
164. Dossier de presse – Colloque « SATIVEX® en France, une chance ou une perte de chance ? » – 24 mars 2016.
165. Elsa Mari. Cannabis thérapeutique : ce que prévoit le plan d’expérimentation. Le Parisien. 19 juin 2019.
166. Cannabis thérapeutique : l’expérimentation reportée « au plus tard en janvier 2021 ». Le Parisien. AFP. 3 juin 2020.
167. Florence Méréo. Tribune pour un cannabis médical : « Nous attendons des décisions politiques fortes ». Le Parisien.
168. Olivier Véran donne le feu vert au cannabis médical en France : une expérimentation menée dans 215 structures de soin volontaires sur l’ensemble du territoire. Communiqué de presse de Olivier Véran. 26 mars 2021.
169. HAS. Le parcours du médicament en France : place et rôle de la HAS. Document d’information.
170. « Le médicament : à quel prix ? ». Sénat. Rapport d’information. 8 octobre 2021.
171. Un médicament (Mavenclad<sup>o</sup>) devient remboursé après un lobbying efficace de la firme. Prescrire. 1er juillet 2021.
172. Voir avis de la CT correspondant. Disponible sur le site de la HAS.
173. Au sujet du Qizenday® (Biotine). Information importante destinée aux personnes atteintes d’une forme progressive de sclérose en plaques. Unisep. 11 mai 2020.



FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2020 / 2021

Nom : **Basset**  
Prénom : **Frédéric**

Titre de la thèse : **Évolution de la prise en charge de la sclérose en plaques**

Mots-clés : *Sclérose en plaques, évolution, prise en charge, parcours de soins, diagnostic, patients, e-santé, restructurations, marché*

---

**Résumé** : La sclérose en plaques est une maladie chronique inflammatoire, démyélinisante et neurodégénérative qui s'attaque au système nerveux central. Elle est la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune. Cette pathologie est de mieux en mieux connue, notamment avec la recherche qui permet de grandes avancées.

La recherche n'est cependant pas la seule à avancer, la prise en charge globale a également évolué. Toutes les étapes du parcours de soins ont connu de grands changements et continuent de s'améliorer.

La standardisation des pratiques en termes de diagnostic et la recherche de marqueurs spécifiques représentent un enjeu majeur. Des évaluations et restructurations du parcours de soins ont eu lieu ces dernières années, apportant des solutions à toutes les échelles du pays. La place du patient et son rôle d'acteur majeur de sa prise en charge se renforcent en France, grâce au développement de l'éducation thérapeutique et des formations de patients-experts. L'e-santé apporte des solutions disruptives d'évaluation et de suivi. La recherche de nouveaux traitements fait rage, tout en faisant face à un marché en pleine croissance avec de nouvelles problématiques de concurrence, d'accès au marché, et de politiques et exigences nationales.

La présente thèse fait un état des lieux de l'évolution récente de tous ces aspects de la prise en charge globale de la sclérose en plaques.

---

**Membres du jury** :

**Président** : Monsieur le Professeur CARNOY Christophe, *Professeur en Immunologie, Université de Lille*

**Directeur, conseiller de thèse** : Monsieur BERTRAND Régis, *Diplôme d'Etat de pharmacien, Directeur Marketing, VIFOR Pharma, Paris - France*

**Assesseur(s)** :

- Madame FERAUD Camille, *Docteur en pharmacie, Attachée de recherche clinique – ICTA PM*
- Monsieur PAYELLEVILLE Ambroise, *Docteur en pharmacie, Chef de projet Marketing – Urgo Medical*