



**HAL**  
open science

# La sclérose en plaque et l'évolution des traitements : Evaluation des connaissances des pharmaciens d'officine en Lorraine, et réalisation d'une fiche d'information

Audrey Vomscheid

## ► To cite this version:

Audrey Vomscheid. La sclérose en plaque et l'évolution des traitements : Evaluation des connaissances des pharmaciens d'officine en Lorraine, et réalisation d'une fiche d'information. Sciences pharmaceutiques. 2009. hal-01732852

**HAL Id: hal-01732852**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732852v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1**

**2009**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**La sclérose en plaques et l'évolution des  
traitements**

**Evaluation des connaissances des pharmaciens d'officine en  
Lorraine, et réalisation d'une fiche d'information**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 septembre 2009

Pour obtenir

Le Diplôme de Docteur en Pharmacie

par **Audrey VOMSCHEID**  
née le 17 février 1984 à Nancy (54)

**Membres du Jury**

Président : Mme Chantal FINANCE, Professeur

Juges : Mme Livia LANOTTE, Neurologue – Lorsep  
M. Pierre-Yves PERRIN, Pharmacien d'officine

**UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1**

**2009**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**La sclérose en plaques et l'évolution des  
traitements**

**Evaluation des connaissances des pharmaciens d'officine en  
Lorraine, et réalisation d'une fiche d'information**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 septembre 2009

Pour obtenir

Le Diplôme de Docteur en Pharmacie

par **Audrey VOMSCHEID**  
née le 17 février 1984 à Nancy (54)

**Membres du Jury**

Président : Mme Chantal FINANCE, Professeur

Juges : Mme Livia LANOTTE, Neurologue – Lorsep  
M. Pierre-Yves PERRIN, Pharmacien d'officine

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1  
FACULTE DE PHARMACIE

**DOYEN**

Chantal FINANCE

**Vice-Doyen**

Francine PAULUS

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Pierre LABRUDE

**Responsable de la Commission de la Recherche**

Jean-Claude BLOCK

**Directeur des Etudes**

Gérald CATAU

**Responsable de la Commission des Relations Internationales**

Janine SCHWARTZBROD

**Responsable de la Communication**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la Commission Hygiène Sécurité**

Laurent DIEZ

**Responsable de la filière Officine :**

Gérald CATAU

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du CEPH :**

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

**Doyen Honoraire :** Claude VIGNERON

**Professeur Emérite :** Gérard SIEST

**Professeurs Honoraires**

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

**Maîtres de Conférences Honoraires**

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France Pochon

Anne ROVEL

Maria Wellman-Rousseau

**Assistante Honoraire**

Marie-Catherine BERTHE

## ENSEIGNANTS

### PROFESSEURS

Gilles AULAGNER .....	Pharmacie clinique
Alain BAGREL .....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK .....	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON .....	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE .....	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL .....	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU .....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER .....	Microbiologie environnementale
Max HENRY .....	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU .....	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE .....	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR .....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD .....	Pharmacologie
Pierre LEROY .....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT .....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA .....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU .....	Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN .....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS .....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS .....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN .....	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON .....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON .....	Hématologie, Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT .....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS .....	Parasitologie
Mariette BEAUD .....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT .....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN .....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX .....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX .....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA .....	Physiologie
Gérald CATAU .....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN .....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT .....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB .....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON .....	Biochimie
Sébastien DADE .....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN .....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE .....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU .....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY .....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS .....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL .....	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE .....	Hématologie
Adel FAIZ .....	Biophysique-accoustique
Luc FERRARI .....	Toxicologie

Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER..... Sémiologie

#### **PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD..... Anglais

#### **ASSISTANT**

Annie PAVIS..... Bactériologie

#### **SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)**

Anne-Pascale PARRET..... Directeur  
 Jeannine GOLEC..... Responsable de la section Pharmacie-  
 Odontologie

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**De honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**De exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## **A NOTRE DIRECTEUR DE THESE**

**Docteur Livia LANOTTE**  
**Neurologue**  
**Réseau LORSEP**

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la direction de ce travail.*

*Nous avons apprécié votre disponibilité, votre rigueur intellectuelle et votre esprit critique. Ce travail a (malgré tout) été très intéressant à rédiger, et cela grâce à vos conseils.*

*Ainsi, nous vous adressons nos remerciements les plus vifs et les plus sincères.*

## **A NOTRE PRESIDENT DE THESE**

**Madame le Professeur Chantal FINANCE**  
**Professeur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nancy**  
**Laboratoire de Virologie, Immunologie**

*Vous nous avez fait le très grand honneur de Présider cette thèse.*

*Nous vous remercions de l'enseignement dont nous avons eu le privilège de bénéficier.*

*Que vous trouviez dans ce travail le témoignage de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.*

## **A NOTRE JUGE**

**Monsieur Pierre-Yves PERRIN**  
**Pharmacien d'officine à Verdun (55)**

*Vous nous avez accueilli dans votre officine et vous avez guidé nos premiers pas. Vous avez suivi la réalisation de ce travail et vous avez su nous donner de précieux conseils.*

*Nous sommes très heureux de pouvoir vous compter parmi nos juges.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.*

### **A mes parents et ma sœur, Isabelle, Denis, Delphine et Kévin**

Je vous remercie de m'avoir supportée, soutenue, aidée et encouragée durant toutes ces années d'études.

Merci de m'avoir réconfortée dans les moments difficiles de cette maladie.

### **A Julien**

Merci d'avoir toujours cru en moi et toujours soutenue (et supportée...) durant toutes ces années d'études. Merci pour tout ton amour.

### **A mes grands parents Mémère, Pépère, Mamie**

Qui ont suivi avec intérêt chacune de mes années d'études.

### **A ceux qui sont partis trop tôt Papi, Yannick, Yvon**

J'aurais aimé vous voir à ma soutenance.

### **A tout le personnel de la Pharmacie Saint-Paul**

Merci de m'avoir accueillie parmi vous, d'avoir pris le temps de me former, vous m'avez beaucoup appris.

Merci de m'avoir ouvert l'esprit aux huiles essentielles, à l'anti-gymnastique...

Merci pour votre patience, votre gentillesse et pour les bons moments passés en votre compagnie.

### **Merci à mes amies Alice, Laura, Maud et Hélène**

Vous m'avez accompagnée, puis vous avez suivi mon parcours depuis la maternelle ou le lycée, merci pour votre amitié sincère.

### **A Lucie, Camille et le groupe 4**

Pour toutes ces années d'amitié, de complicité et de fous rires au premier rang...

### **A Monsieur Becker et à la CERP**

Merci d'avoir accepté de diffuser mes questionnaires dans toute la Lorraine.

### **Au réseau LORSEP**

Merci d'avoir contribué à la réalisation de ma fiche d'information et d'avoir financé son émission.

Si la justice du monde a ses défaillances, celle de  
Dieu ne fait qu'attendre son heure.

# **Table des matières**

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

## CHAPITRE I

<b>1</b>	<b>DEFINITION.....</b>	<b>2</b>
1.1	LA SCLEROSE EN PLAQUES.....	2
1.2	UNE POUSSEE DE SCLEROSE EN PLAQUES.....	4
<b>2</b>	<b>ETIOLOGIE.....</b>	<b>4</b>
2.1	ROLE DES FACTEURS EXOGENES.....	5
2.1.1	<i>Données épidémiologiques.....</i>	5
2.1.2	<i>Rôle des virus.....</i>	10
2.1.3	<i>Le stress dans le déclenchement ou l'aggravation de la maladie.....</i>	11
2.1.4	<i>Les traumatismes physiques dans le déclenchement des poussées.....</i>	11
2.1.5	<i>Professions à risques de développer une SEP.....</i>	12
2.2	ROLE DES FACTEURS ENDOGENES.....	12
2.2.1	<i>Données épidémiologiques.....</i>	12
2.2.2	<i>Les femmes.....</i>	13
2.2.3	<i>Susceptibilité génétique.....</i>	13
<b>3</b>	<b>ANATOMOPATHOLOGIE.....</b>	<b>15</b>
3.1	RAPPEL SUR LE SYSTEME NERVEUX.....	15
3.1.1	<i>Organisation générale du système nerveux.....</i>	15
3.1.2	<i>Vue plus détaillée du système nerveux central.....</i>	16
3.2	RAPPEL SUR LE NEURONE ET LA GAINE DE MYELINE.....	17
3.2.1	<i>Le neurone.....</i>	17
3.2.2	<i>La gaine de myéline.....</i>	17
3.3	EXAMEN MACROSCOPIQUE DES PLAQUES.....	18
3.4	EXAMEN MICROSCOPIQUE DES PLAQUES.....	19
<b>4</b>	<b>PHYSIOPATHOLOGIE.....</b>	<b>19</b>
4.1	INITIATION DE LA REPOSE AUTO-IMMUNE.....	20
4.2	DEVELOPPEMENT DE L' AUTO-IMMUNITE.....	21
4.3	RUPTURE DE LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE (BHE).....	21
4.4	MECANISME LESIONNEL.....	22
4.4.1	<i>Les lymphocytes T.....</i>	22
4.4.2	<i>Le TNF.....</i>	22
4.4.3	<i>Le NO.....</i>	23
4.4.4	<i>Une inflammation bénéfique.....</i>	23
4.4.5	<i>L'oedème.....</i>	23
4.5	CONSTITUTION DES PLAQUES.....	25
4.6	CONSEQUENCES DES LESIONS.....	25
4.7	AUTRE ANOMALIE.....	28
<b>5</b>	<b>DIAGNOSTIC.....</b>	<b>28</b>
5.1	CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	28
5.1.1	<i>La dissémination spatiale.....</i>	28
5.1.2	<i>La dissémination temporelle.....</i>	29
5.1.3	<i>Diagnostic différentiel.....</i>	29
5.2	PREMIER EXAMEN COMPLEMENTAIRE : L'IRM.....	30
5.2.1	<i>Place et limites de l'IRM.....</i>	30
5.2.2	<i>Aspects lésionnels en IRM.....</i>	31
5.2.3	<i>Intérêt pronostic de l'IRM.....</i>	34
5.3	AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	36
5.3.1	<i>Ponction lombaire.....</i>	36
5.3.2	<i>Potentiels évoqués.....</i>	37
<b>6</b>	<b>CLINIQUE.....</b>	<b>37</b>
6.1	LE DEBUT DE LA MALADIE.....	37
6.1.1	<i>Dans 85% des cas.....</i>	37

6.1.2	<i>Dans 15% des cas</i> .....	37
6.2	IDENTIFIER ET GERER UNE POUSSEE .....	38
6.2.1	<i>Rappel sur la poussée</i> .....	38
6.2.2	<i>Symptômes présentés au cours d'une poussée</i> .....	39
6.2.3	<i>Circonstances favorisant l'apparition des poussées</i> .....	39
6.3	LES DIFFERENTS SYMPTOMES CLINIQUES .....	40
6.3.1	<i>Troubles moteurs</i> .....	40
6.3.2	<i>Troubles sensitifs</i> .....	41
6.3.3	<i>Troubles visuels</i> .....	41
6.3.4	<i>Atteinte des nerfs crâniens</i> .....	41
6.3.5	<i>Troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements</i> .....	42
6.3.6	<i>Troubles intestinaux, urinaires et génito-sphinctériens</i> .....	42
6.3.7	<i>Troubles cognitifs</i> .....	43
6.3.8	<i>La fatigue</i> .....	44
6.3.9	<i>La douleur</i> .....	45
6.4	LA CHALEUR .....	48
<b>7</b>	<b>EVOLUTION</b> .....	<b>48</b>
7.1	LES DIFFERENTS MODES D'EVOLUTION DE LA SEP .....	48
7.1.1	<i>Forme récurrente rémittente</i> .....	49
7.1.2	<i>Forme secondairement progressive</i> .....	49
7.1.3	<i>Forme progressive primaire</i> .....	50
7.1.4	<i>Forme progressive rémittente</i> .....	50
7.2	FORMES RARES OU FRONTIERES .....	51
7.3	PREDIRE L'EVOLUTION DE LA MALADIE .....	51
7.4	ESPERANCE DE VIE.....	52
7.5	RYTHME ET EVOLUTION DES POUSSEES.....	52
<b>8</b>	<b>TRAITEMENTS</b> .....	<b>53</b>
8.1	TRAITEMENTS DES POUSSEES .....	53
8.1.1	<i>Principe</i> .....	53
8.1.2	<i>Propriétés pharmacologiques impliquées</i> .....	53
8.1.3	<i>Propriétés pharmacocinétiques</i> .....	54
8.1.4	<i>Effets bénéfiques</i> .....	54
8.1.5	<i>Effets indésirables</i> .....	54
8.1.6	<i>Contre-indications</i> .....	54
8.1.7	<i>Mises en garde</i> .....	55
8.1.8	<i>Mesures associées et précautions d'emploi</i> .....	55
8.1.9	<i>Interactions</i> .....	56
8.1.10	<i>Grossesse</i> .....	59
8.1.11	<i>Allaitement</i> .....	59
8.2	TRAITEMENTS DE FOND .....	59
8.2.1	<i>Les formes rémittentes</i> .....	59
8.2.2	<i>Les formes agressives</i> .....	67
8.3	TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES .....	89
8.3.1	<i>La spasticité</i> .....	89
8.3.2	<i>Les tremblements et mouvements anormaux</i> .....	90
8.3.3	<i>Les troubles urinaires</i> .....	91
8.3.4	<i>Les troubles ano-rectaux et du transit</i> .....	94
8.3.5	<i>La douleur</i> .....	96
8.3.6	<i>La fatigue</i> .....	98
8.3.7	<i>Les troubles sexuels</i> .....	104
8.3.8	<i>Les troubles anxio-dépressifs</i> .....	105
8.4	REEDUCATION .....	105
8.5	CONCLUSION .....	106
8.6	L'ACTUALITE .....	106
8.6.1	<i>La piste prometteuse de la remyélinisation</i> .....	106
8.6.2	<i>Quelques études parmi d'autres</i> .....	107
<b>9</b>	<b>SEP ET VIE QUOTIDIENNE</b> .....	<b>109</b>
9.1	VACCINATIONS ET SEP .....	109
9.1.1	<i>Vaccination contre l'hépatite B et SEP</i> .....	109

9.1.2	<i>Vaccinations et poussées de SEP</i> .....	111
9.1.3	<i>Conseil aux enfants de malades</i> .....	111
9.1.4	<i>Vaccinations chez les malades atteints de SEP</i> .....	111
9.2	LES SIGNES DE LA MALADIE AU QUOTIDIEN .....	112
9.2.1	<i>La fatigue</i> .....	112
9.2.2	<i>Les troubles de la mémoire</i> .....	112
9.2.3	<i>La dépression</i> .....	113
9.2.4	<i>La sexualité</i> .....	113
9.2.5	<i>Le handicap : une évolution obligatoire ?</i> .....	114
9.3	SEP ET PROJETS DE VIE .....	116
9.3.1	<i>Grossesse</i> .....	116
9.3.2	<i>Activités sportives</i> .....	119
9.3.3	<i>Attitude vis-à-vis du travail</i> .....	120
9.3.4	<i>Conduite automobile</i> .....	122
9.3.5	<i>Voyages</i> .....	122
9.4	CONCLUSION : CONSEILS PRATIQUES .....	124

## CHAPITRE II

<b>1</b>	<b>DEROULEMENT DE L'ENQUETE SUR LES CONNAISSANCES DU PHARMACIEN D'OFFICINE</b> .....	<b>125</b>
1.1	REALISATION DU QUESTIONNAIRE .....	125
1.1.1	<i>Deux ans de travail</i> .....	125
1.1.2	<i>Modes de diffusion</i> .....	126
1.1.3	<i>Bilan de la diffusion</i> .....	127
<b>2</b>	<b>RESULTATS BRUTS DE L'ENQUETE</b> .....	<b>128</b>
2.1	CONTEXTE .....	128
2.2	QUESTIONS GENERALES SUR LA MALADIE .....	129
2.3	QUESTIONS RELATIVES A L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE SEP .....	131
2.4	QUESTIONS CONCERNANT L'OBSERVANCE .....	132
<b>3</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>134</b>
3.1	CONTEXTE .....	134
3.1.1	<i>Officine de ville ou de campagne</i> .....	134
3.1.2	<i>Pharmacien titulaire ou assistant</i> .....	134
3.1.3	<i>Age</i> .....	134
3.2	QUESTIONS GENERALES SUR LA MALADIE .....	134
3.2.1	<i>Connaissances sur la SEP</i> .....	134
3.2.2	<i>Les pharmaciens veulent s'informer</i> .....	135
3.2.3	<i>Prévalence en Lorraine</i> .....	135
3.2.4	<i>Nombre de patients par officine</i> .....	137
3.3	QUESTIONS RELATIVES A L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE SEP .....	137
3.3.1	<i>Qu'est ce que l'éducation thérapeutique ?</i> .....	137
3.3.2	<i>L'éducation du patient en pratique</i> .....	138
3.3.3	<i>Conclusion</i> .....	139
3.4	LES PHARMACIENS PEUVENT-ILS REpondre AUX QUESTIONS DE LEURS PATIENTS CONCERNANT LEUR TRAITEMENT DE FOND ? .....	139
3.5	QUELQUES QUESTIONS A CHOIX MULTIPLES .....	140
3.5.1	<i>Remarque</i> .....	142
3.6	QUELQUES QUESTIONS.....	143
3.6.1	<i>Où se procurer des informations ?</i> .....	143
3.6.2	<i>Implication des pharmaciens dans le réseau ONCOLIM :</i> .....	147
3.7	LIVRET D'EDUCATION.....	148
3.8	QUESTIONS CONCERNANT L'OBSERVANCE DES PATIENTS .....	149
3.8.1	<i>Définition</i> .....	149
3.8.2	<i>Une bonne observance</i> .....	150
3.8.3	<i>Une mauvaise observance</i> .....	151
3.9	CONCLUSION .....	156

## CHAPITRE III

<b>1</b>	<b>INTERET DU PROJET.....</b>	<b>157</b>
1.1	UN MANQUE DE CONNAISSANCES DES PHARMACIENS .....	157
1.2	UNE PREVALENCE NON NEGLIGEABLE .....	157
<b>2</b>	<b>PREPARATION DE LA FICHE D'INFORMATION .....</b>	<b>158</b>
2.1	LA FORME.....	158
2.2	LE FOND.....	158
2.2.1	<i>Pour plus d'informations</i> .....	<i>158</i>
<b>3</b>	<b>FICHE D'INFORMATION.....</b>	<b>172</b>
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>173</b>

## ANNEXE

### BIBLIOGRAPHIE - WEBOGRAPHIE

## **Table des illustrations**

### **Figures**

Figure 1 : Organisation du système nerveux central .....	3
Figure 2 : Répartition selon l'âge et le sexe [32] .....	6
Figure 3 : Taux d'incidence standardisés [32] .....	7
Figure 4 : Prévalence standardisée pour 100.000 habitants [32] .....	7
Figure 5 : Pyramide des âges (femmes : couleur foncée) [32] .....	9
Figure 6 : Détail du système nerveux [57].....	16
Figure 7 : Le neurone et la gaine de myéline [57].....	18
Figure 8 : Une démyélinisation d'origine immunitaire [57] .....	24
Figure 9 : Physiopathologie : une atteinte de la gaine de myéline [57].....	27
Figure 10 : IRM dissémination spatiale [53].....	31
Figure 11 : IRM dissémination temporelle [53] .....	33
Figure 12 : Nouvelles techniques de la résonance magnétique nucléaire (RMN) [53] .....	35
Figure 13 : Une poussée [57] .....	39
Figure 14 : Symptômes et signes cliniques de la SEP [53].....	47
Figure 15 : forme récurrente-rémittente [57].....	49
Figure 16 : Forme secondairement progressive [57] .....	49
Figure 17 : Forme primaire progressive [57] .....	50
Figure 18 : Forme progressive rémittente [53] .....	50
Figure 20 : Nomenclature des anticorps monoclonaux selon leur proportion en origine humaine ou murine [13] .....	86
Figure 21 : Les anticorps monoclonaux : Alemtuzumab, Rituximab, Daclizumab [96] .....	87
Figure 22 : une prise en charge pluridisciplinaire de la SEP. [92] .....	106
Figure 23 : Localisation des officines interrogées.....	128
Figure 24 : Fonction des pharmaciens interrogés.....	128
Figure 25 : Eléments connus des pharmaciens.....	129
Figure 26 : Eléments sur lesquels les pharmaciens aimeraient être informés.....	130
Figure 27 : Estimation de la prévalence de la SEP en Lorraine par les pharmaciens.....	130
Figure 28 : Pourcentage de pharmaciens pouvant répondre à certaines questions des patients sur leur traitement de fond.....	131
Figure 29 : Quelques questions concernant l'information des pharmaciens.....	131
Figure 30 : Arguments des pharmaciens en faveur d'une bonne observance des patients.....	132
Figure 31 : Arguments des pharmaciens en faveur d'une mauvaise observance des patients.....	132
Figure 32 : Les pharmaciens et la lutte contre la mauvaise observance.....	133
Figure 33 : Raisons pour lesquelles les pharmaciens n'interviennent pas.....	133
Figure 34 : Les sources d'information que les pharmaciens jugent indispensables pour réactualiser leur connaissance. [85].....	144
Figure 35 : Fonctions de la presse pharmaceutique jugées indispensables par les pharmaciens. [85].....	144
Figure 36 : Les différents sites Internet utilisés par les pharmaciens (%). [85].....	145
Figure 37 : Les différentes requêtes réalisées sur Internet par les pharmaciens (%). [85].....	145
Figure 38 : Le premier frein à une participation plus accrue des pharmaciens d'officine aux réseaux de santé. [107] .....	146
Figure 39 : Frein majeur à l'observance thérapeutique (des traitements en général) (%) .....	152
Figure 40 : Les différentes causes de la non-observance [75] .....	152
Figure 41 : Répartition des réseaux de santé français spécialisés dans la SEP [5].....	162

### **Tableaux**

Tableau 1 : Résultats des enquêtes conduites au sein des Réseaux de Santé en Lorraine (n=2839) après 2000 [32] .....	8
Tableau 2 : Virus ayant été impliqués dans l'étiologie de la SEP [91] .....	11
Tableau 3 : Auto-antigènes possibles [70].....	20
Tableau 4 : Age des pharmaciens interrogés.....	129
Tableau 5 : Nombre de patients atteints de SEP dans les officines des pharmaciens interrogés .....	130
Tableau 6 : Degré de connaissances des pharmaciens d'officine concernant les différents aspects de la maladie. ....	157

## Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AMM : Autorisation de mise sur le Marché

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CD4 : Cluster de Différenciation 4

CERP : Coopération d'Exploitation et de Répartition Pharmaceutiques

*CIS* : Syndrome Cliniquement Isolé

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

CPA : Cellules Présentant l'Antigène

DCI : Dénomination Commune Internationale

ECG : Electrocardiogramme

EDSS : Expanded Disability Status Scale

ELA : Association Européenne contre les Leucodystrophies

EMA : European Medical Agency

FDA : Food and Drug Administration

GIC : Grand Invalide Civil

GMS : Grands Magasins Spécialisés

HAS : Haute Autorité de Santé

HCG : Gonadotrophine Chorionique Humaine

HLA : Human Leucocyte Antigens

HTLV : Human T-lymphotropic virus

IFN : Interféron

IFSI : Institut de Formation en Soins Infirmiers

Ig : Immunoglobulines

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intra Veineux

LB : Lymphocytes B

LEMP : Leuco Encéphalite Multifocale Progressive

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LORSEP : Association lorraine pour la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques

LT : Lymphocytes T

MAG : Myeline Associated Glycoprotéine  
MBP : Myelin Basic Protein  
MDPH : Maisons Départementales des Personnes Handicapées  
MOG : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein  
MSRV : Multiple Sclerosis-associated Retrovirus  
NAA : N-acétyl-aspartate  
NO : Monoxyde d'azote  
NORB : Névrite Optique Rétrobulbaire  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
ONCOLIM : Réseau régional de cancérologie du Limousin  
PE : Potentiel Evoqué  
PBM : Protéine Basique de la Myéline  
PEA : Potentiel Evoqué Auditif  
PEM : Potentiel Evoqué Moteur  
PES : Potentiel Evoqué Somesthésique  
PEV : potentiel Evoqué Visuel  
PF : Paramètres Fonctionnels  
PP : Progressive Primaire  
PR : progressive Rémittente  
PRIMS : Pregnancy Relaps In Multiple Sclerosis  
QCM : Questionnaire à Choix Multiples  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire  
RR : Récurrente-Rémittente  
SEP : sclérose en plaques  
SMR : Service Médical Rendu  
SNC : système nerveux central  
SP : Secondairement Progressive  
TCR : Récepteur des lymphocytes T  
TNF : Tumor Necrosis Factor  
UPSO : Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine  
USA : United States of America

# **Introduction**

## ***Introduction***

L'objectif de cette thèse est d'élaborer une fiche pratique sur la sclérose en plaques et ses traitements, destinée aux pharmaciens d'officine. Il nous a semblé logique d'évaluer la connaissance des pharmaciens sur le sujet afin de réaliser la fiche pratique de manière utile en fonction de leurs connaissances. Nous avons donc effectué une enquête auprès des pharmaciens d'officine de Lorraine après avoir élaboré un questionnaire.

Les connaissances actuelles sur la sclérose en plaques sont encore loin d'être complètes, mais de très nombreux progrès en terme de compréhension de la maladie et de traitements ont été faits ces dernières années. Nous avons donc voulu en faire bénéficier les professionnels de santé proches des patients : les pharmaciens.

Nous allons donc essayer de décrire cette maladie, ses traitements, puis élaborer un questionnaire et exploiter ses résultats, pour enfin réaliser une fiche pratique.

# **Chapitre I**

## La sclérose en plaques

# 1 Définition

## 1.1 La sclérose en plaques

« Sclérose » car cette maladie entraîne une dégénérescence des tissus dans les régions atteintes du cerveau et de la moelle épinière.

« En plaques » car elle s'attaque au cerveau et à la moelle épinière en plusieurs endroits.

La sclérose en plaques (SEP) est donc une maladie du système nerveux central (SNC). Le cerveau est composé de diverses régions dans lesquelles s'élaborent des fonctions motrices, sensitives, sensorielles, neuropsychologiques... transmises à tout le corps sous la forme d'un influx nerveux. Ce dernier est véhiculé par les fibres nerveuses de la substance blanche<sup>1</sup> du cerveau ou de la moelle épinière. Lorsque cet influx est interrompu, l'information élaborée par le cerveau n'est pas transmise et certains symptômes apparaissent (figure 1).

A l'échelle microscopique, le système nerveux central est composé de cellules qui véhiculent l'influx nerveux. Elles sont appelées « neurones » et comportent un prolongement nommé « axone ». Les axones, dans lesquels chemine l'influx nerveux, sont entourés d'une gaine protectrice appelée « myéline ». La myéline permet de transmettre très rapidement l'influx nerveux du cerveau au reste du corps.

Dans la SEP, la myéline est la cible du processus pathologique. Ce dernier se traduit par une réaction inflammatoire qui attaque la myéline dans le cerveau ou la moelle épinière, entraînant des difficultés de conduction de l'influx nerveux, expliquant les signes de la maladie. Il existe, parallèlement à l'attaque de la myéline, une souffrance précoce de l'axone. Le plus souvent l'inflammation disparaît et des mécanismes de réparation (la remyélinisation) permettent une restauration de la conduction nerveuse plus ou moins complète et donc une régression des symptômes.

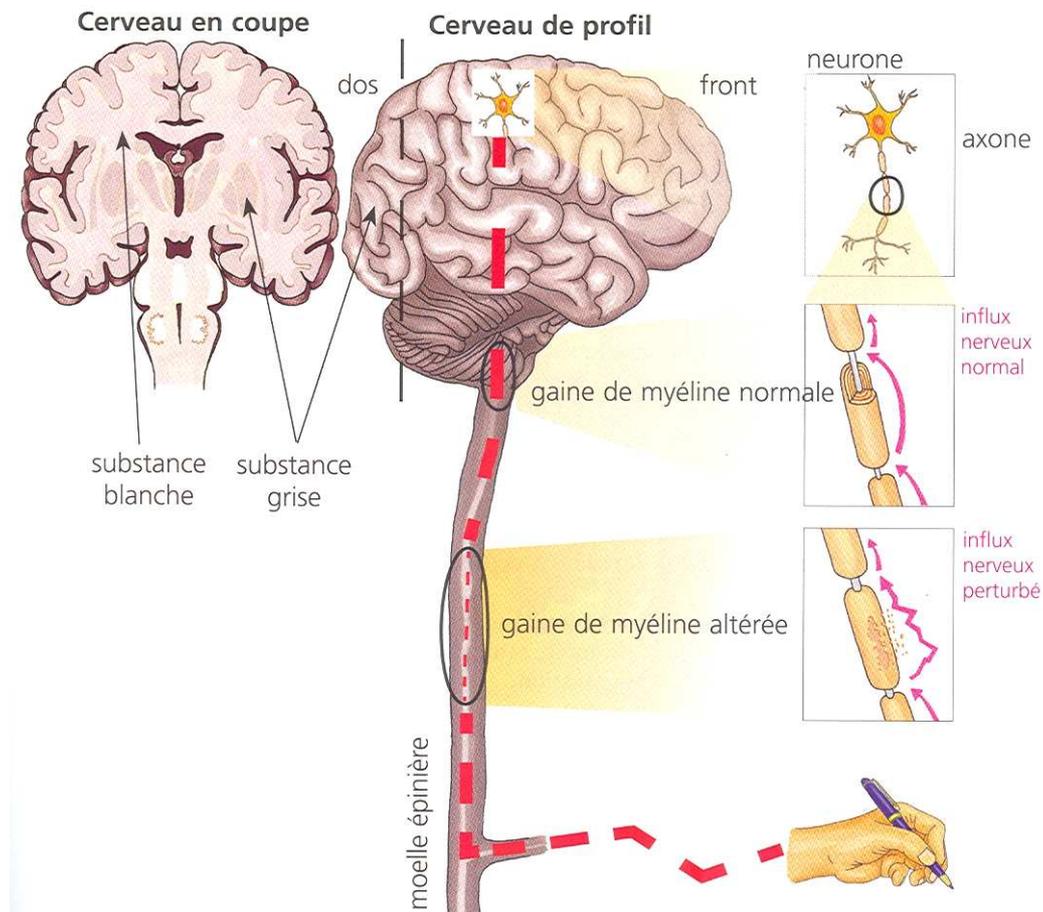
---

<sup>1</sup> La substance blanche contient les axones, prolongements des neurones. Ces prolongements particulièrement étirés et longs sont entourés d'une gaine de myéline et de cellules de nature non nerveuse participant à la structure du tissu interstitiel neuronal : la névroglie qui nourrit et protège les cellules nerveuses.

Malheureusement, dans les formes évoluées de SEP, ou lors d'attaques inflammatoires sévères, les mécanismes de remyélinisation sont dépassés et des troubles de conduction de l'influx nerveux irréversibles s'installent, s'accompagnant de signes neurologiques persistants.

La SEP est apparentée à une maladie auto-immune. Cela signifie que le système immunitaire, habituellement impliqué dans la lutte contre les bactéries ou les virus, s'emballe et se met à attaquer les propres organes de l'individu. Ainsi, dans la SEP, il attaque la myéline des neurones du système nerveux central. Les traitements de fond de la SEP utilisés aujourd'hui ont pour objectif de moduler la réaction du système immunitaire. [54]

**Figure 1 : Organisation du système nerveux central**



## **1.2 Une poussée de sclérose en plaques**

Une poussée se définit comme l'apparition de symptômes ou de signes neurologiques, ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques préexistants, durant plus de 24 heures et à distance d'un épisode fébrile. La SEP se révèle par une poussée dans environ 85% des cas. Elle est dite alors rémittente.

Habituellement, les signes de poussées s'installent en quelques heures ou quelques jours et persistent de quelques jours à six semaines. La régression des signes cliniques peut être totale (poussée sans séquelle) ou accompagnée de séquelles sans retour à l'état neurologique normal avec une gêne motrice, sensitive ou sensorielle (poussée avec séquelles).  
[54]

Pour différencier une poussée d'une autre, il faut qu'une durée d'au moins un mois sépare le début d'un épisode du début du suivant. Cette phase est dite : « inflammatoire ».  
[53]

## **2 Etiologie**

De nombreux progrès ont été accomplis dans la compréhension des mécanismes lésionnels de la SEP. Toutefois, la cause de la maladie reste inconnue. Il s'agit très probablement d'une maladie multifactorielle, c'est-à-dire qu'elle serait liée à la combinaison de plusieurs facteurs (génétiques, environnementaux...) présents simultanément. Aucun facteur pris isolément n'est à lui seul responsable de la maladie.

Les données scientifiques suggèrent en effet que la maladie est déterminée par des facteurs endogènes propres à l'individu, comme la génétique, mais également par des facteurs exogènes, dépendant de l'environnement.

La nature exacte des facteurs d'environnement influençant le déclenchement de la maladie reste mal connue. Les études portant sur le climat, l'alimentation, les modes de vie, n'ont, pour l'instant, pas permis d'identifier précisément des situations à risque de SEP. Des virus pourraient également être impliqués dans le déclenchement de la maladie. Ils

entraîneraient une altération du système immunitaire qui, au lieu de les attaquer, détruirait la myéline. Jusqu'à aujourd'hui, aucun virus n'a été retrouvé de façon systématique chez les malades. [54]

## **2.1 Rôle des facteurs exogènes**

### **2.1.1 Données épidémiologiques**

#### **2.1.1.1 Distribution géographique**

##### **2.1.1.1.1 Répartition mondiale**

La répartition de la SEP à travers le monde n'est pas uniforme. La prévalence<sup>2</sup> croît dans chaque hémisphère, de l'équateur vers les pôles. En 1980, Kurtzke identifie trois zones :

- Une zone de forte prévalence (dite aussi zone à haut risque), où les taux sont supérieurs à 30/100.000, se situant au-dessus de 40° de latitude Nord et de 30° de latitude Sud. Sa limite supérieure, si elle existe, est mal connue, faute de données précises sur les populations vivant au-delà de 65° de latitude. Dans cette zone, certaines régions du Nord de l'Ecosse ou de la Suède ont des taux de prévalence très élevés qui atteignent 200/100.000.

- des zones de moyenne prévalence (entre 5 et 30 pour 100.000) correspondent au Sud de l'Europe et au pourtour Méditerranéen, au Sud des Etats-unis et de l'Australie.

- Des zones de faible prévalence, plus au Sud (Asie, Afrique) inférieure à 5/100.000.

Mais les différences entre ces zones apparaissent moins nettes. Le développement de la médicalisation dans des pays de faible prévalence a permis de faire plus fréquemment un diagnostic de SEP où elle était classiquement absente (Tunisie ou Jordanie). Il existe aussi des disparités régionales, comme le montrent les études épidémiologiques en Sicile et en Sardaigne, montrant des chiffres supérieurs à ceux de la zone méditerranéenne. Ainsi, au sein

---

<sup>2</sup> Nombre de personnes atteintes d'une certaine maladie à un moment donné dans une population donnée.

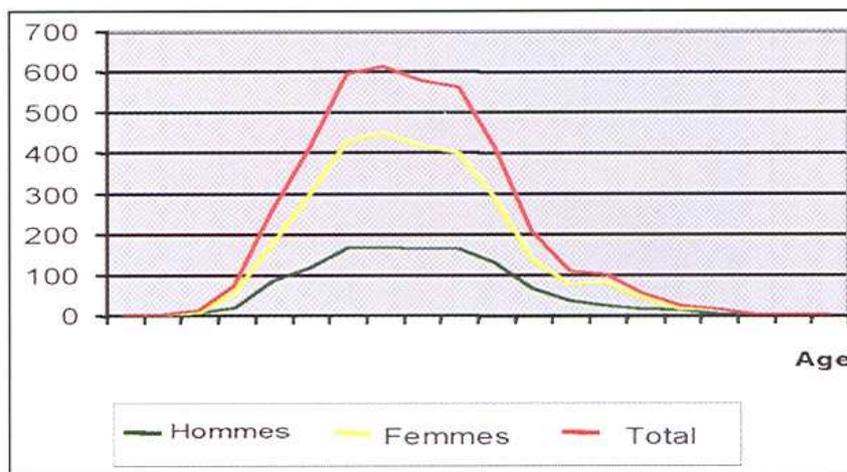
d'une zone donnée, la prévalence n'est pas toujours homogène : faible prévalence chez les Japonais vivant au Japon ou aux Etats-Unis, faible prévalence chez les gitans en Hongrie, prévalence différente selon l'origine de la population en Afrique du Sud ou en Israël. Cette hétérogénéité conduit à s'interroger sur le rôle respectif des facteurs ethniques et des facteurs environnementaux dans l'étiologie de la SEP. [32]

### 2.1.1.1.2 *En France*

#### 2.1.1.1.2.1 **Vers les années 2000**

Pour la SEP, on découvre un taux d'incidence<sup>3</sup> de 7,91 pour 100.000 personnes. La prédominance féminine (71% de femmes) concerne toutes les tranches d'âges, avec un pic entre 30 et 49 ans (figure 2). [32]

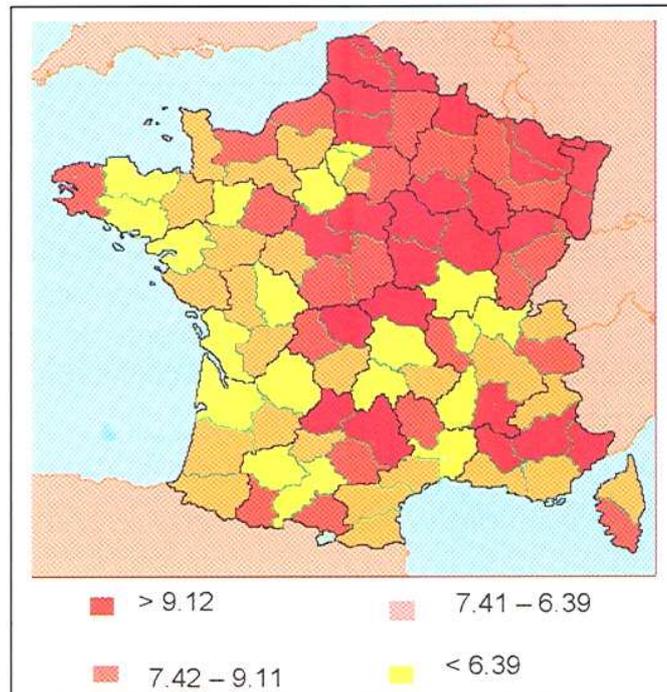
**Figure 2 : Répartition selon l'âge et le sexe [32]**



La répartition des taux est inégale en France, plus élevé dans le Nord-Est (13,9 en Alsace, 12,1 en Lorraine, 10,5 en Bourgogne, 10,3 en Nord Pas-De-Calais, 9,0 en Franche-Comté) et moindres dans le Sud-Ouest (figure 3). [32]

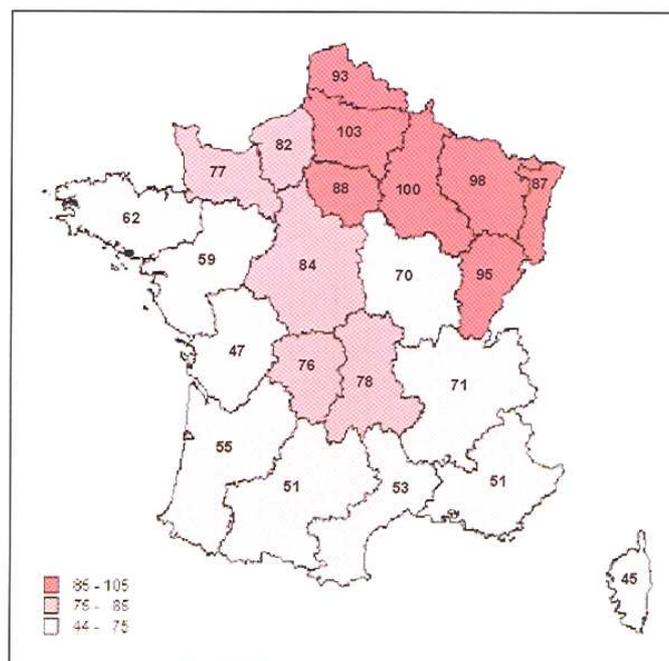
<sup>3</sup> Nombre de nouveaux cas annuels de la maladie.

**Figure 3 : Taux d'incidence standardisés [32]**



En 2003, la prévalence nationale de la SEP est estimée à 65,5/100.000 habitants dont 96,3 pour 100.000 femmes et 41,9 pour 100.000 hommes, avec un gradient de Nord-Est vers le Sud-Ouest (figure 4). [32]

**Figure 4 : Prévalence standardisée pour 100.000 habitants [32]**



### 2.1.1.1.2.2 Les enquêtes conduites au sein des Réseaux de Santé régionaux après 2000

Plusieurs Réseaux de Santé régionaux destinés à la prise en charge des personnes atteintes de SEP, progressivement mis en place à partir de 2001, permettent une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la SEP. Les résultats de la Lorraine sont résumés dans ce tableau (tableau 1) :

**Tableau 1 : Résultats des enquêtes conduites au sein des Réseaux de Santé en Lorraine (n=2839) après 2000 [32]**

#### *Sexe*

Hommes	27,50%
Femmes	72,50%
Sex ratio	2,64

#### *Forme évolutive*

Rémittente	60,80%
Progressive secondaire	27,70%
Progressive primaire	11,60%

#### *Age de début*

< 14 ans	1,10%
15-24	21,80%
25-34	37,30%
35-44	25,20%
45-54	11,60%
> 55	3%

#### *Incidence annualisée*

5,6/100 000 hab. (1998-2002)
------------------------------

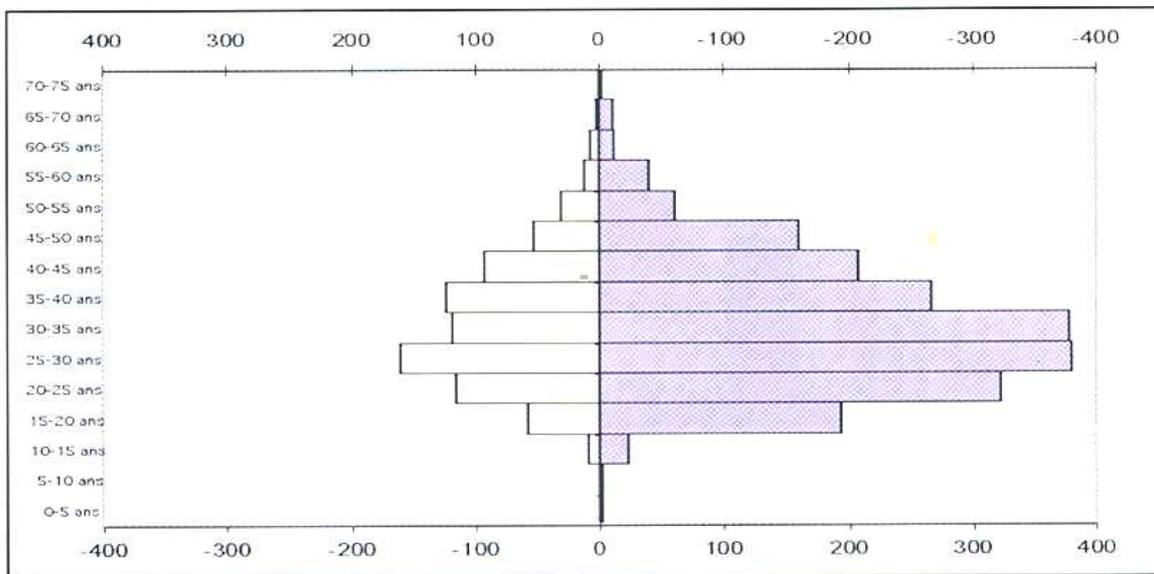
#### *Prévalence*

108,6/100 000 hab.
--------------------

### 2.1.1.1.2.3 Détail de l'étude menée en Lorraine (Debouverie : communication personnelle)

En Mai 2005, une base de 2.839 patients montre la répartition des patients suivante : sex-ratio femme/homme 2,64 ; 60,8% de formes rémittentes ; 27,7% de formes secondairement progressives ; 11,6% de formes primaires progressives. La pyramide des âges apparaît sur la figure suivante (figure 5) [32] :

Figure 5 : Pyramide des âges (femmes : couleur foncée) [32]



### 2.1.1.2 Migration de population

Les études sur les migrations de population entre des pays de prévalence différentes montrent que les adolescents migrant avant l'âge de 15 ans acquièrent la prévalence du pays d'accueil contrairement aux migrants adultes qui conservent la prévalence du pays d'origine. [70]

Ainsi, l'hérédité n'explique pas tout. Des facteurs extérieurs, d'environnement, interviennent dans le déclenchement de la maladie. Leur intervention a été suggérée par l'observation des populations migrantes. Ces observations montrent que les facteurs environnementaux jouent un rôle essentiel avant l'adolescence.

Les facteurs suspectés sont nombreux :

- géographiques, liés au climat, à l'ensoleillement ou à la teneur de l'eau et du sol en métaux lourds ;
- professionnels, liés à la culture de l'avoine, à l'exploitation de troupeaux ovins et caprins, à l'industrie des métaux et des matériaux électriques, à l'exposition aux solvants organiques, au travail du cuir ;
- nutritionnels.

Aucun de ces facteurs, pris isolément, n'est à lui seul responsable de la maladie.

[54]

### **2.1.2 Rôle des virus**

Des lésions de démyélinisation peuvent survenir après une infection virale chez les animaux de laboratoire et lors d'encéphalites virales et post-virales chez l'homme. Il est par ailleurs connu que les patients porteurs de SEP ont des taux d'anticorps antiviraux plus élevés que les autres. [54]

Ainsi, la responsabilité ou le rôle de certains virus dans le déclenchement ou l'évolution de la SEP ont été envisagés sans que, pris isolément, ils soient la cause de la maladie (tableau 2). Le rôle des infections des voies aériennes supérieures a été particulièrement étudié. Ces infections pourraient représenter un facteur précipitant une première poussée. Le rôle des virus peut être direct ou indirect, par l'intermédiaire de la désorganisation du système immunitaire. [54]

Les infections virales, quelles qu'en soient les causes, pourraient en revanche être responsables du déclenchement des poussées par emballement du système immunitaire de façon non spécifique. [54]

**Tableau 2 : Virus ayant été impliqués dans l'étiologie de la SEP [91]**

Virus de la Rage	Année : 1946
Virus de la Rougeole (Paramyxoviridea)	1964
Virus de la Maladie de Carré (Paramyxoviridea)	1972
Virus Herpes simplex	1972
Virus parainfluenza 1	1972
Cytomégalovirus du chimpanzé	1979
Coronavirus	1979
Virus des Encéphalites transmises par les tiques	1982
HTLV1	1985
MSRV (Rétrovirus)	1995
Herpes virus humain 6	1995

### **2.1.3 Le stress dans le déclenchement ou l'aggravation de la maladie**

L'influence du stress a été évoquée depuis longtemps et les patients rapportent souvent l'existence d'un stress déclenchant la première poussée. Ce lien entre stress psychologique et déclenchement d'une poussée paraît aujourd'hui possible, mais probablement très limité. Aucune étude prospective n'a établi cette relation de manière indiscutable. [54]

### **2.1.4 Les traumatismes physiques dans le déclenchement des poussées**

Comme pour le stress, la relation entre traumatismes physiques (crâniens, par exemple) et SEP a été évoqué depuis longtemps comme pouvant déclencher des poussées, voire la maladie. Les avis sur ce sujet ont été contrastés. Dans l'état actuel des connaissances, l'implication d'un traumatisme dans le déclenchement de la maladie paraît exclue. [54]

## **2.1.5 Professions à risques de développer une SEP**

La responsabilité de facteurs liés à l'environnement est certaine. Toutefois, aucune profession n'est susceptible de déclencher la maladie. La SEP n'est pas reconnue comme une maladie professionnelle. [54]

## **2.2 Rôle des facteurs endogènes**

### **2.2.1 Données épidémiologiques**

Contrairement à certaines maladies, telles que l'hémophilie ou des maladies musculaires, la SEP n'est pas héréditaire, mais il existe ce que l'on appelle un terrain de susceptibilité à la maladie. [53]

#### **2.2.1.1 Sex ratio**

L'affection touche deux fois plus souvent la femme que l'homme. [53]

#### **2.2.1.2 Apparenté de premier degré**

Le risque pour un apparenté à un malade (enfant ou frère et soeur) de développer la maladie est de l'ordre de 3 à 5% alors que le risque de développer une SEP dans la population générale n'est que de 1‰ (soit 30 à 50 fois plus de risque).[69]

#### **2.2.1.3 Jumeaux**

Les études de jumeaux confirment ces données familiales. En effet, le risque pour un jumeau vrai (jumeaux homozygotes), qui possèdent donc le même patrimoine génétique, de développer la même maladie, est de 20 à 40%. Par contre, pour de faux jumeaux (jumeaux hétérozygotes, donc génétiquement proches mais non identiques), ce risque est inférieur à 5%. [69]

## **2.2.2 Les femmes**

Dans sa forme rémittente, la maladie atteint deux fois plus la femme que l'homme. [54]

Les hormones sexuelles semblent jouer au sein du système nerveux central un rôle trophique<sup>4</sup>, immunomodulateur, voire de neurotransmetteur (permettant la transmission des informations nerveuses). Ainsi, les interactions entre le système immunitaire, les hormones sexuelles et le système nerveux central semblent certaines, mais aussi très complexes, et leurs mécanismes exacts restent, dans l'ensemble, mal compris. [54]

De plus, il semble que l'intensité de la réponse immunitaire soit plus marquée chez les femmes que chez les hommes, ce qui explique la plus grande fréquence des maladies auto-immunes dans le sexe féminin. [54]

## **2.2.3 Susceptibilité génétique**

### **2.2.3.1 Une maladie complexe**

Bien que les causes déclenchant le processus pathologique soient encore incomplètement élucidées, de nombreux arguments plaident en faveur d'un dysfonctionnement du système immunitaire favorisé par un contexte environnemental particulier (intervention d'un virus ou d'une bactérie) et qui surviendrait sur un terrain génétique prédisposant. La définition de cette susceptibilité génétique à la maladie occupe de nombreuses équipes de chercheurs dans le monde depuis de longues années. [69]

### **2.2.3.2 Existence d'une susceptibilité génétique**

Parmi les arguments en faveur d'une susceptibilité génétique à la maladie, on retrouve le fait qu'elle n'est pas distribuée uniformément dans le monde et que certaines populations sont plus touchées que d'autres. C'est ainsi que la SEP est plus fréquente dans l'hémisphère Nord avec une décroissance de son incidence selon un gradient Nord/Sud.

---

<sup>4</sup> Rôle nourricier, favorisant la croissance.

Autre élément troublant, certaines ethnies sont protégées de la maladie alors même qu'elles vivent dans les régions de forte prévalence (gitans de Hongrie par exemple). Enfin, les Africains et les Orientaux sont rarement atteints de SEP, renforçant l'hypothèse génétique.

L'autre argument majeur en faveur de l'existence d'une prédisposition génétique est l'observation de cas multiples dans une même famille. [69]

Cette prédisposition n'est pas liée à une transmission génétique de la maladie, mais elle traduit une prédisposition génétique particulière à développer une réaction immunitaire à l'agent pathogène. [54]

### **2.2.3.3 Recherche du ou des gènes de susceptibilité**

Quoiqu'il en soit, la définition de cette susceptibilité génétique reste très difficile à circonscrire et ceci pour plusieurs raisons. [69]

➤ Tout d'abord, toutes les études de transmission dans les familles atteintes, montrent qu'il n'existe pas un seul gène prédisposant et que probablement plusieurs gènes à risque doivent être présents avec pour chacun, un poids relatif pour que la maladie se déclenche. [69]

➤ Deuxièmement, la SEP n'est pas une maladie homogène, certaines formes cliniques peuvent rester bénignes, tandis que d'autres peuvent être rapidement invalidantes, suggérant que chez ces deux types de patients, des gènes différents pourraient contrôler l'évolution clinique de la maladie. [69]

➤ Dernière explication à la complexité du problème, comme dit précédemment, une participation environnementale (agent infectieux) pourrait contribuer au déclenchement du processus et donc même en étant porteur des gènes prédisposants, un individu qui ne rencontrerait pas cet agent environnemental ne développerait pas la maladie. [69]

### 2.2.3.4 Données actuelles

A vrai dire une seule région génétique est clairement reconnue comme associée à la SEP. Il s'agit d'une région du chromosome 6 qui code des gènes qui interviennent dans le déclenchement de la réponse immunitaire : les gènes HLA<sup>5</sup>. Ces gènes sont très différents d'un individu à l'autre dans la population générale et constituent une sorte de carte d'identité biologique. Une prédisposition génétique s'exprime dans les populations caucasoïdes d'Europe par une association significative avec un haplotype<sup>6</sup> HLA DR2- HLA DQW1.

En effet, 50% des patients atteints de SEP possèdent cet haplotype. Mais en être porteur ne signifie pas être malade, puisque 25% des sujets sains l'ont également et ne développeront pas de SEP. Il ne s'agit donc là que d'un facteur de susceptibilité qui confère aux individus porteurs, un risque multiplié par 3 de développer la maladie. [69]

## 3 Anatomopathologie

Les plaques, qui ont donné leur nom à la maladie, sont des lésions focales de démyélinisation du SNC, souvent associées à une réaction gliale intense. Il coexiste ainsi des lésions d'âge et d'évolution différentes dans le SNC. Les plaques de démyélinisation sont réparties au sein de toutes les zones myélinisées du SNC expliquant la diversité des signes cliniques. Elles peuvent évoluer vers la sclérose ou régresser avec une remyélinisation. [70]

### 3.1 Rappel sur le système nerveux

#### 3.1.1 Organisation générale du système nerveux

- système nerveux central : encéphale et moelle épinière
- système nerveux périphérique : nerfs moteurs et nerfs sensitifs

(figure 6). [57]

---

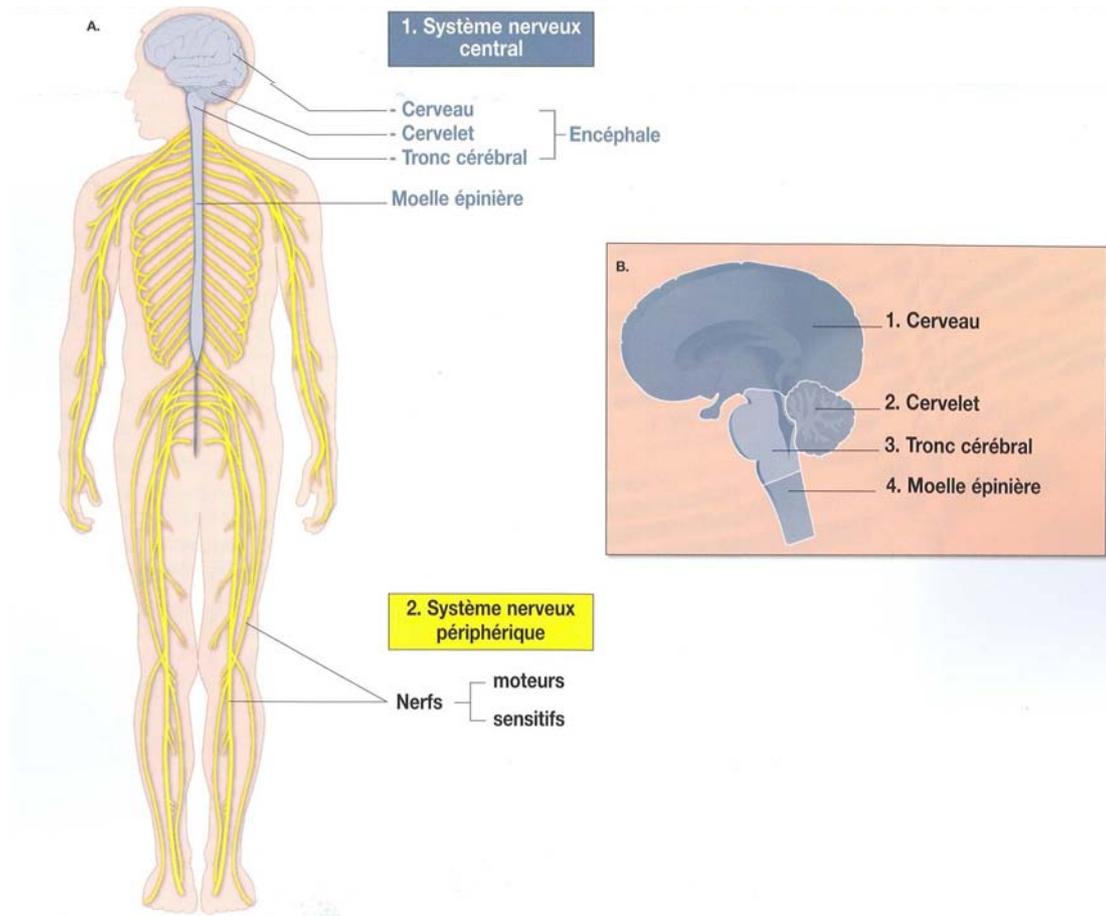
<sup>5</sup> Human Leucocyte Antigens : partie localisée du génome humain dont les gènes codent notamment les antigènes majeurs d'histocompatibilité qui interviennent dans le contrôle de la réponse immunitaire.

<sup>6</sup> Gènes situés sur un seul chromosome.

### 3.1.2 Vue plus détaillée du système nerveux central

- Cerveau
- Cervelet
- Tronc cérébral
- Départ de la moelle épinière (figure 6) [57]

Figure 6 : Détail du système nerveux [57]



## **3.2 Rappel sur le neurone et la gaine de myéline**

### **3.2.1 Le neurone**

Le neurone est la cellule du système nerveux qui reçoit, traite et transmet l'information nerveuse. Il est composé :

- d'un corps cellulaire
- d'un axone
- de dendrites

L'axone est la partie du neurone qui véhicule l'influx nerveux. Il est entouré de myéline dans la substance blanche du système nerveux. [57]

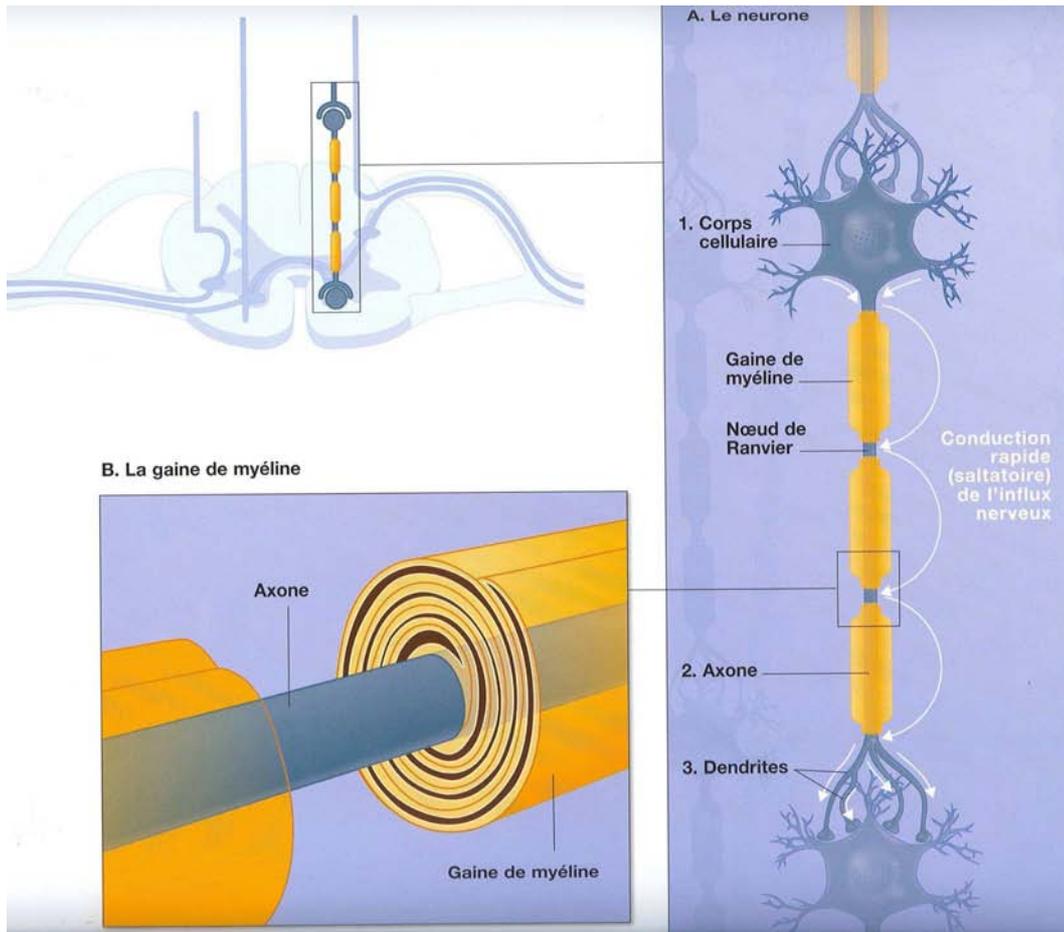
### **3.2.2 La gaine de myéline**

La myéline est une gaine blanchâtre composée de protéines et de lipides. Elle enveloppe les axones et forme la substance blanche du cerveau et de la moelle épinière.

Rôle physiologique de la gaine de myéline :

- la myéline permet une conduction rapide de l'influx nerveux, la « conduction saltatoire » (l'influx saute d'un nœud de Ranvier à un autre).
- Elle assure aussi une protection de l'axone (figure 7). [57]

Figure 7 : Le neurone et la gaine de myéline [57]



### 3.3 Examen macroscopique des plaques

L'examen macroscopique du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs optiques met en évidence des plaques de forme, de couleur et de taille qui peuvent être très différentes, bien limitées du reste du parenchyme et dont la localisation n'est pas systématisée. Ces plaques bien délimitées correspondent à des zones grisâtres ou translucides de quelques millimètres à plusieurs centimètres dans leur grand axe. Toutes les zones cérébrales peuvent être affectées mais certains territoires de prédilection doivent être connus : les aires périventriculaires, les nerfs optiques et le chiasma, la substance blanche hémisphérique, le corps calleux (substance blanche inter-hémisphérique), le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière. [70]

### 3.4 Examen microscopique des plaques

L'examen microscopique retrouve un aspect histologique différent en fonction de l'âge des lésions mais il existe toujours une atteinte sélective de la myéline associée à des degrés divers d'atteinte axonale

On distingue :

- Des plaques récentes ou actives, où le processus de démyélinisation est en cours. Elles sont caractérisées par des infiltrats périveinulaires de lymphocytes T activés, de macrophages phagocytant les débris myéliniques et de plasmocytes et par une gliose<sup>7</sup> réactionnelle, (réaction des astrocytes<sup>8</sup>) et un œdème témoignant de la rupture de la barrière hémato-encéphalique. Les axones sont relativement préservés (dissociation myélinaxonale). Cependant, comme le témoigne les examens d'imagerie, les lésions axonales sont décrites dès le début de la maladie. [70]

- Des plaques chroniques ou non actives, où le processus de démyélinisation est terminé caractérisé par la perte des oligodendrocytes myélinoformateurs, une gliose cicatricielle, fibrillaire et une perte axonale. [70]

## 4 Physiopathologie

L'existence d'une association de la SEP aux gènes du complexe majeur d'histocompatibilité HLA-DR 2 suggère l'origine auto-immune de cette affection. Cette hypothèse est étayée par la mise en évidence d'une réaction inflammatoire anormale au sein des lésions, du rôle des lymphocytes B (LB) et T (LT) et des cellules de la lignée macrophagique. [1]

---

<sup>7</sup> Multiplication de la glie, qui est le tissu de soutien du système nerveux central.

<sup>8</sup> Cellules appartenant à la macroglie (qui est composée de deux variétés de neurones : les astrocytes et les oligodendrocytes).

## 4.1 Initiation de la réponse auto-immune

L'hypothèse annoncée est l'intervention d'un agent environnemental, soit du fait d'un agent spécifique, soit du fait d'agents multiples. Par ailleurs, les mécanismes de mimétisme moléculaire expliquent probablement le développement de la réponse immunitaire faite sur un terrain génétique prédisposé. [11]

Une partie des lymphocytes activés des lésions inflammatoires reconnaissent des antigènes de la myéline comme la MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein), ou la MBP (Myelin Basic Protein). [70]

De nombreux antigènes myéliniques ont été étudiés (tableau 3) ; il en résulte une hétérogénéité interindividuelle importante dans la SEP et aucune de ces études n'a pu trancher formellement en faveur d'un antigène spécifique responsable de la maladie. [12]

**Tableau 3 : Auto-antigènes possibles [70]**

Protéine Basique de la Myéline
Protéine rotéolipidique
MOG <sup>9</sup>
MAG <sup>10</sup>
Cyclic nucléotide 3' phosphodiesterase
Cristalline alpha bêta
Transaldolase
Heat shock proteine 70
Galactocérébroside

Il a été montré que les LT anti-MBP peuvent être stimulés par des peptides provenant d'agents exogènes, partageant quelques acides aminés avec la MBP. Ces LT peuvent également être stimulés par d'autres peptides sans séquence commune, du fait de propriétés de plasticité du complexe moléculaire. Ce mimétisme moléculaire peut expliquer des réactions croisées des LT mais aussi des LB avec des antigènes microbiens. D'autres

<sup>9</sup> Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein

<sup>10</sup> Myeline Associated Glycoprotéine

protéines microbiennes peuvent contribuer à l'activation des LT, si elles sont des superantigènes<sup>11</sup> capables d'activer tous les LT. L'activation des LT par l'un de ces mécanismes ne nécessite pas que l'agent infectieux ait infecté le SNC, ni qu'il persiste dans l'organisme. [11]

## **4.2 Développement de l'auto-immunité**

Les mécanismes de « *spreading* » antigéniques<sup>12</sup> peuvent contribuer au développement de la réponse immunitaire vers d'autres auto-antigènes, contribuant à son extension. La dégradation des tissus par le processus pathologique peut, en outre, faire apparaître des auto-antigènes jusqu'ici peu accessibles au système immunitaire ou des néo-antigènes qui vont induire la formation de nouveaux LT auto-réactifs. Des infections intercurrentes peuvent favoriser de nouvelles poussées de la maladie. Le mécanisme peut être la réactivation de LT auto-réactifs quiescents par des produits microbiens. [35]

## **4.3 Rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE)<sup>13</sup>**

Des études ont montré que l'immunité cellulaire, mais aussi l'immunité humorale sont impliquées dans cette maladie [1]. L'immunité cellulaire a été particulièrement étudiée car les lésions sont caractérisées par des infiltrats périvasculaires comprenant principalement des LT avec une augmentation de l'expression du CMH<sup>14</sup> de classe II et la synthèse de cytokines proinflammatoires de type Th1. [12]

Ces LT autoréactifs reconnaissent *via* leur récepteur (TCR) l'antigène myélinique présenté par la molécule CMH de classe II exprimée à la surface de CPA<sup>15</sup>. Les LT autoréactifs expriment alors à leur surface des molécules d'adhésion, et rentrent en contact

---

<sup>11</sup> Antigène qui peut déclencher des réactions immunitaires diverses sans en être spécifique.

<sup>12</sup> Apparition de nouveaux épitopes au cours de l'évolution de la maladie, source de nouveaux anticorps

<sup>13</sup> Barrière vasculaire qui sépare le compartiment sanguin du système nerveux central. Normalement imperméable aux lymphocytes.

<sup>14</sup> Complexe Majeur d'Histocompatibilité : région du génome dont les gènes codent pour les molécules d'histocompatibilité qui ont pour fonction de présenter les antigènes aux lymphocytes, lesquels doivent ensuite différencier les antigènes de l'organisme (soi) des antigènes étrangers (non-soi) et les éliminer.

<sup>15</sup> Cellules Présentant l'Antigène comme les macrophages dans le sang périphérique ou les cellules microgliales dans le SNC

avec les cellules endothéliales<sup>16</sup> constituant la BHE et exprimant à leur surface des ligands. Les lymphocytes migrent ensuite entre les cellules endothéliales et pénètrent dans le SNC où ils créent les lésions. [12]

## **4.4 Mécanisme lésionnel**

On ne connaît pas avec précision les mécanismes qui contribuent au développement des lésions myéliniques et axonales mais plusieurs mécanismes sont possibles pouvant impliquer l'immunité humorale ou cellulaire (figure 8). [25]

### **4.4.1 Les lymphocytes T**

Il existe des données récentes montrant que des LT sont capables d'induire une toxicité directe sur les oligodendrocytes. D'autres LT jouent probablement un rôle majeur mais indirect en stimulant les macrophages et la microglie<sup>17</sup> (figure 8). Les données pathologiques ont en effet montré que la démyélinisation était quantitativement corrélée au nombre de cellules monocytaires<sup>18</sup> présentes dans les lésions. Les cellules microgliales et les macrophages possèdent un récepteur pour le fragment Fc des Ig et un récepteur pour le complément. Les anticorps pourraient participer à la démyélinisation en permettant la fixation des cellules microgliales ou d'autres cellules mononuclées sur la membrane myélinique. Les anticorps pourraient jouer un rôle important dans la spécificité tissulaire de l'agression. [25]

### **4.4.2 Le TNF**

Les lymphocytes activés produisent différents facteurs solubles qui pourraient contribuer à la démyélinisation. Ces substances solubles peuvent être des cytokines, des protéases, des phospholipidases, des radicaux oxygénés, ou encore le monoxyde d'azote (NO). Parmi ces cytokines, le TNF<sup>19</sup> pourrait jouer un rôle important. Il est capable d'induire des lésions myéliniques et cellulaires sur des cultures d'oligodendrocytes *in vitro*. La forme membranaire du TNF peut induire une mort cellulaire par apoptose. Mais le rôle du TNF est

---

<sup>16</sup> Cellules qui composent la partie interne d'un vaisseau sanguin

<sup>17</sup> Substance réunissant les neurones et servant de tissu de soutien au système nerveux central

<sup>18</sup> Variété de globule blanc de grande dimension, destiné à devenir un macrophage dont le but est de capter et de digérer les éléments étrangers à l'organisme

<sup>19</sup> Tumor Necrosis Factor

probablement plus contrasté, comme l'on souligné les résultats négatifs des essais thérapeutiques dans la SEP avec les bloqueurs de TNF ou des anticorps anti-TNF. Des travaux ont également montré que le TNF pouvait contribuer à limiter la réaction inflammatoire. [29]

#### **4.4.3 Le NO**

Parmi les autres produits présents, le NO a été particulièrement étudié. Il peut induire expérimentalement des lésions myéliniques, mais *in vivo*, son rôle est certainement variable selon les phases de la maladie. En effet, il peut tantôt favoriser les lésions myéliniques, tantôt contribuer à la régulation de l'inflammation. On a en effet observé la présence d'acides aminés nitrosés au sein des lésions, témoin de l'action du NO sur les protéines. [6]

#### **4.4.4 Une inflammation bénéfique**

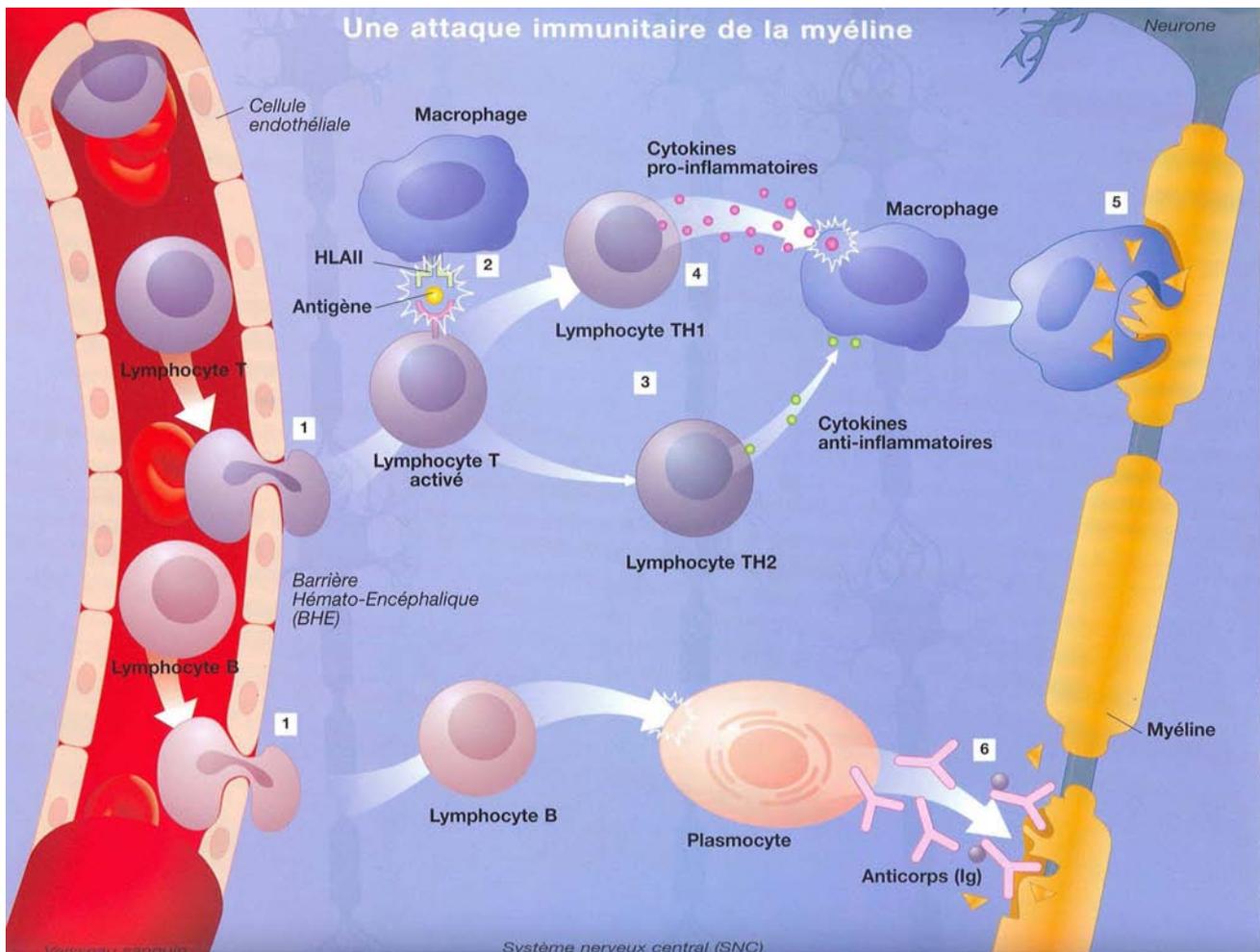
L'inflammation ne joue probablement pas qu'un rôle délétère dans l'évolution de la maladie. Il a été en effet montré que les cellules inflammatoires pouvaient produire des facteurs trophiques pouvant contribuer à la réparation lésionnelle. [28]

#### **4.4.5 L'oedème**

Les symptômes lors des poussées peuvent traduire l'existence de troubles de la conduction, favorisés par l'oedème myélinique, ou par l'effet direct des substances toxiques sur la transmission axonale, comme cela a été montré avec des cytokines et le NO. Cependant, la démyélinisation et même une atteinte axonale aiguë peuvent être très précoces dans la survenue des lésions et contribuer à la symptomatologie. Le retour de la conduction, par disparition de l'oedème ou des produits toxiques (effet des corticoïdes) contribue probablement à la récupération précoce des signes de la poussée dont le niveau des séquelles dépendra du degré d'atteinte axonale et myélinique définitive. [28]

Les lésions axonales pourraient être les conséquences directes de l'inflammation, soit par une réaction dirigée directement contre elle, et qui n'a pas été démontrée, soit par conséquence indirecte de la présence des substances toxiques à son contact. [28]

Figure 8 : Une démyélinisation d'origine immunitaire [57]



- 1- passage anormal des lymphocytes à travers la barrière hémato-encéphalique
- 2- expression excessive de certains antigènes du soi (antigènes d'histocompatibilité HLAII) impliqués dans l'activation des lymphocytes T.
- 3- déséquilibre fonctionnel entre les différentes catégories de lymphocytes T, au profit des lymphocytes TH1, sécrétant des cytokines pro-inflammatoires, et aux dépens des lymphocytes TH2, sécrétant des cytokines anti-inflammatoires.

4- Des foyers inflammatoires sont mis en évidence dans le système nerveux central des patients atteints. Ces foyers sont formés de différentes catégories de cellules immunitaires actives contre la myéline :

- des lymphocytes T produisent des cytokines qui activent les macrophages,
- les macrophages ainsi activés attaquent la myéline

5- les lymphocytes B activés deviennent des plasmocytes qui sécrètent des anticorps spécifiques (Ig) attaquant la myéline. On peut ainsi mettre en évidence la production locale de ces anticorps, dans le liquide céphalorachidien (LCR) des patients atteints.

La SEP est donc considérée comme une maladie auto-immune en raison de tous ces phénomènes dirigés contre la myéline. [57]

#### **4.5 Constitution des plaques**

Les plaques sont constituées d'infiltrats de cellules inflammatoires, principalement des LT, mais aussi des macrophages et dans certains cas des LB. Des fractions du complément sont parfois détectables. La réaction inflammatoire locale est médiée par la production de cytokines proinflammatoires de type Th1, alors que les cytokines régulatrices de type Th2 accompagnent plutôt les phases de rémission de la maladie. Les lésions myéliniques induisent un relargage local de peptides myéliniques variés, induisant une cascade de réactions autoimmunes appelée « épitope spreading ». [12]

#### **4.6 Conséquences des lésions**

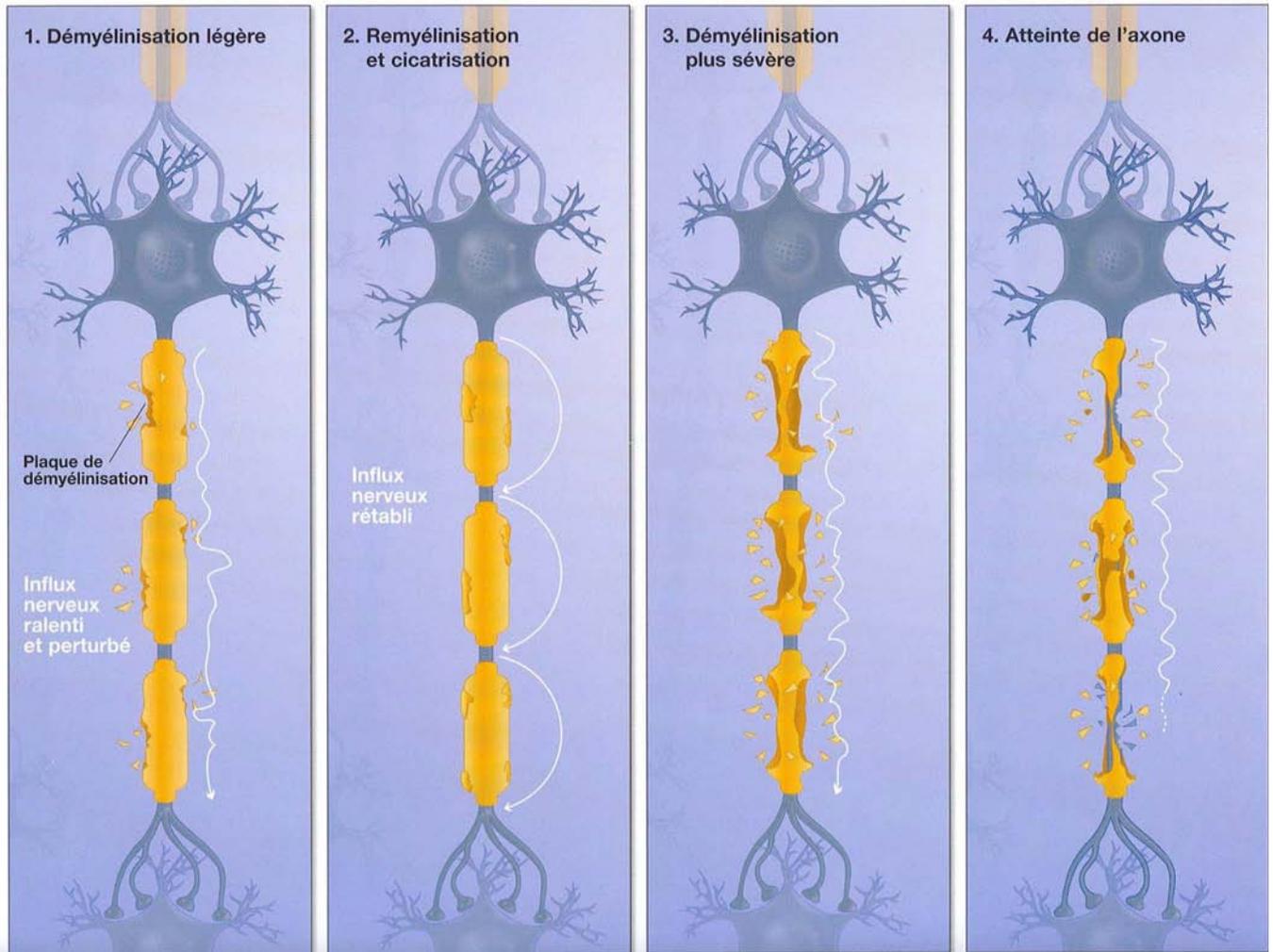
La destruction segmentaire de la myéline a pour conséquences :

- la diminution de la résistance électrique membranaire,
- des difficultés de transmission de l'influx nerveux d'un segment de myéline rétréci vers un segment normal,
- la mise en contact de segments axonaux nus les uns avec les autres.

Après une démyélinisation, la conduction au niveau des segments nus devient continue (figure 9). Il se crée par conséquent une répartition anormale des canaux ioniques (responsables de la dépolarisation) autour de la membrane axonale, une consommation augmentée d'énergie et une plus grande sensibilité de la conduction aux variations thermiques. [53]

Le passage de la conduction continue du segment nu vers le segment normal entraîne des distorsions dans la transmission du message (figure 9). Le contact qui s'établit entre différents axones nus explique la possibilité de phénomènes productifs tels que les symptômes sensitifs. [53]

Figure 9 : Physiopathologie : une atteinte de la gaine de myéline [57]



1- Dans un premier temps, l'atteinte de la gaine de myéline est généralement légère. La conduction de l'influx nerveux est ralentie et perturbée.

2- Une remyélinisation plus ou moins complète est possible, s'accompagnant d'une cicatrisation. Elle explique la récupération clinique après une poussée (handicap réversible).

3- La démyélinisation peut s'aggraver. La conduction de l'influx nerveux est très ralentie et perturbée.

4- Au fil du temps, il peut se produire une atteinte et une destruction de l'axone lui-même, expliquant les séquelles après les poussées (handicap irréversible).

[57]

## **4.7 Autre anomalie**

Notons une autre anomalie, qui constitue un argument diagnostique : la synthèse locale, dans le liquide céphalorachidien, d'anticorps, et leur répartition en bandes oligoclonales<sup>20</sup> à l'électrophorèse ou mieux, en iso-électrofocalisation<sup>21</sup>. Cette répartition traduit une hyperactivité des cellules productrices d'anticorps, les plasmocytes. Ce profil de répartition des immunoglobulines semble stable au fil des ans et caractéristique de chaque patient. La répartition oligoclonale est aussi trouvée dans les plaques cérébrales, mais avec un profil différent d'une plaque à l'autre. [53]

## **5 Diagnostic**

Le diagnostic de SEP repose sur un ensemble d'arguments dont aucun, pris individuellement, n'est spécifique à lui seul. Il est fondé sur la mise en évidence d'une dissémination de lésions dans l'espace et dans le temps, sur la présence d'arguments (cliniques, IRM, LCR) en faveur du caractère inflammatoire démyélinisant de la maladie et enfin sur l'absence d'autre diagnostic, l'âge est également un élément important qui oriente le neurologue. Les critères diagnostiques retenus par consensus sont ceux de McDonald et de Barkhof. [34]

### **5.1 Critères diagnostiques**

#### **5.1.1 La dissémination spatiale**

La dissémination spatiale est l'existence de foyers lésionnels différents. [53]

L'IRM permet facilement de montrer l'existence de lésions multiples. Les critères actuellement retenus (Barkhof) sont la présence d'au moins trois des quatre critères suivants :

- 1- au moins neuf lésions encéphaliques ou une prise de contraste après injection de gadolinium<sup>22</sup> ;
- 2- une lésion sous-tentorielle ;
- 3- une lésion juxtacorticale ;

---

<sup>20</sup> Aspect de répartition des anticorps correspondant à une distribution prédominante à quelques clones.

<sup>21</sup> Technique permettant de mettre en évidence une synthèse d'anticorps dans le liquide céphalorachidien.

<sup>22</sup> L'injection de gadolinium permet de mettre en évidence des prises de contraste au sein de lésions récentes du fait de l'existence d'une rupture de la Barrière Hémato Encéphalique.

4- au moins trois lésions périventriculaires supérieures à 3 mm.

Une lésion médullaire peut remplacer une lésion cérébrale dans ces critères d'où l'importance de réaliser une IRM de la moelle. [68]

### **5.1.2 La dissémination temporelle**

La dissémination temporelle est la survenue de poussées séparées dans le temps. [53]

L'existence de lésions multiples et prenant le contraste ne suffit pas pour affirmer le diagnostic de SEP. Devant un épisode clinique unique, l'IRM peut démontrer qu'il s'agit d'une maladie chronique à condition de répéter les examens. L'existence de lésions d'âges différents dont seules quelques unes prennent le contraste ne suffit pas. En effet, la durée des prises de contraste peut varier d'une lésion à l'autre. Le comité d'expert réuni autour de McDonald a défini les critères IRM de dissémination temporelle : si il y a eu un premier épisode démyélinisant réunissant les critères de Barkhof, alors l'apparition sur IRM, au moins trois mois plus tard, d'une lésion prenant le contraste dans un territoire différent de la poussée initiale, est suffisante. [68]

### **5.1.3 Diagnostic différentiel**

Des lésions démyélinisantes en IRM ne reflètent pas systématiquement la présence d'une SEP.

D'autres maladies du système nerveux central peuvent être à l'origine de ce type de lésions. L'aspect, la topographie, la taille des lésions démyélinisantes est cependant le plus souvent différent dans ces diverses maladies.

Un diagnostic de SEP ne peut en aucun cas être posé exclusivement à l'IRM.

C'est la confrontation des données cliniques, biologiques (liquide céphalorachidien), électrophysiologiques (PEV...) et IRM qui permettra de poser le diagnostic.

Certaines maladies telles que le Syndrome de Gougerot Sjögren<sup>23</sup> ou la maladie de Lyme<sup>24</sup> entre autres, peuvent être responsables de lésions de la myéline cérébrale et/ou médullaire.[68]

## **5.2 Premier examen complémentaire : l'IRM**

Lorsque le diagnostic est suspecté, le premier examen qui sera demandé est une imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM constitue aujourd'hui le premier examen à effectuer en l'absence de contre-indications (les contre-indications à l'IRM sont principalement : la claustrophobie, et la présence de matériel ferromagnétique. Les exceptionnelles allergies aux produits de contraste – gadolinium – sont des contre-indications à l'utilisation de ceux-ci en l'absence de préparation anti-allergiques). Il pourra s'agir d'une IRM cérébrale ou de la moelle épinière, mais le plus souvent c'est une IRM cérébro-médullaire qui est réalisée. Avant l'ère de l'IRM, la visualisation des lésions de la SEP était difficile et souvent méconnue par le scanner à rayons X. Il était alors indispensable d'effectuer une ponction lombaire, ou encore des potentiels évoqués<sup>25</sup>. Aujourd'hui ces examens sont effectués en fonction du contexte clinique. [53]

### **5.2.1 Place et limites de l'IRM**

L'IRM peut être normale au début de la maladie (environ 30% des cas), ce qui n'élimine pas le diagnostic. Toutefois, dès le début ou au cours de l'évolution de la maladie, il apparaît en IRM des anomalies non spécifiques qui ne permettent donc pas, à elles seules, de diagnostiquer la maladie.

Les critères actuels du diagnostic de la SEP définissent les disséminations temporelle (figure 11) et spatiale (figure 10) non seulement grâce à la clinique, mais aussi par l'intermédiaire de l'IRM. Cela suppose que la technique de réalisation et d'interprétation de l'examen soit adaptée. En effet, l'IRM est le complément indispensable de la clinique pour faire le diagnostic.

---

<sup>23</sup> Affection inflammatoire chronique d'étiologie inconnue caractérisée par une sécheresse buccale, oculaire et muqueuse, souvent associée à des troubles rhumatologiques et des manifestations dysimmunitaires

<sup>24</sup> Maladie infectieuse transmise par les tiques et se caractérisant par une atteinte cutanée et neurologique, ainsi que des douleurs musculaires et articulaires récidivantes.

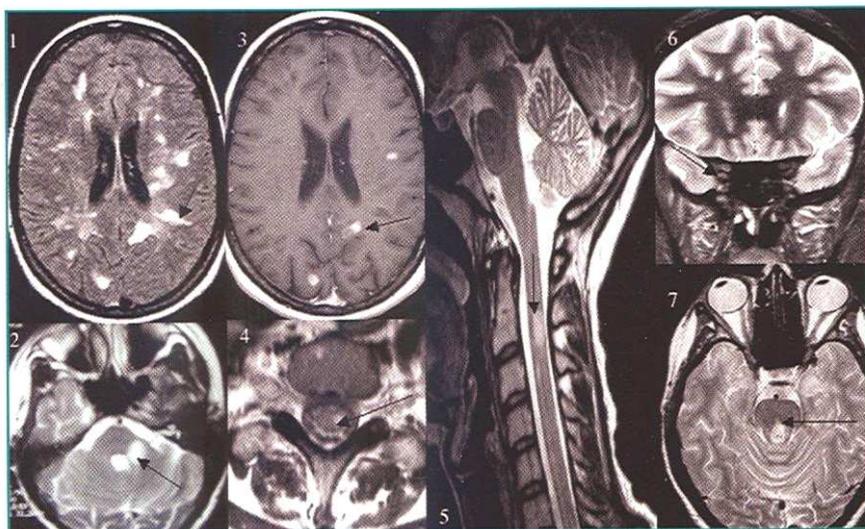
<sup>25</sup> Signal électrique produit par le système nerveux en réponse à une stimulation externe (son, lumière) ou interne (prise de décision, préparation motrice)

Pour définir la dissémination spatiale grâce à l'IRM, il faut regarder la taille, le nombre et la localisation des lésions.

Les lésions observées peuvent être en rapport avec un autre processus lésionnel. En particulier, après l'âge de 50 ans, surtout s'il existe des facteurs de risque vasculaire, on peut observer en IRM des anomalies dites non spécifiques, en rapport avec une pâleur myélinique elle-même liée à l'élargissement des espaces périvasculaires du cerveau. De même, ce type de lésion peut être visualisé chez les patients migraineux, ou chez ceux dont la naissance a été difficile (souffrance néonatale), en cas d'antécédents de méningite ou de traumatisme crânien. Enfin, certaines lésions tumorales ou infectieuses peuvent s'exprimer par les mêmes manifestations que la SEP, entraînant des épisodes plus ou moins régressifs. L'analyse rigoureuse de l'aspect en IRM permet souvent (mais pas toujours) de redresser le diagnostic. Les critères utilisés en IRM doivent être stricts, d'où la nécessité d'une technique rigoureuse. Et même dans ces cas, la prudence reste nécessaire, surtout au début, car la spécificité des critères de la SEP n'est pas absolue. [53]

## 5.2.2 Aspects lésionnels en IRM

Figure 10 : IRM dissémination spatiale [53]



1- Zones d'hyperintensité sur les séquences T2 (cf. définition de l'IRM dans le glossaire) : plus de 9 zones ; plus de trois périventriculaires ; présence de lésions juxtacorticales<sup>26</sup> (flèche) et sous-tentorielles<sup>27</sup> Présence de lésions actives inflammatoires.

<sup>26</sup> A proximité du cortex, qui est localisé à la surface de l'encéphale et contient de la substance grise.

- 2- Après injection de gadolinium (flèche).
- 3- Par ailleurs, présence d'une lésion de la moelle cervicale (flèche).
- 4- Idem.
- 5- Lésion du nerf optique droit.
- 6- Lésion du faisceau longitudinal médian<sup>28</sup> témoignant d'une ophtalmoplégie internucléaire antérieure<sup>29</sup> (flèche).

Les anomalies apparaissent comme des zones d'hyperintensité sur certaines séquences dites pondérées en T2, moins souvent des hypo-intensités sur d'autres séquences dites pondérées en T1. Elles sont fréquemment hémisphériques, situées autour des cavités ventriculaires qui contiennent le liquide céphalorachidien. Leurs bords sont homogènes. Elles sont de taille très variable : petites (moins de 3 mm de diamètre, on les appelle ponctiformes), confluentes ou volumineuses (on parle parfois de lésions pseudo-tumorales). Les corrélations entre les études en IRM et les études anatomiques ont montré qu'elles correspondent aux plaques. L'amélioration des techniques de l'IRM permet aujourd'hui de détecter les lésions de la moelle épinière et celles du nerf optique. L'injection intraveineuse d'un produit de contraste paramagnétique (gadolinium) précise l'état de la barrière hémato-encéphalique. Après injection, le gadolinium est transporté à l'intérieur du système nerveux central à travers une barrière rendue perméable. Cela se traduit par l'augmentation du signal – on dit qu'il est réhaussé – sur les séquences dites pondérées en T1, et correspond à une lésion récente inflammatoire. Cependant, toutes les lésions ne sont pas réhaussées par le gadolinium, seules les plaques dites actives c'est-à-dire très inflammatoires, pour lesquelles il y a eu une rupture de la barrière hémato-encéphalique sont réhaussées par le gadolinium. [53]

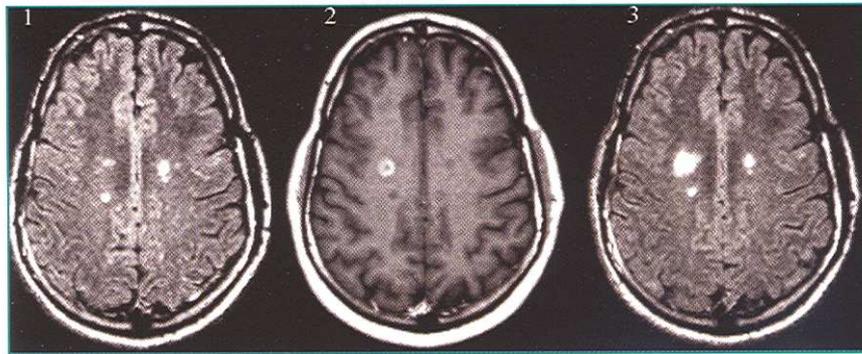
---

<sup>27</sup> Partie du système nerveux située au-dessous du cerveau et comprenant le tronc cérébral et le cervelet.

<sup>28</sup> Ensemble de fibres nerveuses myélinisées qui relient les structures permettant aux deux yeux de regarder dans la même direction.

<sup>29</sup> Les mouvements latéraux conjugués des deux yeux sont perturbés par l'atteinte des voies qui unissent les structures nerveuses qui les commandent.

**Figure 11** : IRM dissémination temporelle [53]



1- une IRM est pratiquée après consultation pour un premier symptôme. On découvre alors des zones d'hyperintensités sur des séquences T2.

2- Sur l'IRM de contrôle faite trois mois après le début clinique, une nouvelle lésion (active) inflammatoire définit la dissémination temporelle.

3- Si elle est absente, il faut alors refaire une IRM : une nouvelle lésion, active inflammatoire ou non, remplit les critères de la dissémination temporelle.

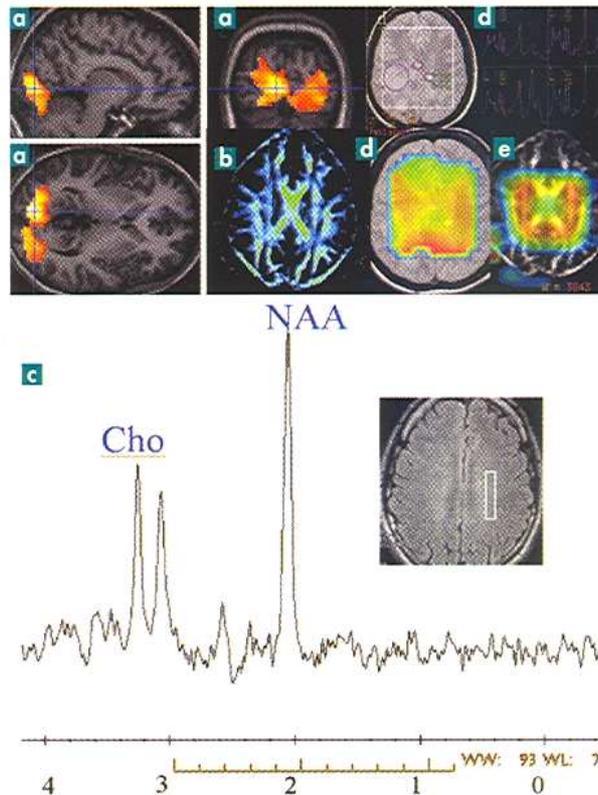
Rappelons que les anomalies visibles en IRM ne sont pas spécifiques de la SEP. Ainsi, des critères suggestifs de la dissémination spatiale ont-ils été proposés (critères dits de MacDonald). Ils tiennent compte de la taille, du nombre de lésions, de leur topographie et de leur caractère inflammatoire. Si l'ensemble de ces critères n'est pas présent, mais qu'il existe au moins deux lésions significatives, l'analyse du liquide céphalorachidien est primordial, au cas où serait mis en évidence une synthèse locale d'IgG. La possibilité de définir la dissémination temporelle avec l'aide de l'IRM est liée au fait que l'on observe plus fréquemment de nouvelles lésions en IRM que de poussées cliniques (5 à 10 fois plus). Ainsi, si au moins une lésion inflammatoire est présente sur une IRM pratiquée au moins trois mois après le début clinique, le médecin peut considérer que la dissémination temporelle est définie. Dans le cas contraire, et si le diagnostic reste fortement suspecté, une nouvelle IRM peut être proposée trois mois plus tard afin d'y détecter au moins une nouvelle lésion, qu'elle soit inflammatoire ou non. [53]

### 5.2.3 Intérêt pronostic de l'IRM

L'IRM permet de mieux comprendre l'histoire naturelle de la SEP. Ainsi, la rupture de la barrière hémato-encéphalique serait précoce et durerait environ deux mois. Des études récentes ont montré qu'après un premier épisode neurologique évoquant un événement démyélinisant, le nombre initial de lésions détectées à l'IRM permet de prédire, à l'échelle statistique, le risque de survenue d'un deuxième épisode, mais aussi le niveau du handicap et le profil évolutif de la maladie. Toutefois, à l'échelle individuelle, il n'y a pas de corrélations entre le volume total des lésions et le handicap clinique. Par ailleurs, si le nombre initial de lésions actives inflammatoires est un facteur de risque de survenue d'une poussée, il n'est pas encore démontré que la persistance de l'inflammation conditionne le niveau du handicap futur.

De nouvelles techniques de la résonance magnétique nucléaire (imagerie de diffusion et de transfert d'aimantation, spectroscopie par résonance magnétique, IRM fonctionnelle) sont très prometteuses (figure 12). [53]

Figure 12 : Nouvelles techniques de la résonance magnétique nucléaire (RMN) [53]



a- L'IRM fonctionnelle montre une réorganisation corticale précoce chez les patients : elle pourrait guider la rééducation

b- L'anisotropie de diffusion renseigne sur l'intégrité des voies axonales et des membranes. Elles sont interrompues au cours des processus démyélinisants.

c- La spectroscopie par résonance magnétique et

d- l'imagerie spectroscopique permettent une étude biochimique du cerveau. Ainsi, on peut analyser le fonctionnement neuronal N-acétyl-aspartate NAA, l'existence d'une inflammation (choline, Cho), d'une démyélinisation.

e- L'informatique permet de superposer des données issues de ces différentes modalités de la RMN : anisotropie de diffusion et imagerie spectroscopique.

Certaines sont déjà pratiquées dans certains centres. Elles permettent de mieux comprendre l'histoire des lésions détectées en IRM conventionnelles. Elles montrent l'existence d'anomalies dans la substance blanche qui apparaît normale en IRM. Elles peuvent

même préciser le niveau de fonctionnement neuronal, ouvrant ainsi la voie à la surveillance des futurs traitements visant à protéger les cellules nerveuses (neuroprotecteurs). [53]

### **5.3 Autres examens complémentaires**

L'examen le plus contributif au diagnostic de la SEP est l'IRM. Toutefois, dans certains cas la clinique et l'IRM ne sont pas suffisants pour porter le diagnostic : l'apport de certains examens complémentaires est alors indispensable. [53]

#### **5.3.1 Ponction lombaire**

Les anciens critères diagnostiques réservaient une part importante à l'analyse du liquide céphalorachidien. On parlait alors de SEP certifiée par les examens du laboratoire. Actuellement, cet examen est pratiqué pour éliminer une autre affection, pour montrer la présence d'une inflammation locale lorsque les résultats de l'IRM sont insuffisants ou dans certaines formes cliniques de la SEP. La ponction lombaire consiste à soustraire quelques millilitres de liquide céphalorachidien afin d'en effectuer une analyse biochimique (protéines, glucose), cytologique (nombre et types cellulaires), immunologique (anticorps) et parfois infectieuse (sérologies diverses ou biologie moléculaire). Dans la SEP, il existe dans le liquide céphalorachidien une inflammation locale comme en atteste la présence de bandes oligoclonales.

Les autres anomalies que l'on peut mettre en évidence dans le liquide céphalorachidien sont une augmentation locale du nombre de lymphocytes et de la quantité de protéines. Actuellement, de nombreuses recherches tentent de caractériser les cellules inflammatoires présentes dans le liquide céphalorachidien et de déterminer, par leurs produits de synthèse (cytokines), celles qui pourraient témoigner d'une forme active de la maladie.

Les anomalies observées dans le liquide céphalorachidien ne sont pas spécifiques de la SEP. [53]

### **5.3.2 Potentiels évoqués**

Les potentiels évoqués (PE) sont des potentiels électriques recueillis sur le scalp après une brève stimulation. Ils mettent en évidence un ralentissement de la conduction nerveuse en relation avec la démyélinisation. [104]

Les voies nerveuses que l'on peut explorer sont visuelles (PEV), auditives (PEA), sensitives (potentiels évoqués somesthésiques ou PES) et motrices (PEM). [53]

Ces examens sont actuellement en « perte de vitesse ». Ils sont demandés dans les cas où la symptomatologie est atypique, ou pour localiser anatomiquement un niveau lésionnel afin de mieux l'explorer en IRM. Le PEV est recueilli dans la partie arrière de la tête (niveau occipital), après une stimulation œil par œil par un flash lumineux. Son intérêt principal est de montrer une atteinte visuelle qui ne s'est pas exprimée cliniquement.

Le PEV est le seul potentiel évoqué qui puisse contribuer au diagnostic de la SEP d'après les critères de McDonald et ce, dans le cas où l'IRM et l'analyse du liquide céphalorachidien n'apportent pas suffisamment d'arguments diagnostiques. [53]

## **6 Clinique**

### **6.1 *Le début de la maladie***

#### **6.1.1 Dans 85% des cas**

Pour 85% des malades, la SEP est de forme rémittente, ce qui signifie qu'elle débute par une « poussée ».

#### **6.1.2 Dans 15% des cas**

Pour 15% des malades et surtout pour les patients dont la maladie débute après quarante ans, les signes neurologiques s'installent de façon progressive sur plusieurs mois. La SEP est dite alors de forme primitivement progressive.

## **6.2 Identifier et gérer une poussée**

### **6.2.1 Rappel sur la poussée**

Une poussée est la traduction de l'inflammation. Elle est définie par un ou plusieurs signes neurologiques qui apparaissent ou réapparaissent pendant plus de 24 heures, en absence de fièvre ou de problème infectieux associé (rhume, grippe, infection urinaire...) (figure 13). En effet, un épisode de fièvre peut entraîner des signes ressemblant à une poussée.

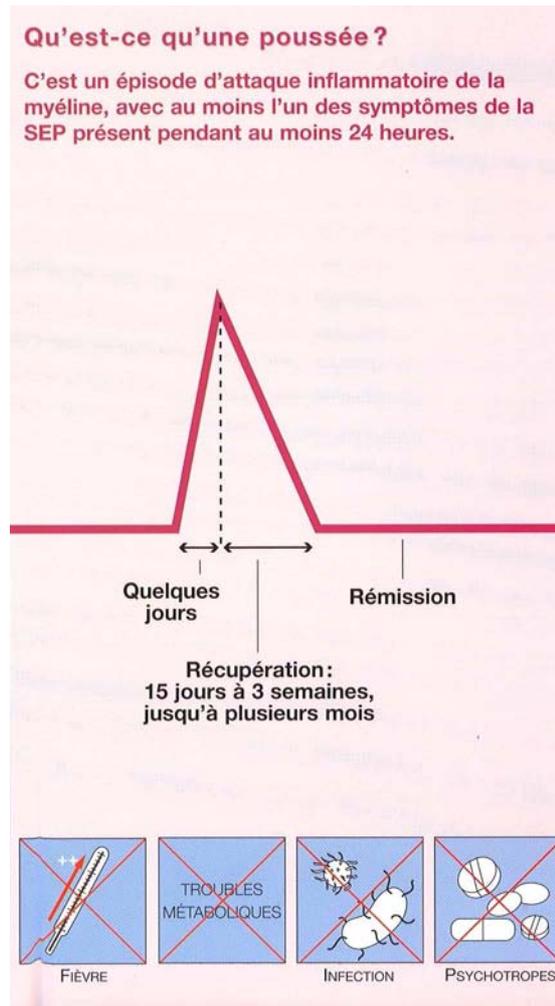
Habituellement, les signes de poussées s'installent en quelques heures ou quelques jours et persistent de quelques jours à deux à trois semaines.

La régression des signes cliniques peut être totale (poussée sans séquelle) ou accompagnée de séquelle sans retour à l'état neurologique normal (poussée avec séquelles). En général, la régression est totale au début de la maladie. Par contre, au bout de quelques années d'évolution ou lors des formes sévères d'emblée, des séquelles neurologiques peuvent apparaître après des poussées : gêne motrice, sensitive, sensorielle ou sphinctérienne.

La fréquence des poussées n'est pas prévisible. Un même patient au cours de l'évolution de la maladie, peut passer d'une période pendant laquelle il va présenter un nombre important de poussées à une période de calme durant laquelle les poussées sont plus rares. Habituellement, le nombre de poussées diminue avec l'évolution de la maladie.

Il n'y a aucun moyen de prévenir la survenue d'une poussée. [69]

Figure 13 : Une poussée [57]



### 6.2.2 Symptômes présentés au cours d'une poussée

Selon la zone du système nerveux central atteinte, les signes présentés au cours d'une poussée de la maladie peuvent être oculaires (baisse de la vision), sensitif (fourmillement, anesthésie...), moteurs (faiblesse musculaire d'un membre), trouble de la coordination des mouvements, des troubles de l'équilibre ou des troubles urinaires. [69]

### 6.2.3 Circonstances favorisant l'apparition des poussées

En dehors des circonstances favorisantes connues (fièvre, infections, traumatismes physiques ou psychologiques, fatigue inhabituelle, les trois mois suivant un accouchement...), il n'y a pas de facteurs déclenchant.

De ce fait, il n'y a aucune précaution à prendre dans la vie quotidienne pour éviter la survenue de poussées. [69]

## **6.3 Les différents symptômes cliniques**

### **6.3.1 Troubles moteurs**

Dans les formes rémittentes (formes à poussées), les signes moteurs sont retrouvés dans environ 50% des cas. Habituellement, il s'agit d'une faiblesse musculaire modérée, révélée surtout à l'effort.

Ainsi, pour les membres inférieurs, le patient décrit une impossibilité à courir alors que son périmètre de marche reste illimité, ou il se plaint d'un pied qui a tendance à accrocher le sol après une longue distance de marche [54]. Il peut s'agir d'une maladresse dans les gestes fins, d'une sensation de lourdeur, d'une fatigabilité ou d'une spasticité (raideur) s'installant uniquement à l'effort. [20]

L'atteinte motrice des membres supérieurs peut s'exprimer par des difficultés à porter des charges lourdes, une tendance à lâcher les objets de poids élevé et une difficulté à réaliser les mouvements fins.

Beaucoup plus rarement, les signes moteurs révélateurs de la maladie peuvent s'exprimer par une paraparésie ou paraplégie (atteinte de la force musculaire des deux membres inférieurs) ou même une hémiplégie ou hémiparésie (atteinte motrice d'un hémicorps incomplet).

Dans les formes primitivement progressives, l'atteinte motrice est constante, s'exprimant par un affaiblissement progressif inférieur aboutissant en quelques mois à une réduction du périmètre de marche<sup>30</sup>. Les membres supérieurs sont également atteints très progressivement. [54]

La constatation d'une hyper-réflexie ou de l'anomalie d'un réflexe tel que l'abolition des réflexes cutanés abdominaux ou la présence d'un signe de Babinski<sup>31</sup> permet alors d'authentifier l'atteinte des voies motrices. [92]

---

<sup>30</sup> Distance à partir de laquelle apparaît une claudication (boiterie). La marche redevenant possible après l'arrêt de l'effort.

<sup>31</sup> Normalement, lorsqu'on frotte le bord externe de la plante du pied avec une pointe, en allant du talon vers les orteils, le gros orteil se dirige vers la plante du pied (flexion) pendant que la voûte plantaire se creuse. On appelle signe de Babinski le réflexe inverse : le gros orteil se dirige vers le dos du pied (extension). Le signe de Babinski sert à dépister une lésion du système nerveux central.

## **6.3.2 Troubles sensitifs**

Les signes sensitifs sont révélateurs de la maladie dans plus d'un tiers des cas. Ils peuvent se manifester de différentes manières : fourmillement, engourdissements, impression de ruissellement, brûlures, sensations de chaud ou de froid sur un membre, au niveau des mains, sur un hémicorps ou sur une partie de la face. Parfois, les malades perçoivent moins bien les stimuli sur la peau (hypoesthésie comme après une anesthésie dentaire). Un signe clinique est fréquemment rencontré dans la SEP : le signe de Lhermitte (figure 14). Il se caractérise par l'apparition de décharges électriques comme un éclair tout au long de la colonne vertébrale, dans tous les membres ou seulement dans les deux membres inférieurs après flexion du cou. [54] Il est lié à la présence d'une lésion de la partie postérieure de la moelle cervicale. [53]

## **6.3.3 Troubles visuels**

### **6.3.3.1 Baisse de la vision**

Dans 20 à 25% des cas, les SEP de forme rémittente débutent par une névrite optique rétrobulbaire (NORB) (figure 14). Elle se traduit classiquement par une baisse de l'acuité visuelle progressive, en quelques heures ou quelques jours, à type de flou visuel d'un œil (le malade a l'impression de voir à travers un verre dépoli) ou de baisse d'acuité visuelle plus marquée accompagnée de douleur. Cette douleur se situe autour ou derrière l'œil. Elle est augmentée par la mobilisation du globe oculaire lors du regard sur le côté. Le malade décrit aussi une diminution de la vision des couleurs : elles apparaissent moins flamboyantes, plus pastel. Cette atteinte visuelle correspond à une souffrance du nerf optique qui véhicule l'influx nerveux issu de la rétine vers le cerveau. C'est pourquoi l'examen ophtalmologique de l'œil, et en particulier du fond de l'œil, est habituellement normal [54], c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'anomalies de la papille, zone de l'émergence du nerf optique. Cette baisse de la vision évolue exceptionnellement vers la cécité. [53]

## **6.3.4 Atteinte des nerfs crâniens**

La révélation de la SEP par atteinte des nerfs crâniens est plus rare (10%). Le nerf VI est le plus fréquemment touché donnant une diplopie horizontale et une limitation de

l'abduction<sup>32</sup>. On peut observer une ophtalmoplégie se révélant par un inconfort visuel et une diplopie (figure 14). A l'examen, il existe une limitation de l'adduction<sup>33</sup> d'un œil, un nystagmus<sup>34</sup> sur l'œil abducteur et un respect de la convergence. L'atteinte du VII s'exprime par une paralysie faciale périphérique avec parfois des myokimies<sup>35</sup> séquellaires. L'atteinte du trijumeau aboutit à un trouble sensitif de l'hémiface et/ou à une névralgie faciale qui doit faire évoquer le diagnostic de SEP quand elle survient chez un sujet jeune. [105]

### **6.3.5 Troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements**

Plus rarement la maladie commence par des troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements (figure 14). Il peut s'agir d'une maladresse des gestes (difficultés à saisir les objets et à écrire), d'une démarche instable, comme « un homme saoul ». Les troubles de la coordination des mouvements orientent vers l'atteinte du cervelet et des voies qui relient le cervelet aux voies motrices. Ces structures ont pour rôle d'adapter le geste, la marche et l'oculomotricité. [53]

### **6.3.6 Troubles intestinaux, urinaires et génito-sphinctériens**

#### **6.3.6.1 Anomalies du comportement vésico-sphinctérien et ano-rectal**

Lors d'une atteinte neurologique comme la SEP, on retrouve un dysfonctionnement tout autant de la région ano-rectale que de la région vésico-sphinctérienne.

Les troubles vésico-sphinctériens les plus fréquents sont une impériosité mictionnelle<sup>36</sup>, une pollakiurie<sup>37</sup>, des fuites, des symptômes rétentionnels<sup>38</sup>, parfois une difficulté à déclencher la miction (malgré la sensation d'urgence).

---

<sup>32</sup> En anatomie, cela consiste à porter le membre vers l'extérieur, c'est-à-dire à l'éloigner de l'axe du corps.

<sup>33</sup> S'oppose à l'abduction.

<sup>34</sup> Mouvements involontaires d'oscillation de faible amplitude et de rotation du globe oculaire.

<sup>35</sup> Tremblement, agitation quasi continue d'un muscle ne s'accompagnant pas de déplacement du membre concerné.

<sup>36</sup> Envie brutale, souvent sans pouvoir se retenir.

<sup>37</sup> Uriner très souvent.

<sup>38</sup> Impression de mal vider sa vessie.

Le fonctionnement rectum-sphincter anal est perturbé, la sensation de besoin est éteinte, et l'on évolue le plus souvent vers une constipation, plus ou moins importante et opiniâtre. [69]

### **6.3.6.2 Sclérose en Plaques et sexualité**

Chez l'homme ce sont rarement les premiers symptômes de la maladie mais ils affectent plus de la moitié des patients. Souvent temporaires au début, ils deviennent parfois permanents au cours de la progression de la maladie. On retrouve le plus souvent des difficultés d'érection (« dysérection »), une difficulté pour avoir un orgasme, une anéjaculation, plus rarement une éjaculation précoce. Les femmes évoquent une baisse de la libido (l'élan, le désir sexuel), plainte la plus fréquente, une sécheresse vaginale, une frigidité, une hypo- ou hyper-sensibilité.

Ils sont souvent intriqués ou majorés par les autres manifestations de la maladie : fatigue, spasmes musculaires, tremblements, troubles vésico-sphinctériens ou intestinaux. A cela s'ajoutent des changements psychologiques qui peuvent être majeurs : dépréciation de l'image du corps, dépression, sensation de dépendance, de handicap. [69]

### **6.3.7 Troubles cognitifs**

Les troubles cognitifs concernent 40 à 60% des patients atteints de SEP. Ils sont présents dès le début de la maladie, sont généralement plus sévères dans les formes progressives que dans les formes évoluant par poussées et semblent se développer plus rapidement que les troubles moteurs.

Le langage et la mémoire immédiate sont généralement épargnés. En revanche, la rapidité dans le traitement de l'information, la mémoire de travail, l'attention, les fonctions exécutives telles que la conceptualisation des données, l'organisation de stratégies, la planification ou la réalisation de plusieurs tâches en même temps et la mémoire à long terme sont souvent affectées au cours de la SEP.

### **6.3.7.1 Au début de la maladie**

Les troubles cognitifs présents sont généralement limités et correspondent à des atteintes focalisées : atteinte précoce de l'attention et de la vitesse dans le traitement de l'information, atteinte isolée de la mémoire de travail. [69]

### **6.3.7.2 Dans les formes rémittentes ou secondairement progressives**

L'atteinte est multifocale et engendre des troubles de l'attention, de la mémoire de travail, de la conceptualisation de la vitesse dans le traitement de l'information. [69]

### **6.3.7.3 Dans la forme primaire progressive**

Les troubles cognitifs sont ici fréquents et ont une ampleur plus importante que dans les formes secondairement progressives. Ils sont caractérisés par une atteinte de la vitesse dans le traitement de l'information, la mémoire de travail, l'attention et la flexibilité d'analyse. Ceci est probablement dû à une atteinte diffuse du cerveau et à une importante démyélinisation. [69]

## **6.3.8 La fatigue**

La fatigue est un symptôme classique de la SEP, retrouvé plus d'une fois sur deux. Elle se manifeste tantôt par une fatigue chronique permanente rendant toute activité physique ou intellectuelle quotidienne pesante, tantôt par à-coups, comme une « chape de plomb » survenant sans facteur déclenchant évident. Cette fatigue peut survenir dès le début de la maladie lors de la phase de poussées et de façon totalement indépendante de la survenue de ces dernières. Ainsi, un malade libre de toute poussée depuis une longue période peut se plaindre d'une fatigue quotidienne. Lorsqu'un handicap permanent est installé, la fatigue arrive souvent plus vite (le seuil est plus bas) et est vécue de façon encore plus marquée. Pendant une poussée, elle est souvent majorée et peut persister plusieurs jours. Les traitements peuvent être à l'origine de la fatigue ou la majorer. L'aggravation de la fatigue qui peut être parfois observée en début de traitement à base d'interféron bêta a tendance à s'atténuer avec le temps.

Le fait de parler de cette fatigue et surtout sa prise en charge sont essentielles pour éviter l'incompréhension, voire la mise à l'écart par l'entourage personnel ou professionnel. Sitôt alerté, le neurologue peut quantifier cette fatigue à l'aide d'échelles, en déterminer éventuellement la cause et proposer une stratégie de prise en charge adaptée. [54]

### **6.3.9 La douleur**

La douleur constitue l'un des symptômes les plus fréquents de la Sclérose en Plaques. Elle touche près d'un patient sur deux et est souvent sous-estimée par les soignants. Elle peut survenir très précocement, dès la première poussée. Son apparition n'est pas corrélée à la durée de la maladie. Toutefois, sa fréquence augmente avec l'âge, la durée d'évolution et la sévérité des troubles. La douleur n'est pas toujours associée à la SEP et, de ce fait, elle n'est pas systématiquement signalée au médecin traitant ou au neurologue. Pourtant, il est important d'en parler afin de comprendre l'origine de cette souffrance et de proposer un traitement adapté.

En effet, l'analyse du mécanisme de la douleur est indispensable pour instaurer un traitement efficace. Les principales douleurs observées dans la SEP sont de 3 types [69] :

#### **6.3.9.1 Les douleurs dites « neurogènes »**

Ces douleurs sont une conséquence directe de la maladie. Elles sont liées à l'atteinte du système nerveux central et représentent environ 60% des douleurs dans la SEP.

##### **6.3.9.1.1 Douleurs liées aux poussées**

Elles peuvent être associées aux poussées. Par exemple il peut s'agir d'une hyperesthésie<sup>39</sup>, évoquer une sciatique (elle débute dans le bas du dos et irradie dans la jambe), une gêne au niveau de l'œil (névrite optique, déclenchée ou majorée par les mouvements oculaires). Ce type de douleur est lié au processus inflammatoire et cède généralement à la corticothérapie. [69]

---

<sup>39</sup> Réaction douloureuse au toucher.

### **6.3.9.1.2 Douleurs aiguës**

Elles peuvent se manifester dans certaines circonstances, sur un temps court mais souvent avec violence. Il s'agit de douleurs intenses qui donnent une sensation de décharge électrique, de contractures notamment au niveau des jambes (lors de la marche). Elles peuvent être précédées de brûlures ou de fourmillements. Elles correspondent à une démyélinisation de la racine du nerf. Le traitement repose sur certains anti-épileptiques et antidépresseurs. [69]

### **6.3.9.1.3 Douleurs chroniques**

Elles peuvent être permanentes et sont alors souvent moins intenses que les précédentes. Elles correspondent à des sensations de brûlures, de serremments accompagnés parfois de fourmillement et touchent le plus souvent les membres inférieurs. Elles peuvent entraîner des troubles de l'humeur et altérer la qualité de vie. Ce type de douleur est généralement traité par des antidépresseurs ou des anti-épileptiques voire des analgésiques de type morphinique. [69]

## **6.3.9.2 Les douleurs dites « secondaires »**

Elles sont une conséquence indirecte de la maladie. Elles ne sont pas liées à l'atteinte du SNC.

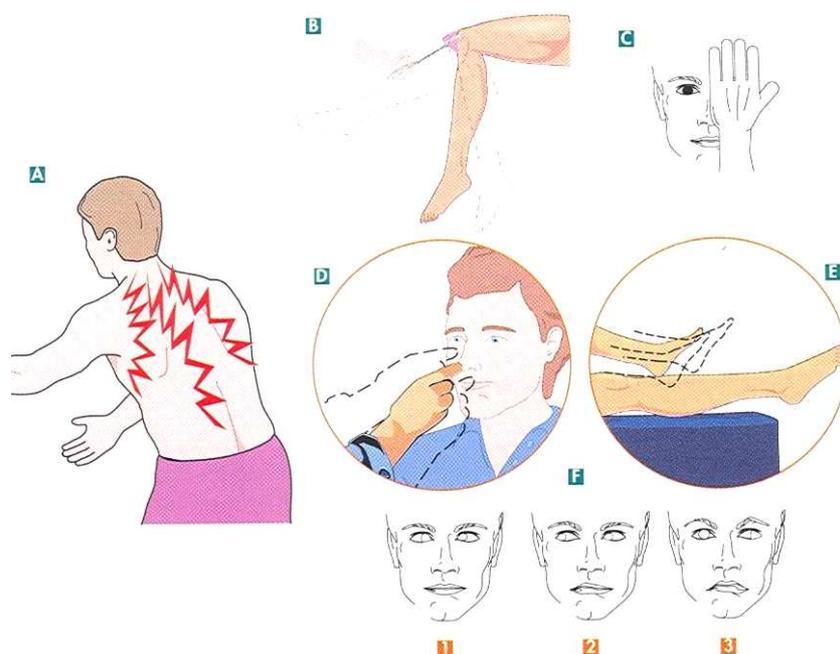
➤ Elles peuvent correspondre à des raideurs musculaires ou à des contractions violentes (spasticité). Celles-ci surviennent principalement au cours de la nuit. Ces douleurs ne sont pas liées à une atteinte du muscle mais à celle des neurones responsables de sa contraction.

➤ Elles peuvent aussi être liées à de mauvaises positions provoquées par des difficultés à la marche ou par des troubles de l'équilibre. Dans ce cas, la kinésithérapie, avec une rééducation spécifique puis, un suivi pour maintenir une position correcte, est tout à fait adaptée. Néanmoins, avoir une activité physique régulière est nécessaire pour maintenir l'état musculaire du patient et diminuer ce type de douleurs. [69]

### 6.3.9.3 Les douleurs dites « iatrogènes »

Ce sont des douleurs liées aux traitements. Il ne faut pas les négliger et surtout ne pas interrompre le traitement. Il s'agit le plus souvent de gênes musculaires ou de maux de tête s'intégrant dans le cadre du syndrome pseudo grippal secondaire à l'injection d'interféron. Pour les traitements sous-cutanés et intramusculaires, les douleurs au site d'injection sont plus ou moins importantes.

Figure 14 : Symptômes et signes cliniques de la SEP [53]



A- Signe de Lhermitte : l'un des symptômes sensitifs est la sensation de décharges électriques le long de la colonne vertébrale et /ou dans les membres à la flexion de la tête il témoigne de l'existence d'une plaque dans la moelle cervicale.

B- Réflexes ostéotendineux vifs. Une atteinte du système nerveux central, et en particulier du système pyramidal se traduit par une hyperréflexie.

C- Neuropathie optique droite, témoignant d'une inflammation du nerf optique : baisse rapide et parfois douloureuse de la vision d'un œil sans anomalie du fond d'œil.

D- Troubles de la coordination des membres supérieurs à la manœuvre doigt-nez, témoignant d'un syndrome cérébelleux cinétique.

E- Aux membres inférieurs ce trouble est à la manœuvre talon-genou.

F- Ophthalmoplégie internucléaire antérieure: trouble de la coordination des deux yeux regardant dans la même direction latérale.

- 1- La convergence (le fait de loucher) est possible.
- 2- Dans le regard à droite, les deux yeux regardent dans la même direction sans perte acquise du parallélisme de leur axe.
- 3- Dans le regard à gauche, l'œil gauche n'est pas limité pour regarder en dehors, tandis que l'œil droit ne peut effectuer une course complète pour regarder en dedans.

## **6.4 La chaleur**

Les patients atteints de SEP se plaignent très fréquemment de la chaleur constatant une aggravation en générale transitoire de symptômes neurologiques préexistants, mais également l'apparition de nouveaux signes déficitaires. Au même titre que l'effort physique qui peut faire apparaître une diminution de l'acuité visuelle transitoire, le « test du bain chaud » «peut entraîner un tel phénomène.

L'augmentation de température qu'elle soit interne (fièvre) ou externe (chaleur ambiante), provoque de probables perturbations biochimiques qui contribuent à ralentir la conduction de l'influx nerveux.

Cette aggravation est habituellement temporaire et le plus fréquemment sensible au refroidissement du corps. Le recours aux bains froids lors des périodes de chaleur doivent donc être privilégiés, et sont souvent synonymes d'une meilleure tolérance à la chaleur et d'une fatigue moindre. [69]

## **7 Evolution**

### **7.1 Les différents modes d'évolution de la SEP**

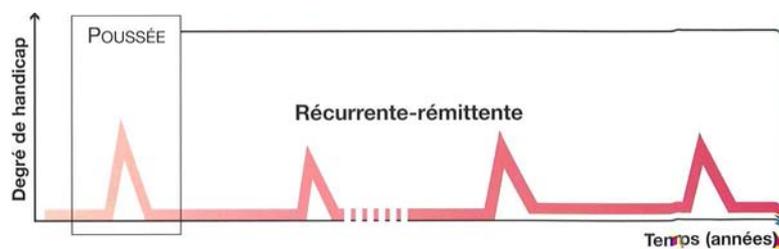
Il existe plusieurs formes cliniques de la SEP qui peuvent évoluer vers une forme secondairement progressive. Dans la forme progressive primaire, aucune poussée ne précède l'installation et la progression de la maladie. Son diagnostic peut être difficile, surtout au début. D'autres formes cliniques existent, elles sont classées en fonction de la sévérité, de la

chronicité et de la répartition des lésions et des signes cliniques. Cette diversité reflèterait la variabilité de la réponse du système nerveux central à l'atteinte initiale. Les formes bénignes de la SEP (20-30%) sont caractérisées par un faible handicap après 15-20 ans d'évolution. [53]

### 7.1.1 Forme récurrente rémittente

Dans sa forme la plus fréquente, la SEP débute par une forme clinique appelée récurrente rémittente (RR) (figure 15). Surviennent alors des poussées répétées, plus ou moins espacées. [53]

Figure 15 : forme récurrente-rémittente [57]

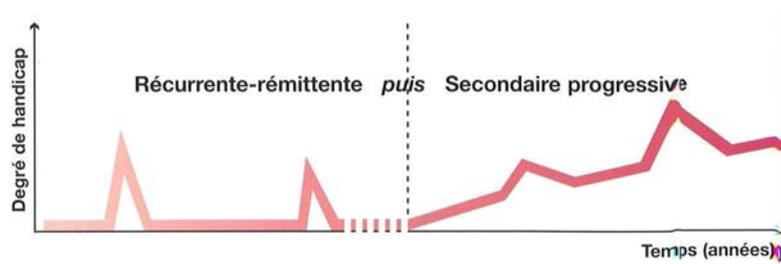


### 7.1.2 Forme secondairement progressive

Après une quinzaine d'année, la maladie évolue en une forme secondairement progressive pour la moitié des patients (figure 16) : les poussées deviennent plus rares ou disparaissent totalement pour céder la place à une progression continue des signes neurologiques. La progression est définie par l'aggravation de signes neurologiques sur une période de 3 à 6 mois, sans retour à l'état neurologique antérieur. [92]

Cette phase est donc moins inflammatoire que la phase RR, et pourrait être liée à la dégénérescence neuronale progressive. [53]

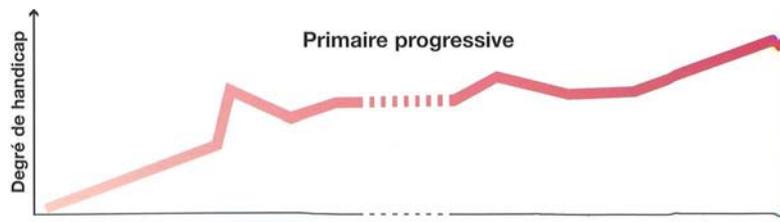
Figure 16 : Forme secondairement progressive [57]



### 7.1.3 Forme progressive primaire

Une forme moins fréquente du début de la maladie est la forme d'emblée progressive ou progressive primaire (PP) (figure 17). Elle s'observe dans 15 à 20% des cas et chez les personnes de plus de quarante ans surtout. Cette forme est moins inflammatoire que la précédente. Il n'y a pas de poussées au début. [53]

Figure 17 : Forme primaire progressive [57]



### 7.1.4 Forme progressive rémittente

Parfois, au cours de l'évolution d'une PP, des poussées peuvent survenir. On parle alors de forme progressive rémittente (PR) (figure 18). L'atteinte débute par des troubles moteurs des membres inférieurs, avec l'apparition d'une raideur à l'effort, puis au repos, puis d'un déficit moteur. Il s'y associe des troubles urinaires et sensitifs. Il n'y a jamais de régression complète des symptômes, mais des périodes de stabilité peuvent être observées. C'est dans ces formes PP et PR que le diagnostic peut être difficile, surtout au début de l'affection. En effet, en l'absence de poussées cliniques et d'inflammation en IRM, la dissémination temporelle est difficile à confirmer. De plus, d'autres affections neurologiques peuvent débiter par une paraparésie spastique<sup>40</sup>. Il est donc nécessaire d'utiliser les critères de Barkhof et de Mac Donald qui font l'objet d'un consensus international. [53]

Figure 18 : Forme progressive rémittente [53]



Progressive rémittente : progression initiale, possibilité de poussées par la suite

<sup>40</sup> Atteinte motrice des membres inférieurs associée à une raideur.

## **7.2 Formes rares ou frontières**

Plus d'un siècle après les premières descriptions de la sclérose en plaques (SEP), la cause exacte de la maladie reste inconnue. Ceci explique les descriptions de formes cliniques ou neuropathologiques particulières, appelées formes frontières de SEP.

Celles-ci peuvent correspondre à des formes pseudo-tumorales (dites de Baló, de Marburg ou de Schilder), des formes débutant avant l'âge de 15 ans ou chez le sujet âgé de plus de 50 ans, et des affections apparentées (neuromyéélite optique de Devic et encéphalomyélite aiguë disséminée). [76]

## **7.3 Prédire l'évolution de la maladie**

Depuis plus de vingt ans, les neurologues tentent de déterminer, dès les premiers symptômes de la maladie, les facteurs cliniques ou paracliniques (examens complémentaires) qui permettraient d'en prévoir l'évolution au long terme afin de donner le bon traitement au bon moment.

En dépit de leurs efforts, il reste hélas aujourd'hui impossible de prévoir avec certitude l'évolution de la maladie au moment où elle se déclare. Certains éléments d'orientation sont cependant connus de tous. Un jeune âge de début, une première présentation par une névrite optique, une forme initiale rémittente, une imagerie par résonance magnétique à faible volume lésionnel et sans activité paraissent des éléments prédictifs favorables. La fréquence élevée des poussées lors des premières années, la présence d'un handicap permanent après cinq ans d'évolution constituent en revanche des éléments prédictifs plus défavorables.

Ces marqueurs ne constituent que des éléments d'orientation prédictifs du pronostic. Il est aujourd'hui impossible, même en combinant tous ces paramètres, de prévoir avec certitude le type d'évolution de la SEP à partir du moment où elle est diagnostiquée. [54]

## **7.4 *Espérance de vie***

Malgré la possibilité de handicap à moyen ou à long terme, l'espérance de vie ne paraît pas affectée dans la SEP. Cet état de fait résulte de l'amélioration de la prise en charge des éventuelles complications apparaissant au cours de la maladie. [54]

## **7.5 *Rythme et évolution des poussées***

D'après les grandes séries de patients étudiés dans la littérature scientifique, la fréquence moyenne des poussées est d'environ une par an. Cette moyenne recouvre des situations très hétérogènes : certains patients restent plusieurs années sans la moindre poussée alors que d'autres peuvent présenter des attaques neurologiques plusieurs fois par an. Un même patient, au cours de l'évolution de sa maladie, peut passer d'une période caractérisée par une activité de poussées importante à une période de calme durant laquelle les poussées sont plus rares. Habituellement, le nombre de poussées diminue au fil de l'évolution.

Dans la majorité des cas, le patient, traité ou non, retrouve son état neurologique de base après les poussées. La régression est totale au début de la maladie. Par contre, au bout de quelques années d'évolution ou lors des formes sévères d'emblée, des séquelles neurologiques peuvent apparaître après les poussées : gêne motrice, sensitive, sensorielle ou sphinctérienne. [54]

## 8 Traitements

### 8.1 Traitements des poussées

Les poussées sont responsables d'un handicap parfois important pendant plusieurs semaines. Cela justifie le recours à un traitement. [7]

#### 8.1.1 Principe

Il repose sur les corticoïdes instaurés par voie intra-veineuse en bolus<sup>41</sup>. Une poussée est traitée par l'administration de méthylprednisolone (Solumédrol®, laboratoire Pfizer®), corticoïde de synthèse, en perfusion, habituellement 1g par jour pendant 3 à 5 jours. Cela peut être réalisé lors d'une courte hospitalisation ou au domicile du patient.

Une corticothérapie par voie orale n'est pas recommandée car elle expose à un certain nombre d'effets secondaires et n'a pas prouvé son efficacité. [7]

#### 8.1.2 Propriétés pharmacologiques impliquées

Plusieurs propriétés pharmacologiques de la méthylprednisolone sont mises à profit dans le traitement des poussées :

- *Anti-oedémateuse* : l'œdème est une composante des plaques de démyélinisation et peut être responsable d'un bloc de conduction quand il gonfle l'axone d'une fibre démyélinisée ;
- *Anti-inflammatoire et immunosuppressive* surtout : de fortes doses de méthylprednisolone IV produisent une immunodépression au niveau du SNC (diminution de la synthèse des IgG) ; cette action, combinée avec l'effet anti-inflammatoire pourrait contribuer à l'amélioration clinique initiale.

Les corticoïdes de synthèse auraient aussi une action de restauration de la perméabilité de la BHE, et sur la conduction des fibres démyélinisées. [74]

---

<sup>41</sup> Injection rapide et brève d'une substance dans un vaisseau sanguin.

### 8.1.3 Propriétés pharmacocinétiques

- la diffusion est rapide. La demi-vie est de 3h30.
- L'élimination est à la fois urinaire et biliaire.
- Passage dans le lait et à travers le placenta. [67]

### 8.1.4 Effets bénéfiques

Les corticoïdes ont pour effet de diminuer l'intensité et la durée d'une poussée mais n'ont pas d'influence sur son degré de récupération. Il n'est donc pas indispensable de traiter une poussée peu symptomatique ou rapidement régressive. Aucune étude ne valide le recours à un relais *per os*. [7]

Une variabilité de réponse peut s'observer non seulement d'un patient à l'autre, mais aussi chez un même patient, d'un moment évolutif à l'autre. Ce traitement reste tout de même le plus souvent efficace. [74]

### 8.1.5 Effets indésirables

La tolérance est habituellement bonne au prix parfois de bouffées de chaleur, excitation, insomnie, dysgueusie<sup>42</sup>, asthénie. [52]

### 8.1.6 Contre-indications

Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes : (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :

- état infectieux,
- certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpes, varicelle, zona),
- états psychotiques encore non contrôlés par un traitement,

---

<sup>42</sup> Terme général qui désigne un trouble de la perception normale du goût.

- vaccins vivants,
- hypersensibilité à l'un des constituants,
- troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant en cours en cas d'injection intra-musculaire.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les médicaments non antiarythmiques, donnant des torsades de pointes (bépridil, sultopride,...). [67]

### **8.1.7 Mises en garde**

- De rares cas de réactions de type pseudo-anaphylactiques étant survenus chez certains patients, une attention particulière sera portée avant toute administration chez des sujets présentant un terrain atopique.

- En cas d'ulcère gastro-duodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.

- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites.

- Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie. Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écartier toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement l'apparition de pathologies infectieuses.

- Les corticoïdes injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle).

- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que la méthylprednisolone est inscrite sur la liste des substances dopantes. [67]

### **8.1.8 Mesures associées et précautions d'emploi**

- repos
- régime pauvre en sel en raison de la rétention d'eau et de sel provoquée par les corticoïdes. (la méthylprednisolone a une demi-vie très longue)
- régime pauvre en sucre
- +/- supplémentation potassique

- +/- surveillance clinique : tension artérielle, pouls, température, glycémie (attention chez les diabétiques !)... [30]
- les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole. [67]

## **8.1.9 Interactions**

### **8.1.9.1 Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

#### ***8.1.9.1.1 Acide acétylsalicylique par voie générale (et par extrapolation autres salicylés)***

On observe une diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes avec un risque de surdosage salicylé après son arrêt (augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes).

Il est donc conseillé d'adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les corticoïdes. [67]

#### ***8.1.9.1.2 Antiarythmiques donnant des torsades de pointes***

Amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol. [67]

#### ***8.1.9.1.3 Anticoagulants oraux***

La corticothérapie peut avoir un impact sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation.

Il existe donc un risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses.

Lorsque l'association est justifiée, il convient de renforcer la surveillance pendant la corticothérapie et après son arrêt. [67]

#### **8.1.9.1.4    *Autres hypokaliémiants***

Diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés), laxatifs stimulants, amphotéricine B (voie IV)

Risque accru d'hypokaliémie (effet additif). [67]

#### **8.1.9.1.5    *Digitaliques***

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Surveillance de la kaliémie, et, s'il y a lieu, ECG. [67]

#### **8.1.9.1.6    *Héparines (voie parentérale)***

Aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses. [67]

#### **8.1.9.1.7    *Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants***

Elévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes).

Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt. [67]

## **8.1.9.2 Associations à prendre en compte**

### **8.1.9.2.1 *Antihypertenseurs***

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes). [67]

### **8.1.9.2.2 *Ciclosporine***

Augmentation possible des concentrations plasmatiques de ciclosporine et de la créatinémie.

Mécanisme invoqué: diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine. [67]

### **8.1.9.2.3 *Fluoroquinolones***

Possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée. [67]

### **8.1.9.2.4 *Interféron alpha***

Risque d'inhibition de l'action de l'interféron. [67]

### **8.1.9.2.5 *Vaccins vivants atténués***

Risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. [67]

### **8.1.10 Grossesse**

Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre. [67]

En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse si besoin. [67]

### **8.1.11 Allaitement**

En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé. [67]

## **8.2 Traitements de fond**

Il vise à contrôler le processus pathologique, soit en agissant par des agents immunomodulateurs sur des étapes de la réponse immune, soit en diminuant la réponse immunitaire par des immunosuppresseurs, et, dès que ce sera possible, en protégeant l'axone et la myéline, voire en favorisant leur réparation. [39]

### **8.2.1 Les formes rémittentes**

#### **8.2.1.1 Les interférons**

Les interférons (IFN) sont classés en deux types. Le type II est représenté par l'IFN- $\gamma$  produit par les lymphocytes T CD4 et ayant un effet pro-inflammatoire. Les IFN de type I ont une activité anti-inflammatoire. Ils comprennent l'IFN- $\alpha$  produit par les leucocytes, l'IFN- $\omega$  qui en est proche, et l'IFN- $\beta$ . C'est ce dernier qui a été le plus étudié dans la SEP en raison de sa bonne efficacité. [16]

### **8.2.1.1.1 Les interférons $\alpha$**

Quelques études ont concerné cette molécule mais des résultats modestes et la meilleure tolérance de l'IFN- $\beta$  ont amené à abandonner cette voie thérapeutique. [92]

### **8.2.1.1.2 Les interférons $\beta$**

#### **8.2.1.1.2.1 Mécanisme**

Ce sont des traitements immunomodulateurs qui agissent en modifiant la réponse immunitaire sans entraîner de diminution des défenses du système immunitaire. [92]

#### **8.2.1.1.2.2 Spécialités disponibles**

Actuellement, trois interférons sont disponibles, par ordre alphabétique :

##### **8.2.1.1.2.2.1 Avonex® (laboratoire Biogen)**

- IFN- $\beta$ -1a
- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 1997 [55]
- Posologie : 30  $\mu$ g administré par voie intramusculaire 1 fois par semaine
- Conservation : à température ambiante (<25°C)
- Indications :
  - 1- Patient ambulatoire<sup>43</sup> (EDSS=5,5), SEP de forme rémittente ayant présenté au moins 2 poussées au cours des 3 dernières années.
  - 2- Dès la première poussée pour une période de 12 mois renouvelable, si des critères IRM sont satisfaits (9 lésions dont au moins 1 prend le contraste), tout autre diagnostic différentiel ayant été raisonnablement exclu. [92]
- SMR : niveau important. [103]

##### **8.2.1.1.2.2.2 Bétaféron® (laboratoire Schering)**

- IFN- $\beta$ -1b
- AMM en 1995 [55]

---

<sup>43</sup> Patient qui peut marcher seul.

- Posologie : 20 µg administré par voie sous-cutanée tous les 2 jours

- Indications :

- 1- Patient ambulatoire (EDSS=5,5), SEP de forme rémittente ayant présenté au moins 2 poussées au cours des 2 dernières années.

- 2- Dans les formes secondairement progressives pour une période de 12 mois renouvelable, si l'EDSS est inférieur ou égal à 6,5 (capable de marcher 20m) et qu'il existe au moins une poussée durant les deux dernières années. [92]

- 3- Ce médicament a également l'AMM dans les CIS<sup>44</sup>, où le patient n'éprouve qu'une seule atteinte neurologique et où les images IRM montrent des anomalies à type de lésions cérébrales. [88]

- SMR : niveau important. [103]

#### 8.2.1.1.2.2.3 Rebif® (laboratoire Serono)

- IFN-β-1a

- AMM en 1998 [55]

- Posologie : 22 ou 44 µg administré par voie sous-cutanée 3 fois par semaine ; la dose la plus élevée est recommandée, la dose inférieure sera proposée en cas de mauvaise tolérance.

- Indications :

- 1- Patient ambulatoire (EDSS=5,5), SEP de forme rémittente ayant présenté au moins 2 poussées au cours des 2 dernières années.

- 2- Ce médicament a également l'AMM pour les CIS. [92]

- SMR : niveau important. [103]

Aucun interféron n'a prouvé de supériorité en terme d'efficacité. Il n'y a donc pas d'argument scientifique, à ce jour, pour privilégier une molécule par rapport aux autres dans le cadre de leurs indications respectives. [92]

Dans les formes peu sévères une abstention thérapeutique est parfaitement envisageable, même si les critères de l'AMM sont réunis. Une surveillance clinique régulière est alors de mise. [18]

---

<sup>44</sup> Syndrome Cliniquement Isolé.

#### **8.2.1.1.2.3 Origine**

L'IFN- $\beta$ -1b, non glycosylé, est produit par *Escherichia coli*. L'IFN- $\beta$ -1a, glycosylé, diffère de deux acides aminés de l'IFN- $\beta$ -1b. Il est produit à partir de cellules ovariennes de hamster et possède une structure identique à celle de l'IFN- $\beta$  naturel humain.

#### **8.2.1.1.2.4 Efficacité**

Ils permettent une diminution de la fréquence des poussées d'environ 30 à 35%, un ralentissement de la progression du handicap (fait non étudié dans l'étude princeps mais qui l'a été par la suite), une diminution de la sévérité des poussées et une réduction de l'activité de la maladie mesurée par IRM. [16, 43]

A ce jour, aucune étude n'a montré qu'un traitement par INF- $\beta$  modifie le délai d'apparition de la phase secondairement progressive. [18]

Un éventuel échec du traitement sera affirmé par la persistance de poussées nombreuses et sévères, l'installation d'un déficit progressif entre les poussées ou la survenue d'une progression rapide. Il devra faire envisager un arrêt ou une modification du traitement. [92]

Le développement d'anticorps neutralisants a été rapporté à des taux différents selon les produits : 38% avec l'IFN- $\beta$ -1b, 24% avec l'IFN- $\beta$ -1a sous cutané 22 $\mu$ g, 12,5% avec l'IFN- $\beta$ -1a sous cutané 44 $\mu$ g et 14% avec l'IFN- $\beta$ -1a intra musculaire. Il a été montré que la présence de ces anticorps était associée à une efficacité moindre du traitement. [47]

#### **8.2.1.1.2.5 Un traitement dès la première poussée ?**

Un traitement dès la première poussée peut retarder la survenue de la deuxième. C'est pourquoi, lorsque les patients n'ont eu qu'un seul évènement clinique (CIS), mais que tous les critères sont réunis pour faire le diagnostic de SEP, on a aujourd'hui la possibilité de démarrer le traitement sans attendre la seconde poussée. [18]

#### **8.2.1.1.2.6 Durée du traitement**

Une franche diminution de la fréquence des poussées incite à poursuivre le traitement, sans limite de temps. Si le patient le souhaite, il est possible d'arrêter le traitement.

En cas de non diminution ou d'augmentation de la fréquence des poussées et si la forme reste rémittente, l'augmentation de la posologie ou le changement d'IFN- $\beta$  ne sont pas recommandés. [18]

En cas d'évolution vers une forme régressive, le recours au Tysabri® est à envisager. [67]

#### **8.2.1.1.2.7 Contre-indications**

Les contre-indications sont communes aux trois :

- allaitement,
- antécédents de troubles dépressifs sévères et/ou d'idées suicidaires,
- épilepsie non contrôlée par le traitement,
- insuffisance cardiaque, hépatique et rénale sévère,
- antécédents d'hypersensibilité à l'interféron ou à l'albumine humaine.

N.B. : de nombreuses grossesses fortuites ont débuté sous IFN sans effets indésirables. De ce fait, pour les femmes dont le risque d'arrêter le traitement est de voir la maladie s'aggraver, il leur est conseillé de continuer leur traitement et de ne l'arrêter que lorsque le début de la grossesse est confirmé. [92]

#### **8.2.1.1.2.8 Effets secondaires**

Ils consistent habituellement en des réactions inflammatoires aux sites d'injection et en des symptômes pseudo-grippaux :

- les effets secondaires locaux se manifestent par des douleurs, des rougeurs et des inflammations le plus souvent. Il peut également apparaître une irritation cutanée, des ecchymoses, des érythèmes, des oedèmes cutanés, des saignements locaux au point d'injection, des tuméfactions périphériques, etc.... [103]

En ce qui concerne ces réactions cutanées, la meilleure prévention est la rotation des sites d'injection (cuisses, fesses et ventre) et une bonne éducation par une infirmière spécialisée. Il est également déconseillé d'utiliser des solutions alcoolisées pour ne pas aggraver ces effets. Le patient doit par ailleurs sortir la seringue du réfrigérateur 1h avant de l'effectuer pour éviter qu'un produit trop froid n'augmente ces effets gênants. [43]

- les symptômes pseudo-grippaux consistent en : fièvre, douleurs musculaires, douleurs articulaires, fatigue, maux de tête, nausées, hypersudation, etc.... [103]

Ceux-ci sont fréquents au cours des trois premiers mois mais ont tendance à s'estomper ultérieurement. Ces effets peuvent le plus souvent être contrôlés par des médicaments symptomatiques simples : il est conseillé de prendre 1g de paracétamol ou 400 mg d'ibuprofène au moment de l'injection en fonction de l'intensité des symptômes. Le patient ne doit pas hésiter à en reprendre quelques temps après l'injection si besoin. [92]

- une atteinte hépatique est possible mais rare. Cela nécessite cependant une surveillance biologique. [103]

#### **8.2.1.1.2.9 Surveillance biologique**

Hormis la surveillance clinique habituelle, des contrôles sanguins doivent être réalisés régulièrement : tous les mois pendant les trois premiers mois, puis tous les trois mois, et enfin au bout d'un an, tous les six mois. Il s'agit de surveiller la fonction hépatique et la numération de formule sanguine. [92]

#### **8.2.1.1.2.10 Prescription**

La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en neurologie, et doivent se faire sur des ordonnances de médicaments d'exception. [56]

### **8.2.1.2 L'Acétate de Glatiramère (Copaxone®, laboratoire Sanofi-aventis et Teva)**

#### **8.2.1.2.1 Mécanisme**

Il s'agit également d'un traitement immunomodulateur dont le mécanisme est différent de celui des interférons. Il possède une structure proche de celle d'un des composants de la myéline et agit en tant que « leurre » en détournant la réaction immunitaire vers lui-même. [92]

Ce peptide de synthèse est formé en réalité de multiples peptides constitués de façon aléatoire sur la base de quatre acides aminés présents dans la PBM : l'alanine, la lysine, le glutamate et la thyrosine. [23]

#### **8.2.1.2.2 *Présentation et posologie***

Il s'agit d'un traitement injectable, administré par voie sous cutanée quotidiennement. [92]

#### **8.2.1.2.3 *Indication***

Il est indiqué chez le patient ambulatoire ayant fait au moins deux poussées au cours des deux dernières années, ainsi que dans le cas d'évènement clinique isolé. [92]

Il est également indiqué en cas d'intolérance majeure à l'IFN- $\beta$ , de contre-indication à ce produit ou suite à une résistance à l'IFN-  $\beta$ . [18]

#### **8.2.1.2.4 *Efficacité***

Il permet une diminution d'environ 30% de la fréquence des poussées<sup>45</sup>. [92]

#### **8.2.1.2.5 *Contre-indications***

Il s'agit d'antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du produit et de la grossesse par manque de données. [92]

#### **8.2.1.2.6 *Effets secondaires***

La tolérance générale est satisfaisante. Notamment il n'existe pas de syndrome pseudogrippal contrairement à l'interféron. Le seul effet secondaire important est la survenue de réactions générales après les injections à la fréquence de 1/840, chez 15% des patients. Ces

---

<sup>45</sup> Etudes randomisée à grande échelle menée dans les formes rémittentes (Johnson et al., 1995)

réactions d'hypersensibilités immédiates<sup>46</sup> ont toujours été transitoires et d'évolution bénigne. [23]

La tolérance cutanée locale est variable, mais souvent excellente. [92]

Le plus fréquemment, on observe des réactions oedémateuses de nature allergique. Les autres effets cutanés rencontrés sont : douleur locale au point d'injection, érythème, induration, inflammation locale au point d'injection, prurit, etc.... La meilleure prévention reste là aussi la variation des sites d'injection. [103]

#### **8.2.1.2.7 Surveillance biologique**

Son utilisation ne nécessite pas de surveillance biologique. [92]

#### **8.2.1.2.8 Prescription**

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie, et effectuée sur des ordonnances de médicament d'exception. [55]

#### **8.2.1.2.9 AMM**

AMM obtenue en 2004. [55]

#### **8.2.1.2.10 SMR, ASMR<sup>47</sup>**

SMR important,

ASMR de niveau 1 (amélioration du service médical rendu jugée majeure) [46]

### **8.2.1.3 Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV)**

Elles n'ont plus aucune indication dans cette pathologie en raison de leur inefficacité.

---

<sup>46</sup> Flush, polypnée, oppression thoracique, anxiété.

<sup>47</sup> Etabli par l'AFSSAPS, il apprécie l'Amélioration du Service Médical Rendu par un médicament par comparaison aux autres médicaments déjà commercialisés dans la même classe. Elle est cotée de I à V, de majeure à nulle.

## **8.2.2 Les formes agressives**

### **8.2.2.1 Les immunosuppresseurs**

#### **8.2.2.1.1 *L’Azathioprine (Imurel®, laboratoire GSK)***

##### **8.2.2.1.1.1 Indications**

Il s’agit d’un traitement plus ancien, utilisé pour son activité immunosuppressive. Il reste prescrit aujourd’hui à ce titre dans les cas de transplantation pour la prévention du rejet de greffe. Les essais cliniques ayant évalué ce traitement sont anciens et peu nombreux. Ils suggèrent cependant une efficacité modérée sur le nombre de poussées. [92]

##### **8.2.2.1.1.2 Posologie**

Ce traitement nécessite 2cp à 25 mg/jour. [92]

##### **8.2.2.1.1.3 Effets secondaires et surveillance biologique**

En raison de sa toxicité une surveillance biologique est nécessaire. Une toxicité hématologique dose-dépendante est fréquente : leucopénie et lymphopénie. Un contrôle hebdomadaire, le premier mois, puis mensuel de la numération est donc nécessaire pour adapter la posologie. Des hépatites cholestatiques sont parfois observées, régressives à l’arrêt du traitement. Les transaminases doivent donc être mesurées tous les trois mois. Ce traitement doit cependant être impérativement interrompu après 10 années d’utilisation à cause du risque élevé de survenue de cancer [8]

#### **8.2.2.1.2 *La Mitoxantrone (Elsep®, laboratoire Whyet Pharmaceuticals)***

##### **8.2.2.1.2.1 Indication**

###### **8.2.2.1.2.1.1 Dans la SEP**

Puissant agent immunosuppresseur, elle est réservée aux formes très actives de SEP en deuxième intention. Elle est donc utilisée lors de poussées très fréquentes, laissant des

séquelles responsables d'une majoration du handicap et avec des signes d'activité à l'IRM. [92]

Il est généralement prescrit en cas d'échec ou d'intolérance au Tysabri®. Son usage est strictement hospitalier et il s'administre en 6 perfusions maximum en raison d'un risque d'atteinte cardiaque. [89]

#### 8.2.2.1.2.1.2 En cancérologie

L'Elsep\* est également utilisé dans les cancers du sein et de la prostate à dose plus importante. [89]

### 8.2.2.1.2.2 Propriétés pharmacologiques

#### 8.2.2.1.2.2.1 Propriétés pharmacodynamiques

La mitoxantrone appartient à la classe des anthracyclines et apparentés.

Elle est un antinéoplasique cytostatique appartenant à la famille des anthracène-diones de synthèse. Son mode d'action principal est l'activité intercalante, son point d'impact se situerait au niveau de l'ADN. Le mécanisme d'action dans la SEP n'est pas complètement élucidé. Elsep® est un puissant agent immuno-suppresseur non sélectif. [67]

#### 8.2.2.1.2.2.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la mitoxantrone sont : une clairance plasmatique rapide, une longue demi-vie d'élimination sans modification très significative en cas d'anomalies fonctionnelles rénale ou hépatique et des concentrations tissulaires persistantes. [67]

### 8.2.2.1.2.3 Efficacité

Elle permet de diminuer significativement le nombre de poussées, le niveau de handicap résiduel et le nombre de lésions IRM. Néanmoins, son utilisation est limitée par sa

toxicité, en particulier sur le cœur et les cellules sanguines. Il est donc indispensable d'évaluer le rapport bénéfice/risque avant toute utilisation, de ne pas dépasser une dose cumulée maximale calculée individuellement et de se soumettre à une surveillance cardiologique et biologique régulière. [92]

#### **8.2.2.1.2.4 Effets indésirables**

- Toxicité hématologique : une leucopénie peut survenir après chaque administration. Elle est généralement transitoire avec un nombre de leucocytes le plus bas vers le 10<sup>e</sup> jour et une récupération spontanée vers le 20<sup>e</sup> jour. Il peut se produire une thrombocytopénie également réversible.

- Toxicité cardiaque : possibles anomalies de l'ECG.

- Aménorrhées (risque d'aménorrhée définitive chez les femmes de plus de 35 ans) et ménorragies.

- Toxicité digestive : nausées et vomissements transitoires.

- Alopécie : si elle se produit, elle est généralement modérée et réversible à l'arrêt du traitement.

- Une coloration bleu-vert des urines et/ou de la sclérotique<sup>48</sup> peut survenir en cours de traitement.

- Réactions allergiques, anaphylactoïdes et bronchospasmes sont possibles en raison de la présence de métabisulfite de sodium.

- D'autres effets indésirables ont été signalés : anorexie, diarrhée, dyspnée, fatigue, accès fébriles, infections, ... [55]

#### **8.2.2.1.2.5 Contre-indications**

- hypersensibilité à la mitoxantrone ou à l'un des constituants du médicament

- patients ayant reçu antérieurement de la mitoxantrone ou des anthracyclines

- cardiopathies

- myélodysplasie

- anomalies de la Numération de Formule Sanguine (en dessous des valeurs usuelles du patient)

- antécédents d'hémopathie maligne

---

<sup>48</sup> Membrane blanche et opaque qui forme le « blanc » de l'œil.

- grossesse ou allaitement, femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace
- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune
- insuffisance hépatique. [67]

#### **8.2.2.1.2.6 Mises en garde**

Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés des risques potentiels liés à l'utilisation de la mitoxantrone. Ce traitement fera l'objet d'un accord de soins, avec signature d'un consentement demandé par l'HAS. [67]

Il existe un risque hématologique à court terme (neutropénies) et à long terme (leucémies) nécessitant une surveillance régulière du patient.

Un traitement par mitoxantrone nécessite une surveillance régulière de la fonction cardiaque par mesure de la fonction d'éjection ventriculaire gauche.

En raison de l'effet mutagène et carcinogène du produit et de l'existence d'atrophie testiculaire chez l'animal, il est recommandé d'informer le patient d'un éventuel risque d'atteinte des lignées des cellules germinales pouvant altérer, sans preuve de réversibilité, la fertilité masculine. [67]

#### **8.2.2.1.2.7 Interactions**

##### 8.2.2.1.2.7.1 Association contre-indiquée

##### 8.2.2.1.2.7.1.1 *Vaccin contre la fièvre jaune*

Risque de maladie vaccinale généralisée potentiellement mortelle

##### 8.2.2.1.2.7.2 Associations à prendre en compte

##### 8.2.2.1.2.7.2.1 *Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus*

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération. [67]

#### **8.2.2.1.2.8 Grossesse et allaitement**

L'utilisation de la mitoxantrone est contre-indiquée au cours de la grossesse et de l'allaitement ainsi que chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. En effet, il existe du fait du mécanisme d'action de la mitoxantrone, un risque potentiel d'atteinte de l'ADN fœtal. Ces femmes doivent donc utiliser un moyen de contraception efficace le mois précédent le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement. Elles doivent effectuer un test de grossesse (dosage des  $\beta$ -HCG plasmatiques) avant l'instauration du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement puis 3 mois après l'arrêt du traitement. [67]

#### **8.2.2.1.2.9 Conditions de prescription**

Elsep® fait partie de la réserve hospitalière. Sa prescription est réservée aux neurologues des services spécialisés en neurologie. Ce médicament nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins du patient ainsi qu'une surveillance particulière pendant le traitement. [80]

#### **8.2.2.1.2.10 AMM**

AMM en 2003. [80]

#### **8.2.2.1.2.11 SMR, ASMR**

SMR : niveau important

ASMR : niveau III (amélioration modeste. [103]

### **8.2.2.1.3** *Le natalizumab (Tysabri®), laboratoire Biogen Idec)*

#### **8.2.2.1.3.1 Mécanisme**

Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant humanisé. Il est dirigé contre certaines sous-unités d'intégrines<sup>49</sup> ( $\alpha 4\beta 1$  et  $\alpha 4\beta 7$ ) exprimées à la surface des lymphocytes (à l'exception des neutrophiles). [4]

Le natalizumab est donc un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion. Il bloque ainsi la migration des lymphocytes T activés du sang périphérique à travers la barrière hématoencéphalique vers les tissus parenchymateux inflammatoires, en l'occurrence ici, le parenchyme cérébral. [66]

Un autre mécanisme d'action du natalizumab pourrait consister à supprimer les réactions inflammatoires en cours dans les tissus pathologiques. Il inhiberait les interactions des leucocytes exprimant la sous-unité intégrine  $\alpha 4$  avec leurs ligands dans la matrice extracellulaire et sur les cellules parenchymateuses.

Le natalizumab pourrait donc agir en supprimant l'activité inflammatoire dans la zone malade et en inhibant le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires. [72]

#### **8.2.2.1.3.2 Indication**

Le Tysabri® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de SEP rémittente-récurrente chez les patients adultes uniquement.

Compte tenu des effets indésirables préoccupants liés à son utilisation, le traitement est limité aux groupes de patients suivants :

- En seconde intention chez les patients présentant une forme très active de la maladie et n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par IFN-bêta. Les patients doivent avoir présenté au moins une poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous interféron bêta et doivent présenter au moins 9 lésions

---

<sup>49</sup> Intégrines : récepteurs situés sur les membranes cellulaires, il s'agit d'un hétérodimère intervenant dans l'adhérence entre les cellules.

hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au mois une lésion rehaussée après injection de gadolinium.

ou

- En première intention chez les patients présentant une SEP rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. [67]

#### **8.2.2.1.3.3 Posologie**

300 mg en perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines.

Le traitement est réservé à l'usage hospitalier, et doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques, dans des centres bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM. [4]

#### **8.2.2.1.3.4 Efficacité**

Le Tysabri® permet une diminution de 68% à 81% du taux des poussées, et une diminution de 42% à 53% de la progression du handicap<sup>50</sup>. [4]

#### **8.2.2.1.3.5 Effets secondaires**

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- réactions liées à la perfusion : dans les études cliniques contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP, un évènement lié à la perfusion a été défini comme un évènement indésirable survenant pendant la perfusion ou dans l'heure suivant l'arrêt de celle-ci. Ce type d'évènement s'est produit chez 23,1% des patients souffrant de SEP traités par natalizumab (placebo : 18,7%). Les évènements qui ont été rapportés plus souvent sous natalizumab que sous placebo comportaient : sensations vertigineuses, nausées, urticaire et frissons. [77]

---

<sup>50</sup> Etude AFFIRM : natalizumab en monothérapie *versus* placebo, randomisée, en double aveugle.

- nausées,
- vomissements,
- fatigue,
- fièvre,
- rhinopharyngites,
- infections urinaires,
- arthralgies,
- douleurs des extrémités,
- maux de tête, [4]

- immunogénicité : la poursuite du traitement devra être reconsidérée soigneusement chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique au-delà de 6 mois. En effet, des anticorps anti-natalizumab ont été décelés chez 10% des patients au cours des études contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP. Des anticorps anti-natalizumab persistants (un test positif, et un second test positif au moins 6 semaines après) sont apparus chez environ 6% des patients. La présence des anticorps persistants a été associée à une diminution importante de l'efficacité de Tysabri® et à une augmentation de la fréquence des réactions d'hypersensibilité. Il conviendra d'arrêter le traitement chez les patients porteurs d'anticorps persistants. [77]

- infections, y compris LEMP<sup>51</sup> et infections opportunistes : dans les études contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients souffrant de SEP, le taux d'infections a été d'environ 1,5 par patients-année sous natalizumab et sous placebo : la nature des infections a été généralement comparable dans les deux groupes. Après commercialisation, des cas graves ont été rapportés, dont un cas fatal d'encéphalite herpétique.

La majorité des patients n'a pas interrompu le traitement au cours des infections et leur guérison a été obtenue par un traitement approprié.

Des cas de LEMP ont été rapportés au cours des études cliniques. Cette leucoencéphalopathie entraîne généralement un handicap sévère ou le décès. Deux cas, dont un mortel, sont survenus au cours des études pivots chez les patients souffrant de SEP et ayant reçu un traitement concomitant par IFN bêta-1a pendant plus de 2 ans. Des cas de LEMP chez des patients ayant reçu Tysabri® en monothérapie ont été rapportés après commercialisation. [77]

Cas de LEMP en 2008 :

---

<sup>51</sup> Leucoencéphalopathie multifocale progressive : maladie du système nerveux central, d'évolution subaiguë, causée par une réactivation du virus JC, survenant essentiellement chez les patients immunodéprimés. Cette maladie entraîne généralement un handicap sévère ou le décès.

- à la fin du mois de juillet 2008, deux cas de LEMP ont été rapportés en Europe chez des patients atteints de SEP recevant du Tysabri®.
- Chez ces patients, Tysabri® a été administré en monothérapie pendant environ 17 et 14 mois.

Au total, quatre cas de LEMP ont ainsi été rapportés chez des patients atteints de SEP et traités par Tysabri®. [67]

Deux cas, dont un d'évolution fatale, avaient été observés chez des patients recevant Tysabri® en association avec un IFN-bêta au cours d'un essai clinique pré-AMM. L'association avec les IFN-bêta ou l'acétate de glatiramère est contre-indiquée. [67]

- troubles hépatiques : des cas de troubles hépatiques graves, des cas d'augmentation des enzymes hépatiques, et d'hyperbilirubinémie ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché de Tysabri®.

#### **8.2.2.1.3.6 Contre-indications**

- hypersensibilité,
- leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP),
- patients présentant un risque accru d'infections opportunistes,
- cancers diagnostiqués en évolution à l'exception des carcinomes basocellulaires,
- enfants et adolescents,
- grossesse et allaitement. [72]
- association avec les IFN bêta ou l'acétate de glatiramère. [77]

#### **8.2.2.1.3.7 Grossesse et allaitement**

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'administration de natalizumab chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu. Le natalizumab ne doit pas être administré au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. En cas de grossesse débutant sous Tysabri®, l'arrêt du traitement devra être envisagé. [77]

Le passage de Tysabri® dans le lait maternel n'est pas connu, cependant il a été observé chez l'animal. Par conséquent, les femmes traitées par Tysabri® ne doivent pas allaiter. [77]

#### **8.2.2.1.3.8 AMM**

AMM en 2006 [66]

#### **8.2.2.1.3.9 SMR, ASMR<sup>52</sup>**

Le SMR est important. [66]

L'ASMR est de niveau III (amélioration modeste) dans la prise en charge des patients ayant une forme agressive de SEP rémittente, définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésions rehaussées par le Gadolinium sur l'IRM cérébrale. [4]

### **8.2.2.2 Les formes progressives**

#### **8.2.2.2.1 *Particularités des formes progressives***

La prise en charge varie selon qu'il s'agisse d'une forme secondairement progressive encore active, d'une forme secondairement progressive sans poussées ou d'une forme primitivement progressive. [92]

Dans les deux derniers cas, aucun traitement médicamenteux n'a véritablement démontré d'efficacité. En effet, ces formes relèvent sûrement d'autres mécanismes, parmi lesquels les phénomènes de dégénérescence prennent le pas sur les phénomènes inflammatoires. Les traitements immunosuppresseurs pourraient avoir une petite action sur la courbe évolutive de la maladie. Le traitement repose également sur une prise en charge rééducative et symptomatique, très bénéfique sur le maintien de l'autonomie et sur la qualité de vie. [92]

---

<sup>52</sup> ASMR : établi par l'AFSSAPS, il apprécie l'Amélioration du Service Médical Rendu par un médicament par comparaison aux autres médicaments déjà commercialisés dans la même classe. Elle est cotée de I à V, de majeure à nulle.

D'un point de vue pratique, le traitement des formes progressives primaires ou secondaires reste difficile. En effet, les formes progressives présentent des particularités physiopathologiques qui pourront constituer des cibles thérapeutiques spécifiques : atteinte majeure des oligodendrocytes, démyélinisation caractéristique et présence d'infiltrats lymphocytaires signe d'une inflammation typique. Les espoirs reposent donc sur la neuroprotection qui permettrait de ralentir l'évolution de la maladie et la progression du handicap. [69]

#### **8.2.2.2.2 *Interféron bêta***

Néanmoins, les traitements actuels peuvent être prescrits dans certains cas. L'IFN-bêta a montré une certaine efficacité pour le traitement des formes SEP-SP avec persistance de poussées. L'IFN-bêta 1b peut donc être prescrit, notamment lorsque des poussées se surajoutent à l'évolution progressive. Néanmoins, il n'agit que sur la composante inflammatoire et, de ce fait, limite l'impact sur la composante dégénérative de la maladie. [69]

#### **8.2.2.2.3 *Quelle place pour les immunosuppresseurs ?***

##### **8.2.2.2.3.1 Mitoxantrone (Novantrone®, ELSEP®)**

Une étude européenne, portant sur les formes évolutives, a montré que la mitoxantrone avait un intérêt tant sur l'évolution clinique, avec des effets sur la progression du handicap et la fréquence des poussées, que sur les données en IRM. Cependant, ce traitement présente des risques de toxicité cardiaque et hématologique qu'il faut évaluer avant de débiter le traitement. [69]

##### **8.2.2.2.3.2 Méthotrexate**

Quant au méthotrexate, il n'a montré aucun effet significatif sur la progression du handicap et est donc peu utilisé. [69]

### 8.2.2.2.3.3 Cyclophosphamide (Endoxan®)

Il s'agit d'un alkylant appartenant aux moutardes azotées. Les fortes doses entraînent une inhibition des cellules lymphocytaires en périphérie et dans le système nerveux central. Le corollaire en est une inhibition de l'immunité cellulaire avec baisse de la production lymphocytaire d'interféron gamma et une augmentation de la production de certaines interleukines. [60]

#### 8.2.2.2.3.3.1 Utilisation

Malgré des résultats discordants, le cyclophosphamide reste fréquemment utilisé, en particulier en France, dans les formes progressives primaires et secondaires de SEP. Plusieurs études pilotes de phase II ont concerné des formes rémittentes, d'autres ont montré sur de faibles cohortes également que le cyclophosphamide pouvait être un recours efficace en relais ou en association à un interféron. [60]

#### 8.2.2.2.3.3.2 Etudes

Une étude rétrospective française portant sur 490 patients a montré que ce traitement permettrait une stabilisation ou amélioration de 78% des patients ayant une SEP-SP et 73,5% des formes PP à un an. Les patients ayant une amélioration de l'EDSS avaient une ancienneté de la phase SP de 5,1 ans en moyenne [61].

Ces différentes études ont montré par ailleurs une tolérance acceptable de ce traitement au cours de la SEP aux doses utilisées. Dans l'étude rétrospective française seuls 4,5% des patients ont présenté un évènement indésirable sévère (vomissements, leucopénie, infections, alopecie irréversible et hépatite). Seul un patient a dû interrompre ce traitement, du fait d'une hépatite [61]. Les doses utilisées (750 mg/m<sup>2</sup>) permettent d'éviter d'atteindre les doses cumulées à risque onco-hématologique. [60]

Ainsi, le cyclophosphamide semble donner des résultats encourageants dans le traitement des formes SP de SEP, mais n'a pas encore été évalué de manière rigoureuse. C'est pourquoi un essai clinique randomisé en double aveugle a été proposé (PROMESS), coordonné par le CHRU de Bordeaux, pour évaluer l'efficacité et la tolérance du cyclophosphamide dans les formes SP de la SEP. [60]

#### 8.2.2.2.3.3.3 Effets indésirables

- alopecie,
- nausées
- vomissements,
- cystite hémorragique,
- infertilité,
- infection,
- cancers. [93]

#### 8.2.2.2.3.3.4 Surveillance

Le traitement nécessite une surveillance étroite et constante du patient, notamment p0 la numération globulaire, les épreuves de la fonction hépatique et l'analyse des urines. [93]

#### **8.2.2.2.3.4 Mycophénolate Mofétil (Cellcept®)**

Il s'agit d'un traitement immunosuppresseur dont l'utilisation en monothérapie dans la SEP reste peu décrite.

Le traitement par mycophénolate mofétil est bien toléré chez les patients atteints de SEP. Les effets secondaires nécessitant un arrêt du traitement sont peu fréquents et non grave, hormis un cancer du sein dont l'imputabilité au traitement est discutable.

Ce traitement apparaît donc comme une alternative intéressante aux immunomodulateurs chez les patients atteints de SEP. [36]

## 8.2.2.2.4 *Traitements à venir dans les trois prochaines années*

### 8.2.2.2.4.1 *Cinq traitements per os en développement*

#### 8.2.2.2.4.1.1 Généralités

La plupart des recherches cliniques actuelles visent à remplacer les injections d'interférons  $\beta$  (IFN $\beta$ ) et de copaxone par des médicaments pouvant être administrés par voie orale, ce qui serait plus confortable pour les patients. Elles incluent uniquement les formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques. [78]

Les cinq traitements par voie orale les plus avancés (phase III<sup>53</sup> en cours ou terminées) sont le Fingolimod (FTY720), la Cladribine, le Fumarate (BG-12), le Teriflunomid et le Laquinimod. Deux études différentes, de phase III, sont maintenant le plus souvent requises, par les autorités de santé, soit européennes (EMEA<sup>54</sup>) soit américaines (FDA<sup>55</sup>), pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Toutes ces grandes études concernant les nouveaux médicaments sont développées par des firmes pharmaceutiques à l'échelon mondial. Les Universités, les Etats ou l'Union Européenne n'ont pas actuellement les moyens financiers pour développer directement de telles études. [88]

Le Fingolimod et la Cladribine seront les premiers à être à la disposition des patients atteints d'une SEP évoluant par poussées (pour 2010 ou 2011), selon la rapidité des procédures mises en route par les autorités de santé, et si les dernières études, testant leur efficacité et leur tolérance, confirment les études déjà réalisées avec ces médicaments. [88]

---

<sup>53</sup> Les études cliniques pour le développement d'un nouveau médicament comportent 4 phases. La phase III correspond à : des essais à grande échelle, une détermination de l'efficacité par essai randomisé en double aveugle avec groupe témoin.

<sup>54</sup> European Medical Agency.

<sup>55</sup> Food and Drug Administration

8.2.2.2.4.1.2 Le Fingolimod (FTY720®),  
laboratoires Novartis)

8.2.2.2.4.1.2.1 *Mode d'action*

Ce médicament se fixe sur des récepteurs des lymphocytes appelés « sphingosine 1P » ce qui provoque une captation des lymphocytes dans les ganglions périphériques. Les lymphocytes activés ne peuvent donc plus pénétrer dans le cerveau. Le Fingolimod aurait un effet protecteur pour les axones des nerfs et la myéline (effet démontré chez l'animal). [88]

8.2.2.2.4.1.2.2 *Etudes*

L'étude principale de Phase II (premières études, qui ont pour but de rechercher une efficacité chez les patients, dans les formes évoluant par poussées (281 patients inclus) avait montré une réduction de plus de 50% de la fréquence des poussées (donc effet sur les poussées plus marqué que pour les immunomodulateurs actuellement disponibles). Comme pour les immunomodulateurs, le Fingolimod a une très bonne efficacité sur les paramètres IRM, de l'ordre de 80 à 90% avec un maintien de l'efficacité clinique durant l'étude d'extension qui a duré 3 ans. Trois études de phase III sont actuellement en cours : « TRANSFORMS », « FREEDOMS 1 et 2 ». [88]

Une grande étude internationale de phase III a démarré en 2008 dans les formes progressives primaires (« INFORMS » 650 patients) (CHU de Bordeaux). [96]

8.2.2.2.4.1.2.3 *Bien toléré à court terme*

Etant donné la durée de l'étude, les effets à long terme ne peuvent pas encore être évalués. Par ailleurs, le fingolimod pénètre dans le cerveau et se fixe sur diverses cellules nerveuses et immunitaires. Certains effets sont positifs (fabrication de myéline) mais d'autres pourraient être indésirables. La séquestration pendant des années des lymphocytes dans les organes lymphoïdes pourrait poser problème.

A noter aussi la possibilité de diminuer la résistance aux infections opportunistes (herpès notamment) et à certains cancers (mélanomes en particulier). De tels cas ont été rapportés chez des malades traités par fingolimod et pourraient être liés à ce médicament. En résumé, un produit à première vue intéressant, plus actif que les immunomodulateurs sur les

poussées et plutôt bien toléré à court terme. Sa tolérance à long terme et ses effets sur la progression du handicap restent à démontrer. [78]

8.2.2.2.4.1.3 La Cladribine (Mylinax®) (laboratoire Merck-Serono)

8.2.2.2.4.1.3.1 *Mode d'action*

La Cladribine pénètre dans le cerveau. Elle possède un effet immunomodulateur sur les lymphocytes CD4 et certaines cytokines, messagers du système immunitaire. [96]

8.2.2.2.4.1.3.2 *Etudes*

L'étude de phase II par voie sous-cutanée a montré une diminution de 60% de la fréquence des poussées et une efficacité sur les paramètres IRM. [96]

L'étude de phase III par voie orale « CLARITY » (plus de 1 300 patients répartis en 3 bras testant 2 administrations à doses différentes contre placebo) sera la première de toutes les études de phase III des nouveaux traitements par voie orale dont nous devrions avoir les résultats. [96]

Elle est complétée par une étude de phase III (« ORACLE ») après un premier évènement démyélinisant. [96]

8.2.2.2.4.1.4 Le Teriflunomide (laboratoires Sanofi-Aventis)

8.2.2.2.4.1.4.1 *Mode d'action*

Il s'agit d'un inhibiteur d'une enzyme importante de la synthèse des bases des acides nucléiques ayant un effet modulateur sur les lymphocytes T pro-inflammatoires agressifs vis-à-vis du système nerveux. [88]

#### 8.2.2.2.4.1.4.2 *Etudes*

L'étude de phase II, publiée en 2006 dans « Neurology » avait inclus 160 patients, suivis pendant 36 semaines, répartis en 3 bras (placebo, 7 mg et 14 mg de Teriflunomide). Cette étude avait montré une diminution de moitié des lésions actives en IRM et une diminution de 28% et 32% des poussées par rapport au bras placebo. Ce traitement a été bien toléré, sans effet secondaire sérieux notable.

Des études de phase II d'association avec l'interféron et la Copaxone sont aussi en cours.

L'étude de phase III « TEMSO » (1088 patients : placebo, 7 mg ou 14 mg durant deux ans) a débuté en mars 2008.

Une autre étude de phase III « TOWER » porte sur 1110 patients (trois bras : placebo, 7 mg ou 14 mg durant un an) a commencé fin 2008.

Une troisième étude de phase II (« TOPIC ») a débuté fin 2008 chez les patients ayant présenté une seule première poussée à risque d'évoluer vers une SEP. [88]

#### 8.2.2.2.4.1.5 Le Dimethyl fumarate (BG-12®), (laboratoires Biogen-Idec)

##### 8.2.2.2.4.1.5.1 *Mode d'action*

L'acide fumarique possède à la fois un effet anti-inflammatoire et protecteur en activant Nrf2 (un antioxydant qui protège les cellules du système nerveux). Il a montré une efficacité dans le psoriasis et, comme les autres médicaments en voie de développement, une efficacité aussi chez l'animal dans les modèles de SEP.

##### 8.2.2.2.4.1.5.2 *Etudes*

Une étude de phase II (Kappos et coll.) publiée en octobre 2008 dans le « Lancet » a montré une efficacité sur les critères IRM avec la plus forte dose de 720 mg (diminution de 69% des prises de contraste en IRM et de 48% des nouvelles lésions en T2) ainsi qu'un effet sur les poussées avec une diminution de 32% de la fréquence des poussées. Deux grandes études de phase III « DEFINE » et « CONFIRM » ont débuté fin 2008. [88]

#### 8.2.2.2.4.1.5.3 *Efficacité*

L'étude phase II a porté sur 257 patients répartis en quatre groupes : placebo, 120mg x 2, 120 mg x 3 et 240 mg x 3 par jour. Comme cela devient de plus en plus fréquent, le groupe placebo a reçu la substance active après six mois ce qui rend impossible une évaluation des effets sur la progression sur une aussi courte durée. Les doses les plus élevées donnent les meilleurs résultats, à savoir une diminution des plaques actives en IRM de 69% et une réduction des poussées de 32%. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec les IFNs. Les effets secondaires sont caractérisés par des bouffées de chaleur et des troubles gastro-intestinaux. Ce qui est plus inquiétant est que 25 % des patients ayant reçu les fortes doses ont quitté l'étude pour intolérance. [78]

#### 8.2.2.2.4.1.6 Le Laquinimod (laboratoires Teva)

##### 8.2.2.2.4.1.6.1 *Mode d'action*

Le Laquinimod est un immunomodulateur dont le mode d'action reste mal connu mais qui a surtout un effet anti-inflammatoire. [78]

##### 8.2.2.2.4.1.6.2 *Etudes*

Deux études phase II avec la molécule mère (linomide/roquinimex) avaient montré une diminution des lésions actives en IRM mais avaient dû être interrompues pour complications graves. Un essai clinique chez 306 patients a été publié récemment. Il comporte 3 groupes : placebo, 0.3mg/jour et 0.6 mg/jour pendant 9 mois. La dose de 0.3 mg n'a pas d'effet significatif sur les lésions actives en IRM mais la dose de 0.6 mg entraîne une diminution de 55%. La réduction du nombre de poussées est de 33% c'est-à-dire comparable à celle obtenue avec les IFN $\beta$ . La durée de l'essai est trop courte pour apprécier l'effet sur la progression du handicap. Parmi les effets secondaires, à signaler des douleurs articulaires et dans la poitrine, des états grippaux, des infections virales et des troubles des enzymes hépatiques. Le laquinimod a également reçu une priorité de procédure de la FDA. [78]

#### 8.2.2.2.4.2 Les autres traitements *per os* en développement

Ils sont nombreux mais leur efficacité reste encore à démontrer. Certains traitements déjà commercialisés comme la Minocycline (antibiotique), l'Atorvastatine (anticholestérol) n'ont pas encore été l'objet de grande études de phase III dans la SEP. [88]

##### 8.2.2.2.4.2.1 Traitement « chronique »

On peut répertorier environ 80 études concernant une trentaine de molécules qui pourraient être administrées par voie orale. Mis à part le Fingolimod, certaines sont des molécules utilisées depuis des années dans des maladies immunitaires ou cancéreuses. Leur tolérance est en général bien connue mais ces traitements ne sont souvent appliqués que pendant un temps limité. Or la SEP étant une maladie chronique, le traitement doit être « chronique » lui aussi. La tolérance à long terme reste donc un problème majeur pour évaluer le rapport risque/bénéfice de ces nouveaux traitements. Avec un recul de près de 20 ans, on sait que la tolérance à long terme des IFN $\beta$  et de la Copaxone® est très acceptable. Certes, leur efficacité est limitée, mais la plupart des nouvelles molécules (en dehors des immunosuppresseurs dont la tolérance est loin d'être aussi bonne) ne sont guère plus efficaces. [78]

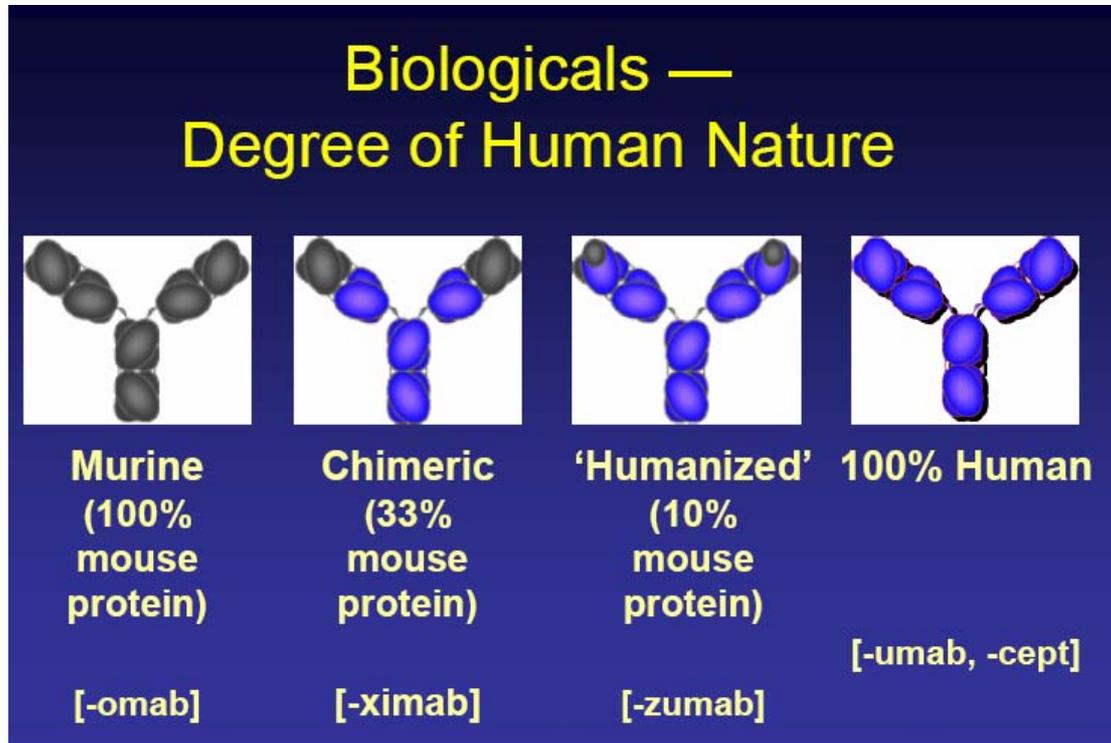
Des traitements par voie orale seront sans doute disponibles dans les années qui viennent. Toutefois, à efficacité égale, le confort de l'administration par voie orale ne devrait pas justifier une augmentation des risques d'effets secondaires. Ceux-ci ne se manifestant souvent qu'après plusieurs années, on peut s'inquiéter de voir la FDA accélérer la procédure d'approbation de certaines molécules. [78]

8.2.2.2.4.3 Les traitements par voie IV : les anticorps  
monoclonaux

8.2.2.2.4.3.1 Nomenclature

Figure 19 : Nomenclature des anticorps monoclonaux selon leur proportion en origine humaine ou murine

[13]

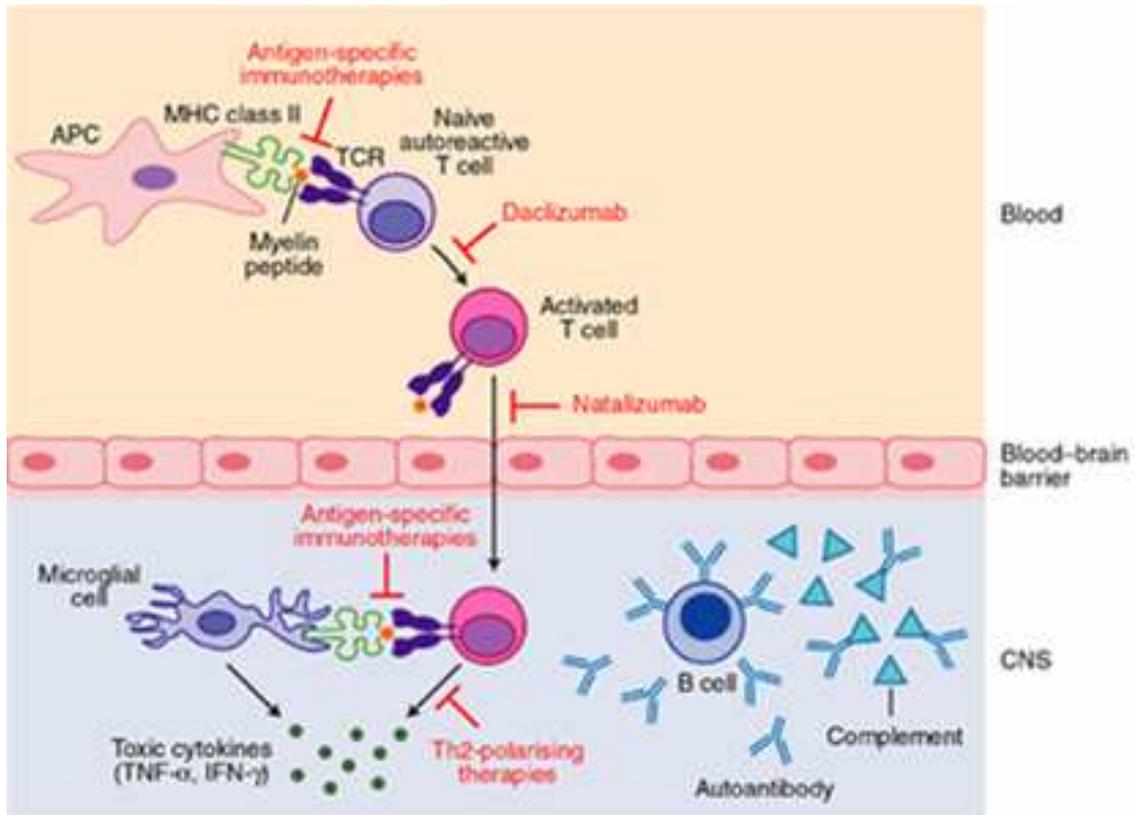


8.2.2.2.4.3.2 Mode d'action

Il s'agit d'anticorps (figure 20), délivrés sous formes de perfusions IV (tout comme le Tysabri®) qui vont neutraliser les lymphocytes et les empêcher d'agresser le système nerveux. Leur mode d'action diffère selon le type d'anticorps :

- empêcher la pénétration dans le cerveau des lymphocytes pour le natalizumab (Tysabri®, déjà vu précédemment) (figure 21),
- neutraliser les lymphocytes B pour le Rituximab,
- neutraliser tous les lymphocytes et monocytes pour l'Alemtuzumab,
- bloquer certains récepteurs essentiels à l'activation des lymphocytes pour le Daclizumab (figure 21). [88]

Figure 20 : Les anticorps monoclonaux : Alemtuzumab, Rituximab, Daclizumab [96]



The pathogenesis of multiple sclerosis (MS) and points of therapeutic intervention

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2005 Cambridge University Press

### 8.2.2.2.4.3.3 L' Alemtuzumab (Mabcampath)

#### 8.2.2.2.4.3.3.1 Etudes

Il s'agit d'un nouveau traitement qui a montré une efficacité remarquable au cours de l'étude de phase II (« CAMMS223 ») chez 334 patients présentant une SEP évoluant par poussées depuis moins de 3 ans. Le traitement poursuivi durant 3 ans a montré une réduction de 74% des poussées par rapport à l'interféron (Rebif 44) : 0,1 poussée en moyenne par an versus 0,26. Il a montré aussi une réduction de 71% du risque de progression du handicap par rapport au groupe traité par Rebif 44 (9% versus 26,2%). En moyenne les patients ayant reçu durant 3 ans le traitement étaient moins handicapés à la fin de l'étude qu'au début. [88]

En 2008, les résultats des détails complets à 3 ans ont été présentés à nouveau ainsi que les résultats de la tolérance du traitement. Ce traitement puissant, qui a déjà actuellement une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de certaines leucémies, diminue très fortement le nombre de lymphocytes circulants et peut favoriser des infections. Cinq cas de

diminution sévère des plaquettes sanguines ont été observés pouvant entraîner des hémorragies (un patient décédé par hémorragie cérébrale). Il peut aussi entraîner des dysfonctionnements de la thyroïde (en général contrôlables par un traitement). Deux grandes études de phase III « CARE-MS I et II » ont démarré en 2008, notamment dans plusieurs centres français. [88]

#### 8.2.2.2.4.3.3.2 *Indications*

Malgré son efficacité très importante dans les formes précoces de SEP évoluant par poussées, les effets secondaires potentiels font que ce traitement sera probablement réservé à des formes évolutives de la maladie, non contrôlables par les traitements déjà existant. Les résultats sont attendus pour 2011 : donc l'autorisation de mise sur le marché serait probablement pour 2012-2013. [88]

#### 8.2.2.2.4.3.4 Le Rituximab (anti-CD20)

##### 8.2.2.2.4.3.4.1 *Mode d'action*

Cet anticorps monoclonal va se fixer sur les lymphocytes B (responsables de l'immunité « humorale » à l'origine des anticorps), pour les neutraliser et les éliminer.

##### 8.2.2.2.4.3.4.2 *Etudes*

L'étude de phase II (104 patients durant 1 an contre placebo) a montré une diminution de 50% de la fréquence des poussées et une réduction de 91% des lésions actives se rehaussant par le produit de contraste gadolinium à l'IRM. Plusieurs grandes études de confirmation sont en cours dans plusieurs centres français. [88]

#### 8.2.2.2.4.3.5 Le Daclizumab

Il bloque le récepteur alpha de l'interleukine II à la surface des lymphocytes, empêchant ainsi leur activation. Le gène de ce récepteur est justement un facteur de susceptibilité génétique à la SEP, mis en évidence en 2007. Les premières études de phase II

montrent une efficacité significative dans la SEP mais plutôt moindre que le natalizumab ou l'alemtuzumab. [88]

## **8.3 Traitements symptomatiques**

### **8.3.1 La spasticité**

Un traitement est nécessaire lorsque la spasticité est intense, douloureuse et responsable de grandes difficultés à la marche ou à la mobilisation des membres.

Il est nécessaire de dépister et corriger les facteurs susceptibles de l'aggraver ponctuellement. Ce sont principalement la chaleur, les infections, les fécalomes<sup>56</sup> et les escarres<sup>57</sup> qui devront être systématiquement dépistés. [92]

#### **8.3.1.1 Prise en charge**

- *la kinésithérapie* : elle comporte une mobilisation passive des membres, des séances d'étirements musculaires et des postures d'inhibition de la spasticité. Elle permet de lutter contre les rétractions musculaires, les attitudes vicieuses et les limitations articulaires. [92]

- *Les traitements médicamenteux par voie orale* : ils sont utilisés dans la spasticité diffuse et comportent le Baclofène (Lioréal®), le Dantrolène (Dantrium®) et les benzodiazépines. Leur posologie sera régulièrement réévaluée afin de trouver le juste équilibre défini par l'atténuation de la raideur sans accentuation du déficit musculaire. [92]

- Baclofène (indication AMM) : myorelaxant
  - Posologie : à dose progressive : 5 mg 3 fois / jour, puis jusqu'à 1 mg/kg/jour en 3 à 4 prises aux repas. [21]
  - Effets indésirables : somnolence, nausées généralement transitoires, vertiges, céphalées, bouche sèche, constipation, diarrhée, bradycardie, troubles de la miction, dysgeusie, sueurs, réactions

---

<sup>56</sup> Fécalome : rétention digestive.

<sup>57</sup> Escarre : plaie souvent profonde se développant en regard des points d'appuis.

cutanées allergiques, troubles psychiques (insomnie, euphorie, confusion mentale,...), abaissement du seuil épileptogène. [21]

- Dantrolène (indication AMM) : myorelaxant
  - Posologie : 25 mg/jour puis à dose progressive jusqu'à 100 à 200 mg/jour en 2 à 3 prises aux repas (max 400 mg/jour) [21]
  - Effets indésirables : hépatites cytolytiques, psychiques (sommolence, vertiges, asthénie,...), digestifs (gastralgies, nausées, diarrhées,...), urinaires (incontinence urinaire, coloration des urines en orange), cutanés (éruptions cutanées,...) [21]

- *Les injections intramusculaires de toxine botulique* (indication AMM): elles s'adressent uniquement aux petits muscles ou à des groupes musculaires limités en raison des risques d'effets indésirables, et sont peu utilisées. [92]

- Effets indésirables : ptosis<sup>58</sup> (en cas de diffusion dans le releveur de la paupière), diplopie transitoire (si diffusion excessive dans les muscles oculo-moteurs), dysphagie et risque de fausse route avec dysphonie et diminution de la force des muscles du cou (si diffusion excessive dans le sterno-cléido-mastoidien), sécheresse oculaire voire kératite,... [21]

- *Le traitement par Baclofène intrathécal* (indication AMM) : il fait appel à une pompe sous-cutanée qui délivre le traitement en continu directement dans le LCR. Ce traitement peut être utilisé dans le cas d'une spasticité sévère permanente et rebelle aux traitements médicamenteux par voie orale. [92]

## 8.3.2 Les tremblements et mouvements anormaux

### 8.3.2.1.1 *De nombreux traitements médicamenteux sont proposés avec une efficacité variable et inconstante*

- Clonazepam (Rivotril®), benzodiazépine, hors AMM ;
- Primidone (Mysoline®), barbiturique, hors AMM ;

---

<sup>58</sup> Affaïssement de la paupière supérieure dû à une lésion nerveuse.

- Propranolol (Avlocardyl®), bêtabloquant, seules les spécialités dosées à 40 mg de propranolol disposent d'une AMM dans le tremblement ;
- Isoniazide (Rimifon®), antituberculeux, hors AMM, ... [108]

### **8.3.2.1.2 Des techniques neurochirurgicales sont exceptionnellement proposées auprès d'équipes spécialisées**

- thermocoagulation sélective,
- neurotomie<sup>59</sup>, radicotomie<sup>60</sup>. [99]

## **8.3.3 Les troubles urinaires**

Le traitement a deux objectifs : le premier est d'améliorer le confort des patients en corrigeant les symptômes altérant significativement leur qualité de vie tels la pollakiurie<sup>61</sup>, les impériosités mictionnelles et l'incontinence. Le deuxième objectif est d'assurer une vidange vésicale correcte afin de prévenir les complications infectieuses et vésico-rénales (pollakiurie, impériosité, incontinence,...).

Il est conditionné par la mesure du résidu post-mictionnel<sup>62</sup> (par échographie), considéré comme significatif au delà de 100 mL. [92]

### **8.3.3.1 Anticholinergiques**

Les symptômes liés à une hyperactivité vésicale<sup>63</sup> en l'absence de résidu post-mictionnel, sont traités en première intention par un traitement anticholinergique pour relâcher le muscle de la vessie :

#### **8.3.3.1.1 Oxybutinine**

- (Ditropan®, Driptane®), antispasmodique anticholinergique, indication AMM

---

<sup>59</sup> Section chirurgicale des nerfs.

<sup>60</sup> Section chirurgicale des racines médulaires.

<sup>61</sup> Pollakiurie : nombre de mictions anormalement élevé.

<sup>62</sup> Quantité d'urine qui reste dans la vessie après avoir uriné.

<sup>63</sup> Trouble associant une urgenturie avec ou sans incontinence et fréquemment associée à une pollakiurie et à des mictions nocturnes.

- Posologie : 2,5 mg 3 fois/jour, puis 5 mg 2 à 3 fois/jour (max 20 mg/jour)
- Effets indésirables : effets atropiniques (bouche sèche, mydriase, constipation, troubles de l'accommodation, ...), possibilité de troubles psychiques (agitation, confusion mentale, ...), dyspepsie, douleurs abdominales, vomissements, céphalées, nervosité, ... [21]

#### **8.3.3.1.2 *Trospium***

- (Ceris®), antispasmodique anticholinergique, indication AMM
  - Posologie : 20 mg 2 fois/jour
  - Effets indésirables : idem oxybutinine [21]
  -

#### **8.3.3.1.3 *Toltérodine***

- (Detrusitol®), antispasmodique anticholinergique, indication AMM
  - Posologie : 1 à 2 mg 2 fois/jour
  - Effets indésirables : idem oxybutinine [21]

#### **8.3.3.1.4 *Flavoxate***

- (Urispas®), Antispasmodique musculotrope
  - Posologie : 200 mg 3 fois/jour
  - Effets indésirables : constipation, bouche sèche, nausées, céphalées. [21]

Le traitement doit être instauré en commençant par de petites doses pour éviter l'installation d'un résidu. Dans certains cas, on peut y adjoindre d'autres traitements (rééducation périnéale, instillation locale,...). [99]

### **8.3.3.2 Autres traitements**

S'il existe un résidu significatif ou en cas d'échec de ce traitement, un traitement le plus adapté à chaque situation sera proposé :

### **8.3.3.2.1**     *Alpha-bloquants*

Les médicaments  $\alpha$ -bloquants sont utilisés pour relâcher le sphincter. [21]

#### **8.3.3.2.1.1**     **Tamsulosine**

○ (Josir®, Omix®, Mecir®, Omexel®), alpha-1-bloquant, hors AMM

- Posologie : 0,4 par jour en une prise après le repas du soir
- Effets indésirables : étourdissement, éjaculation rétrograde, hypotension orthostatique, palpitations, constipation, diarrhée, nausées, vomissements, prurit, ... [21]

#### **8.3.3.2.1.2**     **Alfuzosine**

○ (Xatral®), alpha-1-bloquant, hors AMM

- Posologie : à dose progressive : 2,5 mg 2 fois/jour, dose maximale : 10 mg en une prise après le repas du soir. [21]
- Effets indésirables : idem tamsulosine. [21]

### **8.3.3.2.2**     *Auto-sondages intermittents*

#### **8.3.3.2.2.1**     **Définition**

C'est un mode de miction. Il représente le traitement de choix des vessies rétentionnistes. L'objectif à atteindre est le confort du patient ainsi que la protection du haut appareil urinaire. La technique est simple (environ 7 sondages sont préconisés par 24 heures pour une diurèse d'environ 2 litres). La tenue d'un catalogue mictionnel aidera au début à trouver le bon équilibre des boissons et du rythme des sondages. L'éducation du patient est fondamentale. [65]

#### **8.3.3.2.2.2**     **Efficacité**

Ils limitent la distension vésicale et favorisent ainsi une meilleure continence et la protection des reins. Ces auto-sondages sont d'une grande utilité pour certaines vessies se vidant mal. Ils peuvent aussi être utiles, associés aux anticholinergiques dans les vessies

hyperactives. Cependant, ils restent d'indication relativement rare dans la SEP en raison des troubles associés (tremblement, mauvaise vue, mauvais contrôle ou mauvaise sensibilité des doigts...) qui le rendent difficiles à réaliser. [69]

### **8.3.3.2.3      *Geste chirurgical***

En cas d'échec des techniques précédentes, un geste chirurgical pourra être proposé pour assurer le drainage des urines, éviter l'utilisation inconfortable d'une sonde vésicale à demeure et protéger l'appareil urinaire. [92]

## **8.3.4 Les troubles ano-rectaux et du transit**

### **8.3.4.1 Règles hygiéno-diététiques**

La prise en charge des troubles ano-rectaux obéit le plus souvent à des règles hygiéno-diététiques :

- une bonne hydratation (nécessité de boire malgré les troubles urinaires au moins un litre d'eau par 24h),
- un régime si possible assez riche en fibres (fruits et légumes, céréales complètes, ...),
- une hygiène de vie rigoureuse, en s'obligeant à aller à la selle toutes les 24h ou 48h,
- au besoin en déclenchant celle-ci par un suppositoire (suppositoires à la glycérine ou Eductyl® par exemple) [2] :
  - Bicarbonate de sodium + bitartrate de potassium (Eductyl®), laxatif par voie rectale
    - Posologie : 1 suppositoire/jour
    - Propriétés : provoque le réflexe de défécation, l'exonération survenant après 5 à 20 minutes.
    - Précautions d'emploi : risque de rectite en cas d'utilisation prolongée, déconseillé dans la maladie de Crohn colique et la rectocolite hémorragique. [21]

## **8.3.4.2 Traitement**

Des médicaments doivent parfois cependant être prescrits par le médecin (poudres ou gels entraînant une meilleure hydratation des selles et améliorant la qualité du transit) ; [21]

### **8.3.4.2.1 Laxatifs de lest : laxatifs mucilagineux ou Mucilages**

#### **8.3.4.2.1.1 Propriétés :**

Polysaccharides non digestibles à pouvoir hygroscopique élevé, agissant après un délai de quelques jours par effet mécanique en hydratant le bol fécal (dont le volume augmenté stimule ainsi le péristaltisme intestinal) [21]

#### **8.3.4.2.1.2 Effets indésirables et précautions d'emploi**

- Possibilité de ballonnement intestinal en début de traitement
- Accidents obstructifs possibles en cas d'obstacle organique sur le tube digestif (favorisé par la prise sans eau) donc toujours boire à chaque prise de mucilage
- Réactions allergiques possibles
- Ne pas associer à un ralentisseur de transit type lopéramide ou diphénoxylate en raison d'un risque d'obstruction intestinale. [21]

#### **8.3.4.2.1.3 Spécialités**

Psyllium (Transilane®, Psylia®), Ispaghul (Spagulax®)

### **8.3.4.2.2 Laxatifs lubrifiants : Huile de paraffine ou Huile de vaseline**

#### **8.3.4.2.2.1 Propriétés**

Huile minérale, acalorique car non résorbée par l'intestin, ayant un effet laxatif mécanique en lubrifiant le contenu colique et en ramolissant les selles (avec un délai d'action de 8 à 72h). [21]

#### **8.3.4.2.2 Effets indésirables et précautions d'emploi**

- Suintement anal assez fréquent, réduit par l'association avec des mucilages ou des pétrolatums (huile minérale de haute viscosité)
- Rares : risque d'inhalation bronchique et de pneumopathie en cas de fausse route ou de régurgitation inconsciente. L'administration doit donc se faire 24h avant le coucher et sera utilisée avec la plus grande prudence chez les sujets alités, âgés, débilités ou ayant des difficultés de déglutition.
- Diminution possible de l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) en cas d'usage prolongé donc risque de potentialisation des antivitamines K et de carences en ces vitamines. [21]

-

#### **8.3.4.2.3 Spécialités Lubentyl®**

Lubentyl®, Lansoyl® (avec ou sans sucre), Huile de paraffine

Il est exceptionnel que les anomalies du fonctionnement ano-rectal nécessitent des examens complémentaires. [2]

### **8.3.5 La douleur**

Chaque symptôme douloureux est à analyser individuellement car il existe différents types de douleurs relevant de mécanismes, et par conséquent de traitements, différents. [92]

#### **8.3.5.1 Névralgie du trijumeau<sup>64</sup>**

Traitement : carbamazépine (Tégréto<sup>l</sup>®) en première intention. Si efficacité insuffisante, adjonction de, ou substitution par la prégabaline (Lyrica®), la gabapentine (Neurontin®) ou la lamotrigine (Lamictal®) (hors AMM pour les deux) ; et l'oxcarbazépine (Trileptal®) (hors AMM). [80]

---

<sup>64</sup> Douleur provoquée par la lésion ou par l'irritation d'un nerf sensitif siégeant dans le territoire du nerf trijumeau ou d'une de ses branches.

### **8.3.5.2 Algies neuropathiques :**

AMM pour amitryptiline (Laroxyl®), gabapentine (Neurontin®) et prégabaline (Lyrica®). [80]

### **8.3.5.3 Algies rebelles**

AMM pour tiapride (Tiapridal®). [80]

### **8.3.5.4 Douleurs de type cordonal postérieur ou spino-thalamique**

Hors AMM : tricycliques (risque de rétention urinaire) et antiépileptiques. [80]

### **8.3.5.5 Spasmes toniques douloureux**

Hors AMM : carbamazépine (Tégréto1®), gabapentine (Neurontin®), lamotrigine (Lamictal®), clonazepam (Rivotril®). [80]

### **8.3.5.6 Douleurs de la neuropathie optique**

Traitement de la poussée : méthylprednisolone (Solumédrol®). [80]

### **8.3.5.7 Douleurs liées à la spasticité :**

Traitements antispastiques. [80]

### **8.3.5.8 Douleurs rachidiennes :**

Traitements symptomatiques éventuels des troubles posturaux et des tassements ostéoporotiques liés à l'immobilisation et au traitement corticoïde [18], intérêt de la kinésithérapie et de la rééducation. [80]

Les antalgiques morphiniques sont indiqués en cas de douleurs intenses ou résistantes aux antalgiques de niveaux plus faibles (en particulier douleurs liées aux escarres), mais cela reste exceptionnel [80]

La douleur pouvant être en partie ou en totalité liée à un trouble anxieux ou dépressif, sa prise en charge fait alors appel aux psychotropes et aux traitements non médicamenteux (relaxation, psychothérapie,...). [18]

### **8.3.6 La fatigue**

Il est tout d'abord essentiel que ce symptôme soit exprimé précisément au médecin afin qu'il puisse en déterminer la cause

Il en appréciera le retentissement dans la vie quotidienne et proposera les stratégies thérapeutiques qui lui paraissent les mieux adaptées. [38]

#### **8.3.6.1 Les moyens non médicamenteux**

##### **8.3.6.1.1 *L'exercice physique***

Le maintien d'une activité est bénéfique sur la fatigue. Classiquement, l'exercice physique était déconseillé pour ne pas élever la température corporelle et éviter une accentuation transitoire de la symptomatologie neurologique déficitaire. Cependant, une nouvelle approche montre que l'exercice physique, à raison de trois séances par semaines de 40 minutes chacune est bénéfique sur les manifestations de dépression, d'anxiété et sur la sensation de fatigue. Une amélioration à la fois sur le plan psychologique et fonctionnel est notée. Les relations sociales et la qualité de vie apparaissent également améliorées. [42]

Une autre étude corrobore ces données : un programme d'exercices physiques est soumis à des patients atteints de SEP et entraîne un effet bénéfique sur la fatigue. [22]

### **8.3.6.1.2      *La prise en charge psychiatrique ou psychothérapique***

Elle permet une évaluation des problèmes rencontrés par le patient avec notamment une perte d'estime de soi et met en évidence les difficultés pouvant survenir dans le milieu familial. Les thérapies comportementales peuvent aider à gérer l'environnement et par conséquent la fatigue. [26]

### **8.3.6.1.3      *Les costumes réfrigérants et les bains froids***

Une équipe italienne a utilisé des costumes réfrigérants afin de diminuer la température corporelle de 0,5° à 1°C. après 45 minutes de refroidissement, il est montré une réduction de la sensation de fatigue chez les patients atteints de SEP sensibles à la chaleur. [9]

Une autre étude, réalisée chez 6 patients sensibles à la chaleur, a permis de mettre en évidence une amélioration du symptôme fatigue et des performances physiques après une immersion du corps dans une eau à 16-17°C. [59]

### **8.3.6.1.4      *Traitement par application d'un champ magnétique***

Pour mémoire, R. Sandyk propose un traitement expérimental par l'application d'un champ électromagnétique. Trois cas rapportés de patients, atteints de SEP, souffrant d'une fatigue invalidante ont été soumis à ce traitement ponctuellement. Après ce traitement, les patients ont décrit une diminution subjective de leur fatigue associée à la reprise des activités quotidiennes. [48]

### **8.3.6.1.5      *Le cannabis***

Il a été rapporté, dans une étude, une réduction de la fatigue après la consommation de cannabis. [19]

Ces deux derniers cas de la littérature restent anecdotiques. [58]

## **8.3.6.2 Les moyens médicamenteux**

### **8.3.6.2.1 L'amantadine**

L'amantadine (Mantadix®) reste actuellement le traitement le plus couramment utilisé. Plusieurs études ont montré un bénéfice net sur la fatigue chez les patients atteints de SEP, mais les effets secondaires sont fréquents et importants. [63]

#### **8.3.6.2.1.1 Propriétés pharmacologiques principales**

- Antivirale : action sur le Myxovirus influenza A
- Antiparkinsonienne. [63]

#### **8.3.6.2.1.2 Indications thérapeutiques**

- La maladie de parkinson : l'amantadine permettrait de réduire les dyskinésies induites par la dopathérapie.
- Le syndrome parkinsonien
- La grippe : prophylaxie et traitement des sujets à haut risque (sujets non vaccinés, sujets âgés, immunodéprimés...)
- La SEP (état de fatigue) (indication secondaire),... [63]

#### **8.3.6.2.1.3 Effets secondaires**

Ils sont nombreux et les plus fréquents sont :

- Hypotension orthostatique
- Oedèmes périphériques
- Sécheresse de la bouche
- Nausées, vomissements
- Anorexie
- Livedo réticulaire<sup>65</sup>

---

<sup>65</sup> Aspect cutané particulier qui correspond à une coloration érythrocyanotique de la peau sous formes de mailles assez régulières.

Les effets suivants sont moins fréquents :

- Constipation
- Insomnie
- Anxiété
- Hallucination [63]

#### **8.3.6.2.1.4 Efficacité**

Une étude réalisée chez trente-deux patients souffrant de SEP montre l'efficacité de l'amantadine : avec ce traitement, il est observé une amélioration marquée de la fatigue chez 31% des sujets, une amélioration modérée chez 15,6%, et une amélioration légère chez 15,6%. Pour 36,5% des patients, il n'y a eu aucun changement. L'amantadine a donc un effet bénéfique sur la fatigue mais les effets secondaires sont fréquents et importants. [38]

Une étude pratiquée chez 115 patients SEP pendant une période de 10 semaines, comprenant 2 périodes de traitement de 3 semaines a abouti aux mêmes conclusions. [51]

D'autres travaux ont montré l'efficacité de l'amantadine sur la fatigue dans la SEP [31], mais cet effet bénéfique n'est pas toujours très convaincant. [14]

Actuellement, en pratique courante, c'est le traitement le plus utilisé dans cette indication. [58]

#### **8.3.6.2.1.5 Posologie**

L'amantadine est utilisée à raison de 200 mg/jour en deux prises, matin et midi, et en discontinu, par exemple cinq jour sur sept. [58]

### **8.3.6.2.2 *La 3,4-diaminopyridine et la 4-aminopyridine***

#### **8.3.6.2.2.1 Propriété pharmacologique**

Ce sont des bloqueurs des canaux potassiques qui prolongent la durée du potentiel d'action et pourraient potentialiser la transmission synaptique des fibres nerveuses myélinisées. [49]

#### **8.3.6.2.2.2 Efficacité**

La 3,4-diaminopyridine et la 4-aminopyridine semblent entraîner une amélioration subjective du handicap moteur et de la force musculaire ressentie par le patient, mais les épreuves standardisées mesurant la contraction musculaire n'objectivent pas toujours d'amélioration significative avec ces traitements, de même l'EDSS n'apparaît pas souvent modifié. [3]

Dans une étude comparative, la 4-aminopyridine paraît avoir une efficacité supérieure à la 3,4-diaminopyridine sur le plan fonctionnel, notamment les troubles de la marche, et sur la fatigue. Sa tolérance est meilleure. [44]

#### **8.3.6.2.2.3 Effets secondaires**

- 4-amiopyridine :
  - o nausées
  - o vertiges
  - o paresthésies
  - o crises d'épilepsie
  - o insomnie
  
- 3,4-diaminopyridine :
  - o douleurs abdominales
  - o paresthésies
  - o anxiété
  - o +/- crises d'épilepsie
  - o +/- état confusionnel [58]

#### **8.3.6.2.3 Le modafinil**

##### **8.3.6.2.3.1 Propriété pharmacologique**

Une nouvelle approche thérapeutique a été tentée avec le modafinil (Modiodal®), substance adrénergique d'action centrale, utilisée dans le traitement de la narcolepsie. [58]

#### **8.3.6.2.3.2 Efficacité**

Deux études destinées à évaluer l'efficacité du modafinil sur la fatigue dans la SEP ont été réalisées. La première, réalisée par une équipe américaine [45], a été divisée en quatre phases : les patients ont bénéficié d'un traitement par placebo pendant les deux premières semaines (phase 1), de 200 mg/j de modafinil plus placebo les semaines 3 et 4 (phase 2), de 400 mg de modafinil les semaines 5 et 6 (phase 3), et du placebo seul (les semaines 7,8 et 9). La fatigue a été mesurée à l'aide de trois échelles au début de l'étude et après chaque phase. Les résultats demeurent encourageants puisqu'il apparaît une amélioration significative sur le symptôme fatigue avec 200 mg de modafinil et la tolérance du traitement est satisfaisante.

La deuxième étude, grecque [50], a également montré que le modafinil (200 mg/j) avait un effet bénéfique sur la fatigue dans la SEP. Cet effet serait plus marqué au début de la maladie.

#### **8.3.6.2.3.3 Effets secondaires**

Ils sont rares :

- céphalées
- irritabilité
- paradoxalement, asthénie. [45]

#### **8.3.6.2.4 Les antidépresseurs**

Leur place est très discutée dans le traitement de la fatigue même, en dehors de tout syndrome dépressif. Aucune étude n'a été réalisée à ce sujet. [26]

### **8.3.6.3 Quelques conseils**

- Eviter les bains chauds, les températures élevées, leur préférer une douche ou un bain tiède ou froid ;
- Suivre un régime équilibré en évitant les repas lourds ;
- Lutter contre l'excès de poids ;

- Programmer des exercices quotidiens adaptés à sa capacité physique ;
- Se ressourcer en douceur, en pratiquant par exemple la relaxation ;
- Réaménager son lieu de vie afin de faciliter les multiples activités quotidiennes. [99]

-

### **8.3.7 Les troubles sexuels**

La prise en charge repose en premier lieu sur la discussion et l'information. Les traitements sont classiques :

#### **8.3.7.1 Chez l'homme**

Les traitements de 1<sup>e</sup> intention dans les troubles de l'érection sont par voie orale :

- Sildenafil (Viagra®)
  - Posologie : 25 à 100 mg à jeun de préférence, à prendre 25 à 60 minutes avant l'activité sexuelle, 1 seule prise/24h, durée d'action de 4h [21]
- Tadalafil (Cialis®)
  - Posologie : 10 à 20 mg à jeun ou lors d'un repas, à prendre 25 à 60 minutes avant l'activité sexuelle, 1 seule prise/24h, durée d'action de 24 à 36h [21]
- Vardenafil (Levitra®).
  - Posologie : 5 à 20 mg à jeun ou lors d'un repas, à prendre 25 à 60 minutes avant l'activité sexuelle, 1 seule prise/24h [21]

En cas d'échec ou de contre-indication cardiovasculaire, des injections locales de prostaglandine E1 à la base de la verge peuvent être réalisées :

- Alprostadil : Caverject®, Edex®
  - Posologie : 5 à 20 µg par voie intracaverneuse.

### **8.3.7.2 Chez la femme**

Des mesures symptomatiques peuvent être proposées afin d'améliorer son confort au moment du rapport sexuel (lubrifiants). Les troubles de la sensibilité relèvent de traitements antalgiques (Laroxyl®, Tégrétol®, anesthésiques locaux). [92]

### **8.3.8 Les troubles anxio-dépressifs**

A tout moment, au cours de l'évolution de la maladie, un soutien psychologique et/ou de la relaxation, peuvent s'avérer utiles. Ils peuvent être seuls ou associés à un traitement médicamenteux anxiolytique ou antidépresseur si besoin. [92]

## **8.4 Rééducation**

Une prise en charge rééducative est indispensable en dehors des poussées. De la kinésithérapie est nécessaire pour travailler l'équilibre, le renforcement musculaire, le maintien des amplitudes articulaires (souplesse)... Il s'agit d'éviter toutes ces difficultés à la marche qui entraînent des attitudes vicieuses. L'indication d'une prise en charge en rééducation est justifiée :

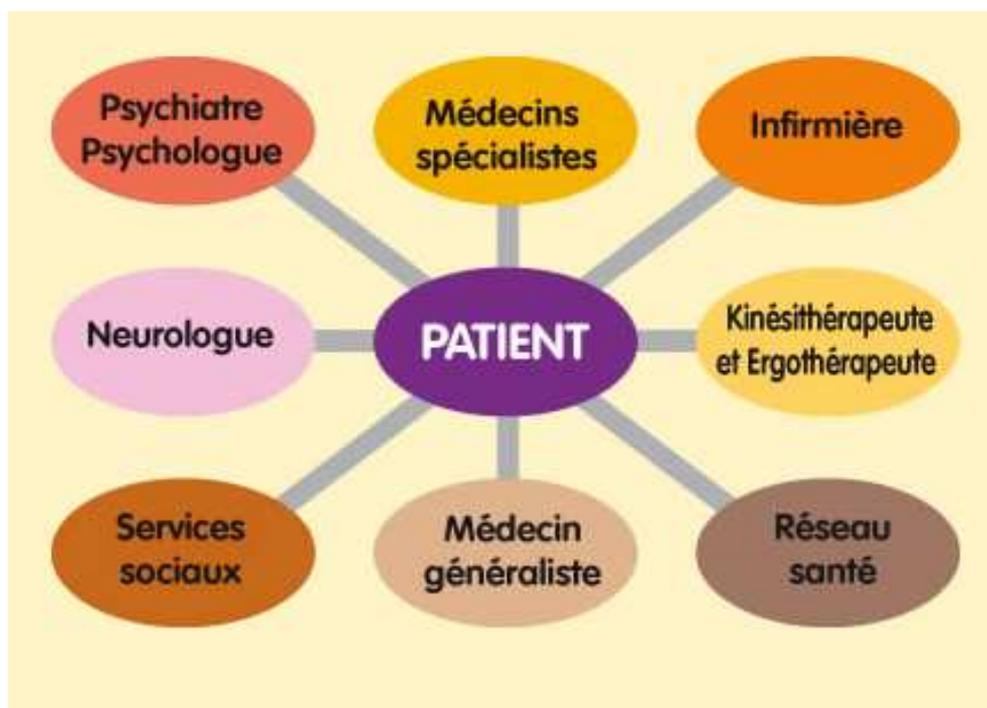
- dès que la fatigue (parfois seul symptôme) devient invalidante ou dès qu'une gêne apparaît : boiterie, maladresse d'un membre supérieur, troubles de l'attention ou de la mémoire, troubles urinaires, visuels, de l'élocution... Dans certains cas ces troubles peuvent donc nécessiter une prise en charge rééducative particulière et faire appel à un orthoptiste ou un neuropsychologue par exemple ;
- ensuite à chaque stade de la maladie (par ex : apprentissage de l'utilisation d'un fauteuil roulant).

On définit des objectifs individuels adaptés selon les demandes du patient et les résultats de l'examen clinique. Selon les patients et leurs objectifs individuels, la prise en charge peut se faire en ville, en hôpital de jour ou en centre de rééducation. La rééducation s'adresse à tous les patients qui le désirent, quel que soit leur handicap ou leur dépendance. [80]

## 8.5 Conclusion

Différents acteurs médicaux et paramédicaux sont donc susceptibles d'intervenir à tout moment au cours de l'évolution de la SEP (figure 22). Cette prise en charge pluridisciplinaire peut être coordonnée par le médecin traitant ou plus habituellement par le neurologue. Par ailleurs, depuis quelques années, cette coordination est secondée par des Réseaux de Santé régionaux. Ils ont pour objectif principal d'améliorer la prise en charge de la SEP sur le plan médical, paramédical, social et psychologique. [92]

Figure 21 : une prise en charge pluridisciplinaire de la SEP. [92]



## 8.6 L'actualité

### 8.6.1 La piste prometteuse de la remyélinisation

Depuis une dizaine d'années, de nombreuses recherches visent à mieux comprendre le processus de remyélinisation. La réparation de la myéline survient souvent de manière spontanée. Ainsi, 2/3 des lésions sont spontanément remyélinisées en totalité ou partiellement. Soit beaucoup plus que ce qu'on estimait jusqu'à présent. Mais les patients ne sont pas égaux face à la remyélinisation car elle ne se produit pas toujours. Les recherches

actuelles visent à comprendre ce phénomène et les facteurs qui rentrent en jeu : on suppose qu'il existe en effet des facteurs favorisant ce processus et d'autres l'empêchant.

En se reformant, la myéline protège l'axone fragilisé ce qui prévient la dégénérescence. Deux cibles sont donc à l'étude : l'une consistant à favoriser la remyélinisation spontanée en stimulant les bons facteurs et en inhibant les autres ; l'autre consiste à remyéliniser par la transplantation de cellules souches par exemple. Les recherches actuelles, menées par plusieurs équipes françaises étudient la meilleure cellule souche et la voie de remyélinisation la plus adaptée. [84]

## **8.6.2 Quelques études parmi d'autres**

### **8.6.2.1 Mécanismes de Myélinisation et Remyélinisation du SNC**

L'approche développée par l'équipe du Professeur Catherine Lubetzki de l'unité Inserm 975 « Mécanismes de Myélinisation et Remyélinisation du SNC », est de stimuler les capacités endogènes de remyélinisation. Il s'agit de favoriser le recrutement des cellules précurseurs d'oligodendrocytes (donc des acteurs de la réparation myélinique dans le SNC) vers la lésion de démyélinisation. Son équipe a récemment montré que des molécules de la famille des sémaphorines<sup>66</sup> étaient ré-exprimées dans le tissu cérébral de patients atteints de SEP ainsi que dans un modèle expérimental de SEP chez la souris. L'hypothèse est donc que la réexpression de ces molécules de guidage pourrait, selon qu'elles ont un effet attractif ou répulsif sur les cellules immatures, favoriser (ou au contraire inhiber) le recrutement des cellules réparatrices vers la lésion de démyélinisation et donc jouer un rôle crucial dans les capacités de réparation. [84]

### **8.6.2.2 Approches Moléculaires et Cellulaires de la Remyélinisation**

« Depuis un peu plus de 10 ans, explique Anne Baron Van Evercooren, chercheur à l'unité Inserm 975, équipe « Approches Moléculaires et Cellulaires de la Remyélinisation », de nombreux travaux tentent de mieux comprendre le processus de remyélinisation. En effet :

---

<sup>66</sup> Sémaphorines : molécules intervenant dans les migrations cellulaires au niveau du SNC.

il a été observé *in vivo* la réparation spontanée de la myéline. On estime que deux tiers des lésions sont ainsi réparées partiellement ou en totalité. Toutefois, tous les patients ne sont pas égaux devant ce phénomène. » Différents travaux en cours étudient ce processus. Il existe en effet des facteurs favorisant la remyélinisation, et d'autres l'empêchant. Deux approches sont actuellement à l'étude. L'une consiste à favoriser la remyélinisation spontanée en stimulant les facteurs adéquats et en inhibant les autres. L'autre, consiste à remyéliniser par transplantation de cellules. Le but de l'équipe de Anne Baron-Van Evercooren est d'identifier les cibles cellulaires permettant de stimuler la remyélinisation endogène ou exogène (transplantation) avec un intérêt particulier pour les cellules souches neurales et leur potentiel de différenciation en cellules myélinisantes. « Nous avons ainsi mis en évidence que la démyélinisation active les cellules souches adultes du cerveau et les engage à générer des oligodendrocytes qui colonisent des lésions de myéline, souligne Anne Baron-Van Evercooren. Plus récemment nos travaux montrent que des cellules souches du système nerveux périphérique embryonnaire qui donnent en principe naissance à des cellules de Schwann, cellules myélinisantes périphériques, sont des outils de thérapie cellulaire puissants pour la réparation de lésions de myéline du système nerveux central. ». [83]

### **8.6.2.3 Une hormone contre la SEP**

Suffira-t-il un jour d'injecter une substance fabriquée naturellement par la thyroïde, l'hormone T3 ou « triiodothyronine », pour ralentir la SEP ?

Voilà ce que laisse espérer une étude qui montre qu'il est possible d'induire la « remyélinisation » grâce à l'administration de l'hormone T3. « En fait, on savait déjà depuis le début des années 1980 que lors du développement du cerveau chez l'embryon et au cours de la période postnatale, la T3 est nécessaire pour la maturation des cellules nerveuses et la formation de la myéline ; mais personne n'avait montré qu'elle rendait aussi possible la remyélinisation dans un cerveau adulte déficient en myéline ! », précise un biologiste de l'étude. Qui enchaîne : « Représentant un travail de deux ans financé par l'Association européenne contre les leucodystrophies (ELA), notre étude indique que la T3 stimule la capacité d'autoréparation du cerveau. » Pour arriver à ce résultat, le chercheur CNRS et ses collègues ont injecté la T3 à des souris souffrant d'une forme de la SEP. Et ce, quotidiennement, pendant trois semaines. Puis, ils ont analysé le cerveau des souris via notamment une technologie d'IRM, dite « IRM du tenseur de diffusion », technique qui permet d'observer très précisément la régénération de la myéline au niveau des fibres

nerveuses. Au final, « nos travaux ont révélé qu'une injection quotidienne de T3 pendant trois semaines induit une réparation spectaculaire et complète de la gaine de myéline en douze semaines », indique Said Ghandour. Comment ? Les chercheurs ont montré que l'hormone T3 entraîne la transformation de cellules souches cérébrales en des cellules bien particulières – les « oligodendrocytes » – capables de produire de la myéline. Cette dernière permettant ensuite de « réparer » les lésions propres à la SEP. Prometteur, ce résultat n'est pour l'heure pas transposable chez l'homme, chez qui une surdose de T3 entraîne habituellement plusieurs effets secondaires importants. Mais les chercheurs pourraient se diriger vers la mise au point d'une molécule synthétique analogue, c'est-à-dire ayant les mêmes effets que la T3 mais sans ces effets indésirables. [24]

## **9 SEP et vie quotidienne**

Le diagnostic de SEP est un bouleversement dans la vie des patients. Comment vivre avec la SEP est une question que se posent tous les patients tant au niveau personnel, familial que professionnel.

Les médecins précisent souvent qu'il faut essayer de vivre le plus normalement possible avec parfois quelques adaptations. [69]

### **9.1 Vaccinations et SEP**

#### **9.1.1 Vaccination contre l'hépatite B et SEP**

##### **9.1.1.1 Impact de l'hépatite B**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 2 milliards d'humains sont contaminés par l'hépatite B, maladie virale du foie. Environ 350 millions d'entre eux sont « porteurs chroniques », c'est-à-dire que leur organisme n'est pas en mesure d'éliminer le virus qui continue ainsi à s'y multiplier. Environ 65 millions de personnes mourront d'une maladie hépatique directement imputable à ce virus. Autant dire que l'hépatite B est une maladie fréquente et redoutable. Les vaccins contre le virus de l'hépatite B sont efficaces et, administrés à grande échelle, devraient permettre d'éradiquer la maladie de la planète.

### **9.1.1.2 Mécanisme de la vaccination**

Vacciner un individu, c'est administrer artificiellement l'agent infectieux (ou des éléments particuliers) contre lequel on veut le protéger. Son système immunitaire va développer contre l'agent infectieux des anticorps et des cellules immuno-compétentes spécifiques.

### **9.1.1.3 Vaccination en masse contre l'hépatite B des années 1990**

Vacciner c'est donc provoquer artificiellement des réactions immunitaires. Suite à la campagne de vaccination de masse contre l'hépatite B pratiquée chez l'adulte en France, au milieu des années 1990, un débat sur une relation entre les vaccinations et les maladies inflammatoires et, plus particulièrement, les maladies auto-immunes a été lancé. Vingt millions de français ont ainsi été vaccinés. Rapidement, certaines personnes ont fait coïncider le développement de leur SEP avec leur vaccination.

Dans ce contexte, la vaccination obligatoire contre l'hépatite B des adolescents en milieu scolaire a été supprimée. Les résultats d'études épidémiologiques, lancées en France et en Grande-Bretagne, ont montré que l'association vaccination contre l'hépatite B et début de SEP était 1,5 fois plus fréquente que ne le voulait le simple hasard. Cependant, ces études ne sont pas assez précises pour être considérées comme « significatives sur le plan statistique » et pèchent par une insuffisance de validation. Ces approximations peuvent expliquer la tendance observée dans les résultats et ne permettent pas d'affirmer avec une marge de sécurité suffisante, qu'il y a augmentation réelle du risque de début de SEP suite à une vaccination récente contre l'hépatite B. [69]

Parallèlement, trois études, menées aux USA et au Canada, dont les résultats ont été publiés dans des revues médicales prestigieuses concordent : il n'y a pas d'augmentation du risque de début de SEP suite à une vaccination contre l'hépatite B. La National Multiple Sclerosis Society, société américaine de lutte contre la SEP, considère que ces résultats sont suffisamment crédibles pour être transposés dans la pratique [69]

### **9.1.2 Vaccinations et poussées de SEP**

Les vaccinations sont non seulement recommandées d'une manière générale, mais peuvent être obligatoires pour certaines professions ou certains déplacements à l'étranger. A ce jour, il ressort d'une étude d'envergure menée à ce sujet<sup>67</sup>, qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de survenue d'une poussée de SEP, dans les deux mois qui suivent une vaccination, et cela quelle que soit la vaccination : grippe, hépatite B, tétanos associé ou non à la poliomyélite ou à la diphtérie. Dans ce dernier cas de vaccination polyvalente, une diminution du risque est même observée et atteint le niveau de significativité statistique. Ces résultats ont été obtenus chez des malades indemnes de toute poussée depuis plus de 12 mois et concordent bien avec ceux d'études, appuyées par l'analyse d'examen successifs du cerveau de malades en cours de vaccination, par IRM : il n'y a pas d'augmentation de l'activité IRM dans ce contexte. [69]

### **9.1.3 Conseil aux enfants de malades**

En l'absence de données scientifiques spécifiques, on ne peut raisonner que par extrapolation. Il y a manifestement des facteurs génétiques qui interviennent dans le risque de développer la SEP. Leur importance est cependant mineure à tel point qu'elle ne doit pas être prise en compte dans les décisions en rapport avec la vie courante pour les malades et leur famille. Il n'y a donc pas de raison valable de déconseiller les vaccinations et, plus précisément celle contre l'hépatite B, aux proches de malades atteints de SEP, en particulier leurs enfants. [69]

### **9.1.4 Vaccinations chez les malades atteints de SEP**

Les informations actuellement disponibles permettent de considérer qu'il n'y a pas non plus de raison valable de les déconseiller. Cela est vrai aussi pour la vaccination contre

---

<sup>67</sup> L'étude VACCIMUS (VACCInes in MUltiple Sclerosis), a été menée à l'échelon européen, avec la participation des centres de Bâle, Barcelone, Bordeaux, Lyon, Rennes et Toulouse, et le soutien de l'unité de recherche en Pharmaco-épidémiologie de l'Université McGill à Montréal et du Département d'Epidémiologie d'Aventis Pasteur. Elle a été coordonnée par le Centre de Coordination EDMUS (European Database for multiple Sclerosis) à Lyon. Les résultats en ont été publiés en 2001 dans le New England Journal of Medicine. [40]

l'hépatite B. La seule précaution à prendre est d'attendre une période de « calme relatif » de la maladie avec absence de poussée depuis au moins un an. [69]

## **9.2 Les signes de la maladie au quotidien**

En dehors des poussées, la maladie peut être présente au quotidien. Certains symptômes sont fréquents et peuvent entraîner une gêne quotidienne. L'influence de la maladie dans la vie quotidienne peut alors être importante. [69]

### **9.2.1 La fatigue**

La fatigue est l'une des plus fréquentes manifestations qui survient en dehors des poussées ou des séquelles des poussées. Sa physiopathologie est mal connue, il n'y a pas de relation ni avec l'âge de début, ni avec les symptômes de la première manifestation, ni avec la variété évolutive. Perturbant la vie quotidienne des personnes atteintes de SEP, la fatigue peut aussi être source d'anxiété, d'autant qu'elle s'accompagne d'une aggravation parallèle des symptômes de la maladie. Elle est souvent difficile à exprimer par le patient et difficile à comprendre par l'entourage face à ce symptôme invisible difficilement mesurable. Il est donc parfois nécessaire que le neurologue ou le médecin traitant l'explique à l'entourage. Au niveau professionnel, elle peut nécessiter des aménagements divers. [69]

### **9.2.2 Les troubles de la mémoire**

Ces manifestations ont mieux été étudiées ces dernières années. Si la plainte mnésique est la plus fréquente, même au début de la maladie, il s'agit souvent de troubles de l'attention et de la concentration. On peut noter une difficulté pour réaliser deux tâches en même temps et la fatigue peut jouer un rôle délétère dans ce cadre. Il existe actuellement des moyens de dépister, d'évaluer et de surveiller ces symptômes qui peuvent entraver la vie quotidienne et professionnelle des patients. [69]

### **9.2.3 La dépression**

La dépression est une pathologie plus fréquemment présente en cas de maladie chronique, et notamment en cas de maladie touchant le système nerveux central telle que la SEP. Elle est retrouvée deux à trois fois plus fréquemment parmi les patients porteurs d'une SEP par rapport à une population non malade du même âge. Les signes sont parfois trompeurs et peuvent à tort être attribués à la SEP. Ces difficultés sont courantes dans la SEP et sont souvent la conséquence de la maladie ou de l'annonce du diagnostic. Certains signes, parfois notés par l'entourage lui-même peuvent faire évoquer une dépression : les changements d'humeur avec par exemple une irritabilité inhabituelle, la manque d'entrain, le repli sur soi, la démotivation sont autant de signes possibles de dépression. La tristesse de l'humeur, les troubles de sommeil sont fréquemment associés. Ces symptômes sont des signes d'alerte qui doivent amener à consulter ses médecins référents, ceux-ci pourront être amenés à adresser les patients à un confrère psychiatre, proposer une prise en charge psychologique ; un traitement peut parfois s'avérer nécessaire.

Parler de ses problèmes, les évoquer, représente déjà un début de traitement. [69]

### **9.2.4 La sexualité**

La SEP peut entraîner des troubles sexuels qui ne sont pas toujours évoqués par les patients ou questionnés par les médecins, en raison du tabou qu'ils représentent. Cependant, il est important d'oser en parler car un certain nombre de ces troubles peuvent être améliorés par des traitements. Chez la femme, il s'agit essentiellement de problèmes de sensibilité. Chez l'homme, il peut s'agir de troubles de l'érection, d'impuissance ou de problèmes d'éjaculation. Cependant tous ces problèmes peuvent être en lien avec la fatigue ou l'anxiété dues à la maladie. Il est donc important de l'évoquer avec le neurologue pour qu'il puisse orienter les patients vers les personnes compétentes (urologues, sexologues, psychologues). Une altération de la libido est parfois retrouvée et peut être la conséquence de nombreux facteurs, comme la fatigue ou les troubles dépressifs qui surviennent en particulier après l'annonce diagnostique. La présence de dysfonction sexuelle comme les troubles de la sensibilité ou les troubles de l'érection peuvent engendrer une diminution de l'intérêt sexuel. Il faut donc les évoquer avec les médecins référents afin de mieux déterminer les origines de cette baisse de la libido et de les prendre en charge par différentes thérapeutiques. [69]

## 9.2.5 Le handicap : une évolution obligatoire ?

La notion de handicap et sa connaissance sont importantes car le handicap reste malgré tout le véritable enjeu à long terme dans cette maladie. Ce handicap n'est pas systématique pour tous les patients et il peut être très variable dans son intensité et dans le délai de survenue. Il est très difficile de prédire au début de la maladie le risque de handicap à 10 ou 20 ans. Il existe des formes dites bénignes pour lesquelles les patients n'ont aucun handicap physique après 10 ou 20 ans de maladie. Ce handicap peut survenir après une poussée sévère ou s'installer après une phase de la maladie dite rémittente évoluant alors vers une phase secondairement progressive où les poussées sont plus rares ou disparaissent mais font place à une progression insidieuse au fil des mois ou années. S'il est donc difficile de prédire qu'elle sera l'évolution de la maladie à son début, l'évolution vers un handicap n'est pas systématique et il faut donc essayer d'avoir une vie la plus normale possible avec des projets. [69]

### 9.2.5.1 Cotation du handicap : échelle EDSS<sup>68</sup>

L'échelle EDSS reste toujours le principal outil de cotation clinique commun à tous les neurologues pour juger l'évolution des patients.

L'examen neurologique est divisé en huit systèmes ou paramètres fonctionnels (PF) ; quatre majeurs : fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction sensitive et fonction du tronc cérébral ; quatre mineurs : sphincters, vision, mental et autres.

Un score chiffré de sévérité croissante (0 à 6 ou 7) est donné à chaque PF.

Le score global de l'échelle se mesure sur une échelle de 20 niveaux (0 à 10 par demi points). Jusqu'au niveau 3,5, le score obtenu dans chaque PF et le nombre de PF atteints déterminent automatiquement le score EDSS. De 4 à 7, la définition de chaque niveau est aussi donnée par l'incapacité de marche (capacité de marche sans arrêt, nécessité d'une aide). [92]

- **0.0** : Examen neurologique normal  
(tous les PF à 0 ; le niveau du PF mental peut être coté à 1).

---

<sup>68</sup> Expanded Disability Status Scale

- **1.0** : Pas de handicap, signes minimales d'un des PF (c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental).
- **1.5** : Pas de handicap, signes minimales dans plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental).
- **2.0** : Handicap minimal d'un des PF (un niveau 2, les autres niveau 0 ou 1).
- **2.5** : Handicap minimal dans deux PF (deux niveaux 2, les autres niveau 0 ou 1).
- **3.0** : Handicap modéré d'un PF sans problème de déambulation (un PF à 3, les autres à 0 ou 1 ; ou 3 ou 4 PF à 2, les autres à 0 ou 1)
- **3.5** : Handicap modéré dans un PF sans problème de déambulation (1 PF à 3 et 1 ou 2 PF à 2 ; ou 2 PF à 3 ; ou 5 PF à 2)
- **4.0** : Indépendant, debout 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos
- **4.5** : Déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale; handicap relativement sévère, habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos
- **5.0** : Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres ; handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours. (Habituellement, un PF est à 5, les autres à 0 ou 1 ; ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0)
- **5.5** : Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée
- **6.0** : Aide unilatérale (cane, cane anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire
- **6.5** : Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter

- **7.0** : Ne peut marcher plus de 5 m 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
- **7.5** : Incapable de faire quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil; ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique
- **8.0** : Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras
- **8.5** : Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras; conserve quelques fonctions élémentaires
- **9.0** : Patient grabataire ; peut communiquer et manger
- **9.5** : Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler ni communiquer
- **10.0** : Décès lié à la SEP. [92]

### **9.3 SEP et projets de vie**

L'annonce de la maladie entraîne souvent un nombre important de questions sur l'avenir et les projets personnels, familiaux des patients. Pour certaines de ces questions, il existe des réponses venant d'études et de meilleures connaissances de la maladie sur des thèmes variés comme la grossesse, l'histoire de la maladie, la prise en charge au quotidien. [69]

#### **9.3.1 Grossesse**

La SEP est une des maladies neurologiques la plus fréquente chez l'adulte jeune dans les pays développés. Elle touche environ une personne sur mille avec une prédilection pour le sexe féminin. C'est donc typiquement une maladie de la femme jeune en âge de procréer. Le début de la SEP étant habituellement en pleine période de projet de vie (20 à 35 ans), la question de la grossesse survient rapidement. La perception par les médecins de la relation SEP et grossesse a beaucoup évolué au fil du temps. Avant les années 50, la grossesse était considérée délétère pour les malades atteintes de SEP. Puis dans les dix années suivantes, elle ne semblait plus influencer l'évolution de la maladie. Les études plus récentes semblent dans l'ensemble plutôt rassurantes sur les relations grossesse et SEP. Grâce à la récente étude « PRIMIS » [17] réalisée à l'échelon européen, les conséquences de la grossesse sur la maladie

sont aujourd'hui bien connues. 254 patientes issues de 12 pays différents ont été étudiées pendant leur grossesse puis dans les deux ans après l'accouchement pour apprécier l'influence de la grossesse sur les poussées et le handicap. [40]

### **9.3.1.1 Le déroulement de la grossesse – l'accouchement – l'enfant**

De nombreuses données sont disponibles dans la littérature sur l'influence de la SEP sur la grossesse et l'accouchement.

Il ne semble pas exister d'effets néfastes de la SEP sur le degré de fertilité, sur les avortements spontanés, sur l'incidence de la prématurité ou sur l'existence de la toxémie gravidique. Toutes ces études s'accordent aussi pour dire que le travail et l'accouchement se déroulent normalement. L'état de santé de l'enfant est tout à fait comparable aux enfants nés de mères en bonne santé. Leur périmètre crânien, leur poids de naissance, le taux de mortalité infantile, les malformations congénitales ne diffèrent pas des pourcentages obtenus dans une population générale normale. Les résultats de l'étude « PRIMIS » confirment ces données. [40]

### **9.3.1.2 Les poussées**

Le score de poussées est classiquement diminué au cours de la grossesse dès le premier trimestre mais de façon très spectaculaire lors du troisième où la fréquence des poussées est diminuée de près de 70% par rapport à l'année avant la grossesse. Les poussées, qui surviennent pendant les 9 mois de grossesse, peuvent être traitées si cela est nécessaire par des corticoïdes sans risque majeur pour l'enfant.

De façon opposée, le score de poussées augmente de façon explosive lors du premier trimestre de post-partum avec une augmentation de près de 70% par rapport à l'année pré-grossesse. Puis, à l'issue du premier trimestre après l'accouchement, le score de poussées revient à son niveau de l'année avant la grossesse. Les poussées observées après l'accouchement peuvent être traitées par des corticoïdes. [40]

### **9.3.1.3 Le déclenchement de la maladie après une grossesse**

Il est assez fréquent d'observer un début de SEP dans les mois qui suivent une grossesse. Le début de la maladie pendant les 9 mois de gestation est plus rare. [40]

### **9.3.1.4 Le handicap**

L'influence de la grossesse sur le handicap à long terme a fait l'objet de plusieurs études. A partir de celles-ci, il est possible de déduire certaines conclusions :

- il n'y a pas d'arguments convaincants pour considérer que la grossesse a une influence bénéfique ou délétère sur le handicap à court et à long terme dans la SEP.
- Il n'existe en tout cas pas de parallèle entre les modifications spectaculaires du nombre de poussées observées pendant la grossesse et l'évolution du handicap. [40]

### **9.3.1.5 L'allaitement**

L'allaitement n'influence pas le nombre de poussées ou l'évolution du handicap dans la SEP. Les résultats de PRIMS confirment les études plus anciennes, autorisant donc l'allaitement dans la maladie. Bien sûr, celui-ci ne pourra pas être permis si les malades reçoivent un traitement contre-indiqué en cas d'allaitement (comme les traitements de fond de la SEP).

PRIMS constitue certainement l'étude la plus précise concernant les conséquences de l'analgésie péridurale sur la SEP. Il semble que ce procédé anesthésique confortable pour l'accouchement, n'apparaît pas présenter de risque pour la maladie aussi bien en terme de poussée que d'aggravation du handicap. De façon confirmative, lorsque des patientes porteuses de SEP devaient avoir une césarienne, il n'a pas été constaté plus de complications avec une anesthésie péridurale qu'avec une anesthésie générale classique.

### **9.3.1.6 Conclusion**

Contrairement à ce qu'il a été dit pendant très longtemps, la grossesse ne semble pas aggraver la SEP. Il faut certes une grande vigilance immédiatement après l'accouchement pour éviter les poussées de post-partum précoces, ou au moins pour les traiter rapidement. L'évolution au long terme des malades qui ont eu une ou plusieurs grossesses ne paraît pas plus mauvaise que les patientes sans enfant. Le déroulement de la grossesse, l'accouchement et l'état de santé de nouveau-né sont tout à fait comparables à une population de femmes sans maladie neurologique. [69]

Parallèlement à ces données « scientifiques », la décision de démarrer une grossesse lorsqu'on est porteuse d'une SEP doit tenir compte des gênes possibles dans la vie quotidienne pour élever l'enfant. Ainsi, lorsqu'il existe des troubles de l'équilibre, une baisse de la force musculaire au niveau des membres supérieurs et des troubles sensitifs, porter un enfant, le laver, avoir un contact physique avec lui devient difficile. Cela peut être mal vécu psychologiquement et une aide auprès d'un psychothérapeute peut être nécessaire. [69]

Tous ces résultats sur la grossesse avec en particulier la diminution de la fréquence des poussées lors de ces 9 mois, constituent des nouvelles voies de recherche importantes. Ainsi, il est tentant d'étudier le rôle des hormones sexuelles qui sont très augmentées pendant la grossesse, comme traitement de fond de la SEP. [69]

### **9.3.2 Activités sportives**

Avoir une SEP ne doit pas entraîner l'arrêt de toute activité physique (marche, ballade à vélo, natation, ... toute activité pratiquée dans la vie quotidienne, en famille, au travail ou dans les loisirs) ou de toute pratique sportive (activité physique importante pratiquée de façon régulière dans un club).

En effet, pratiquer une activité physique/sportive régulière n'engendre pas de poussées ou de progression du handicap. Toutefois, en cas de poussée, il est préférable d'arrêter l'activité puisque cette période nécessite soins et repos. Chez la majorité des patients pratiquant une activité physique, l'équilibre, la mobilité, la souplesse, l'endurance, l'autonomie et la coordination sont améliorées. Bien souvent, la fatigue, la fatigabilité et le

stress diminuent. La fatigue liée à l'activité physique entraîne une fatigue normale qui est réversible. L'exercice physique n'augmente pas la température corporelle de façon excessive. Il est important de respecter son corps, de ne pas le pousser au-delà de ses limites et de savoir s'arrêter à temps. Il faut tenir compte de ses capacités de récupération et de ses autres activités sociales, familiales, culturelles et professionnelles. [69]

Le choix de l'activité physique dépend des envies du patient, de ses attentes et des adaptations réalisables par rapport à l'activité choisie. Selon le niveau de handicap, différentes activités pourront être proposées : pratique d'un sport dans un club classique, dans un club adapté au handicap ou simplement une activité physique pratiquée en famille ou entre amis. Le choix sera également adapté à l'objectif : détente, dépense physique ou compétition. La fréquence de la pratique exerce sur les performances physiques une influence plus grande que la durée des séances. Il faut favoriser les activités d'endurance. [69]

### **9.3.3 Attitude vis-à-vis du travail**

S'il n'existe pas de gêne clinique permanente, il n'y a aucune raison de modifier l'activité professionnelle. Par contre, s'il existe un handicap ne permettant plus l'exercice du métier, il y a lieu de consulter le médecin du travail. La fatigue est un élément parfois difficile à quantifier. Les troubles de l'attention, de la concentration et de la mémoire peuvent être liés à la fatigue mais aussi à la maladie, ils sont donc à prendre en compte dans l'exercice professionnel et peuvent amener à des réorientations ou des activités à temps partiel. La mise en place d'un suivi professionnel précoce par le médecin du travail et susceptible de prévenir une désinsertion future ; il est conseillé d'évaluer au mieux l'intérêt de la reconnaissance du statut de travailleur handicapé et de réfléchir avec le médecin du travail à des aménagements possibles du poste ou à des formations si un reclassement doit être envisagé. [69]

Les études tendent à démontrer que le maintien dans l'emploi est un facteur déterminant de la qualité de vie. [69]

#### **9.3.3.1 Le mi-temps thérapeutique**

Dans certains cas, le mi-temps thérapeutique peut être envisagé. C'est une période pendant laquelle il est possible de reprendre une activité à temps partiel (le plus souvent à mi-

temps) tout en conservant une partie des indemnité journalières versées par la Sécurité Sociale. En principe, il doit faire suite à un arrêt maladie. [101]

Le mi-temps thérapeutique peut être accordé :

- 1) soit lorsque la reprise du travail est reconnue comme étant de nature à favoriser l'amélioration de l'état de santé du patient ;
- 2) soit si le patient fait l'objet d'une rééducation ou d'une réadaptation professionnelle pour retrouver un emploi compatible avec son état de santé. [101]

Le mi-temps thérapeutique doit être :

- 1) prescrit par le médecin traitant qui détermine les modalités de la reprise du travail (nombre d'heures de travail, répartition sur la semaine) en accord avec le patient et après avis du médecin du travail ;
- 2) décidé en concertation avec le médecin du travail qui pourra compléter la demande en proposant des aménagements du poste de travail ;
- 3) autorisé par le médecin-conseil de la Caisse de Sécurité Sociale du patient pour une durée déterminée par cette dernière (généralement, le mi-temps thérapeutique n'excède pas un an) ;
- 4) accepté par l'employeur du patient. Le mi-temps thérapeutique est accordé pour une période d'un à 3 mois renouvelable jusqu'à hauteur maximale d'un an. [101]

Cas particulier : si le patient relève du régime des fonctionnaires, il ne pourra obtenir un mi-temps thérapeutique (pour une durée maximale d'un an) qu'après une période de longue maladie. [101]

### **9.3.4 Conduite automobile**

En cas de gêne visuelle ou de difficultés de coordination, la conduite automobile peut devenir plus difficile. Des démarches peuvent s'avérer parfois nécessaires auprès de la préfecture afin qu'un examen médical soit réalisé, et que les patients déjà titulaires du permis de conduire soient régularisés. Des aménagements du véhicule sont parfois indispensables. Certains centres rééducatifs peuvent aider les patients à effectuer ces aménagements. [69]

Si les besoins du patient ou son taux d'incapacité le justifient, il peut bénéficier du macaron Grand Invalide Civil (GIC) devenu la Carte européenne de stationnement en janvier 2000. Apposée sur le pare-brise du véhicule, elle donne droit aux places de stationnement réservées aux personnes handicapées dans l'ensemble de la communauté européenne. [79]

### **9.3.5 Voyages**

Les voyages et les vacances doivent se dérouler le plus simplement possible pour l'équilibre du patient et celui de son entourage. Néanmoins, certaines précautions et adaptations sont souvent nécessaires pour éviter tout désagrément.

#### **9.3.5.1 Choix des destinations**

Aucune restriction de destination de voyage n'existe. Néanmoins, il est préférable d'éviter les pays très chauds pour les patients qui présentent des aggravations neurologiques transitoires (phénomène d'Uhthoff) ... lors d'expositions prolongées ou fréquentes à la chaleur.

Sur un plan médical, le risque de poussée de SEP ne nécessite ni une hospitalisation en extrême urgence ni une infrastructure médico-hospitalière lourde, ce qui n'entraîne pas de limitation dans le choix des destinations de vacances. Par précaution, il est bon avant le départ de souscrire une assurance de rapatriement et de consulter le neurologue traitant pour être sûr que l'état neurologique du patient est bien stable. [54]

### **9.3.5.2 Médicaments et douane**

Lors du passage à la douane, il est important que les patients qui emportent leurs médicaments soient munis d'une ordonnance précisant en plus du nom commercial, le nom de leurs médicaments noté en dénomination commune internationale (DCI), qui est le nom scientifique, avec la quantité exacte de médicaments nécessaires pour la durée totale du séjour. Ils doivent également avoir avec eux une attestation rédigée dans la langue du pays visité indiquant la maladie dont ils sont atteints et du caractère indispensable du traitement précisé sur l'ordonnance, avec la dose nécessaire. [54]

### **9.3.5.3 Médicaments et transport**

Lors du voyage, il est préférable que les patients conservent leurs médicaments injectables avec eux dans leur emballage d'origine. Lorsque le traitement doit être maintenu au frais, il sera confié au personnel de bord dès l'arrivée dans l'avion ou au responsable du service restauration s'il s'agit d'un transport en train. Il est donc utile de prévenir la compagnie de transport avant le voyage pour qu'elle prenne les dispositions nécessaires. Bien sûr, pour les trajets de courte durée, les glacières portables remises aux patients pour le transport de leur traitement sont suffisantes. [54]

### **9.3.5.4 Handicap et transport**

Pour les patients voyageant avec un fauteuil roulant, certaines précautions sont à prendre avant le voyage. Il existe pour les compagnies aériennes comme pour la SNCF des services adaptés qui conseillent et organisent le trajet. Pour Air France, par exemple, il s'agit du service d'assistance Saphir. Pour la SNCF, il faut contacter le service SNCF accessibilité service (numéros de téléphone consultables sur [www.ma-scleroseenplaques.com](http://www.ma-scleroseenplaques.com)). [54]

## **9.4 Conclusion : conseils pratiques**

- Il n'y a pas de mesure particulière permettant d'éviter la survenue d'une poussée. On recommande l'absence d'exposition excessive aux chaleurs et aux bains chauds qui peuvent aggraver certains symptômes (surtout à un stade déjà avancé de la maladie).

- L'alimentation doit être normale, aucun régime n'ayant fait preuve de son efficacité.

- L'activité physique habituelle est recommandée.

- Les voyages ne sont pas interdits.

- La fièvre doit être traitée précocement.

- L'anesthésie n'est pas contre-indiquée pour une intervention chirurgicale.

- Il n'y a pas de problème pour envisager une grossesse. Il faut arrêter les traitements immunomodulateurs. Il est recommandé d'éviter la grossesse dans les périodes où les poussées sont nombreuses. Le risque de poussée diminue de plus en plus au cours de la grossesse, mais ce risque est augmenté dans les 3 à 6 mois après l'accouchement.

- Il n'y a pas de risque particulier pour le bébé, et la grossesse ne modifie pas le cours de la maladie. Un traitement par corticoïdes est possible pendant la grossesse. Parfois, si le risque est considéré comme important, le médecin peut proposer de faire des bolus mensuels de corticoïdes après l'accouchement. L'anesthésie péridurale est autorisée.

- Il n'y a pas de contre-indication particulière à une contraception.

- Les vaccinations habituelles sont autorisées (tétanos, poliomyélite injectable, grippe). Les vaccins vivants atténués sont déconseillés. Le vaccin contre l'hépatite B est recommandé en cas d'exposition professionnelle. Des études récentes portant sur ce vaccin ont montré l'absence de risque statistique de survenue d'une poussée ou de déclenchement d'une SEP. Toutefois le doute persiste quant à la possibilité d'une susceptibilité individuelle au déclenchement de réactions inflammatoires post-vaccinales. Cette question doit donc être abordée au cas par cas et surtout avec beaucoup de prudence. [54]

## **Chapitre II**

Evaluation des connaissances du  
pharmacien d'officine

# **1 Déroulement de l'enquête sur les connaissances du pharmacien d'officine**

## **1.1 Réalisation du questionnaire**

(Le questionnaire ainsi que sa feuille d'accompagnement sont présentés en annexe : annexes 1 et 2).

### **1.1.1 Deux ans de travail**

L'enquête sur les connaissances des pharmaciens sur la SEP a constitué notre « projet personnel » qui se déroule sur la 3<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> année de pharmacie. Nous avons donc passé la 3<sup>e</sup> année de pharmacie (2006) à construire notre questionnaire avec l'aide de la pharmacienne du réseau LORSEP<sup>69</sup>, Madame Dora Liban (elle ne fait plus partie du réseau actuellement). La diffusion de l'enquête, par différents moyens, s'est déroulée durant ma quatrième année (2007).

#### **1.1.1.1 Anonymat**

Le questionnaire est bien sûr anonyme. Nous avons cependant demandé aux pharmaciens répondant aux questions d'émarger une feuille distincte du questionnaire, pour la crédibilité de notre enquête.

#### **1.1.1.2 La forme**

Les pharmaciens n'ont pas forcément beaucoup de temps à consacrer à ce type d'enquête, il fallait donc que le questionnaire soit rapide à remplir. Il était nécessaire de poser un minimum de questions ouvertes : sur 20 questions, il n'y a qu'une (voire deux selon la réponse à une autre question) question ouverte, les autres questions nécessitent simplement de cocher une ou plusieurs cases.

---

<sup>69</sup> Association lorraine pour la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques.

### **1.1.1.3 Le fond**

Nous avons voulu évalué rapidement la situation du pharmacien interrogé, pour éventuellement détecter un biais selon son âge, sa fonction ou sa localité. Bien sûr apparaissent quelques questions générales sur la maladie, ainsi que quelques questions sur la fréquentation de l'officine de l'interrogé par les patients atteints de SEP, pour éventuellement détecter un biais selon que le pharmacien a ou non, un contact avec ce type de patients. Nous avons également voulu mettre en évidence une implication ou pas, du pharmacien dans son rôle au niveau de l'éducation thérapeutique et le suivi du patient dans ce contexte.

## **1.1.2 Modes de diffusion**

### **1.1.2.1 Déplacements auprès des officines de Nancy et sa banlieue**

Nous avons bien sûr fait la démarche auprès des officines proches de Nancy, afin d'assurer un certain nombre de réponses. Cela nous a également permis de voir la réaction des pharmaciens interrogés et d'effectuer quelques modifications, notamment sur la manière dont les questions sont posées, pour en améliorer la compréhension. Ce mode de diffusion nous a permis de faire remplir 9 questionnaires.

### **1.1.2.2 Diffusion via le D.U. d'orthopédie**

Nous avons également demandé à une amie qui participait au Diplôme Universitaire d'orthopédie à la faculté de pharmacie de Nancy cette année là, de distribuer le questionnaire aux pharmaciens participants, ainsi qu'aux étudiants, qui le transmettaient à leurs maîtres de stage. Nous avons ainsi récupéré 30 questionnaires dûment remplis.

### **1.1.2.3 Diffusion via un répartiteur des pharmacies**

Pour que cette enquête soit représentative, il fallait la distribuer à grande échelle. Nous avons donc demandé à un grossiste, la CERP, de bien vouloir diffuser notre questionnaire. Nous avons ainsi rencontré monsieur Jean-Sébastien Becker, pharmacien à la CERP, qui a tout de suite accepté de nous aider. La CERP a ainsi distribué 500 enquêtes début 2007. Sur le

questionnaire, nous avons mentionné une date de retour souhaitée avant fin avril 2007, et nous avons également précisé qu'il fallait retourner le questionnaire rempli dans les bacs de la CERP. Cette dernière nous les a fait parvenir, toujours par l'intermédiaire de ses livraisons, dans l'officine où nous travaillons les samedis. Il nous a ainsi été retourné 55 questionnaires complétés.

### **1.1.3 Bilan de la diffusion**

#### **1.1.3.1 Nombre final de questionnaires**

Nous pensions pouvoir obtenir une centaine de questionnaires de façon à ce que les résultats soient exploitables. En les distribuant dans toute la Lorraine, notamment avec l'aide de la CERP, le nombre de questionnaires complétés est de 94 (en tout, 541 ont été distribués), à la fin de ma 4<sup>e</sup> année (mai 2007).

#### **1.1.3.2 Remarques**

Le fait d'avoir présenté notre enquête directement auprès de certaines officines a été intéressant. Nous avons en effet rencontré plusieurs types de réactions face à notre demande :

- la majorité des pharmaciens interrogés ont rempli le questionnaire naturellement, avec gentillesse et curiosité en nous posant des questions sur notre travail et sur la maladie ;
- quelques uns nous ont en plus donné quelques conseils pour essayer d'améliorer nos questions ;
- deux pharmaciennes ont cependant refusé d'y répondre. L'une d'elles n'avait pas le temps d'y répondre, même si nous lui laissions quelques semaines pour le remplir. Quant à la deuxième, quand nous sommes revenus chercher le questionnaire que nous lui avions déposé quelques jours auparavant, elle ne l'avait pas rempli car elle ne savait pas répondre aux questions. C'est justement ce que nous essayons de démontrer via cette enquête, une lacune des connaissances des pharmaciens sur ce sujet, pour prouver la pertinence de notre travail.

## 2 Résultats bruts de l'enquête

### 2.1 Contexte

Figure 22 : Localisation des officines interrogées

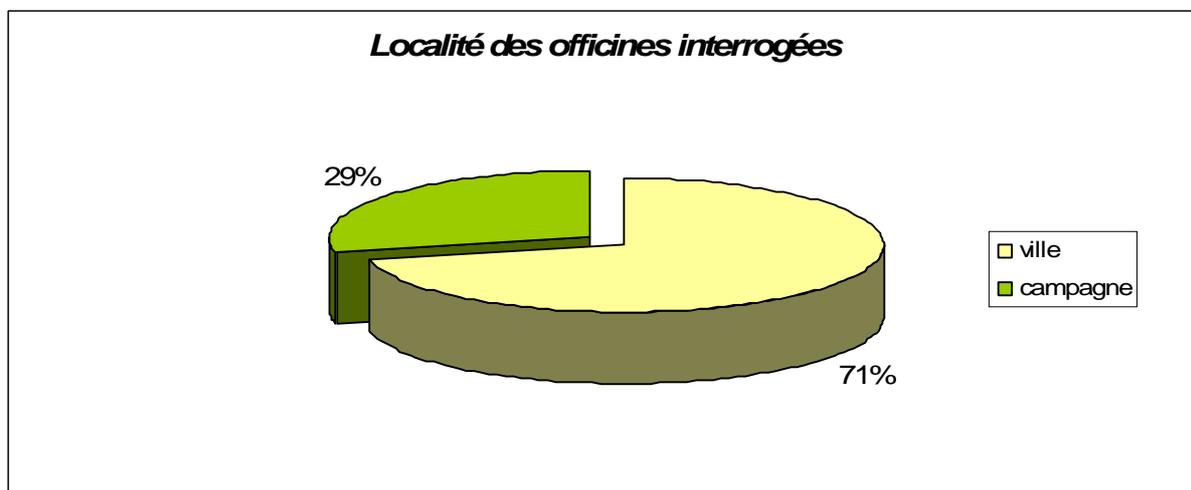
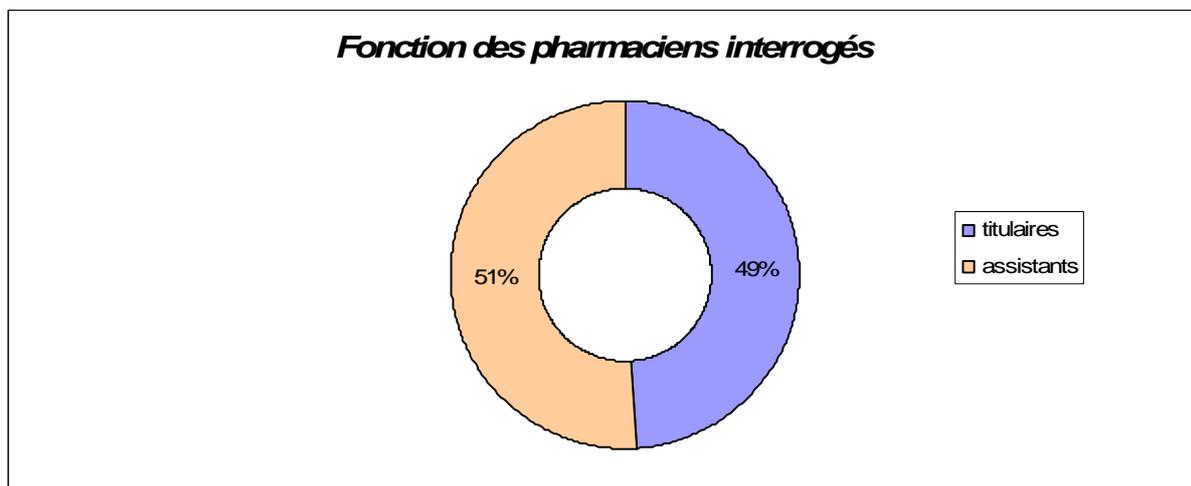


Figure 23 : Fonction des pharmaciens interrogés



**Tableau 4 : Age des pharmaciens interrogés**

	âge
moyenne	40
médiane	38

## 2.2 Questions générales sur la maladie

**Figure 24 : Eléments connus des pharmaciens**

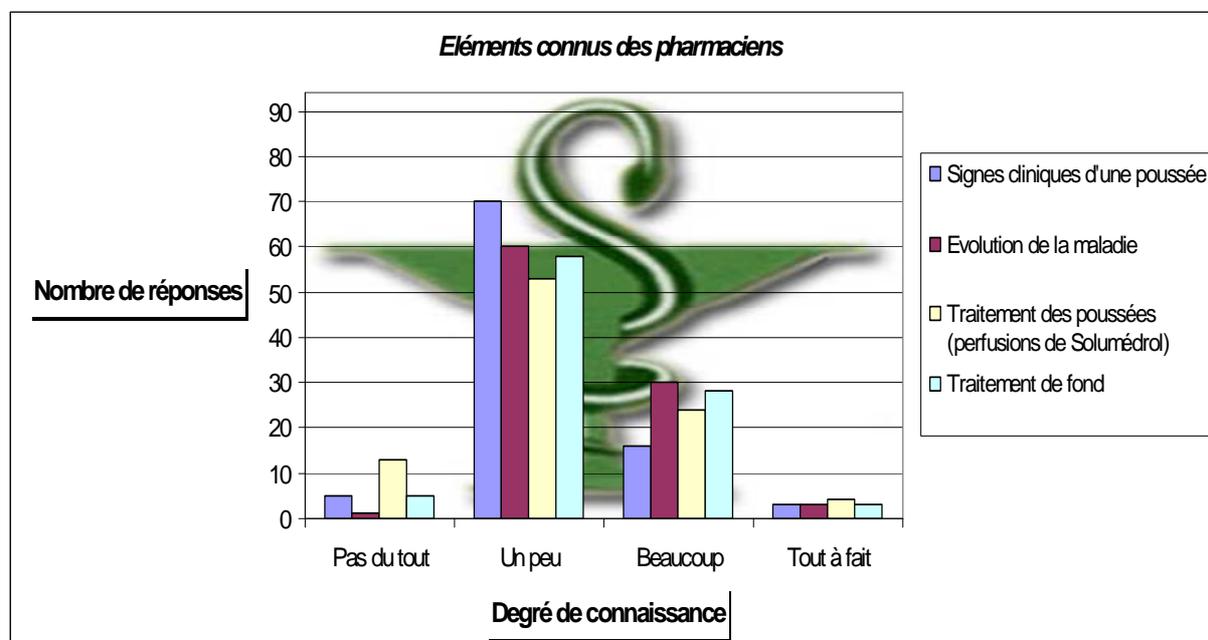


Figure 25 : Eléments sur lesquels les pharmaciens aimeraient être informés

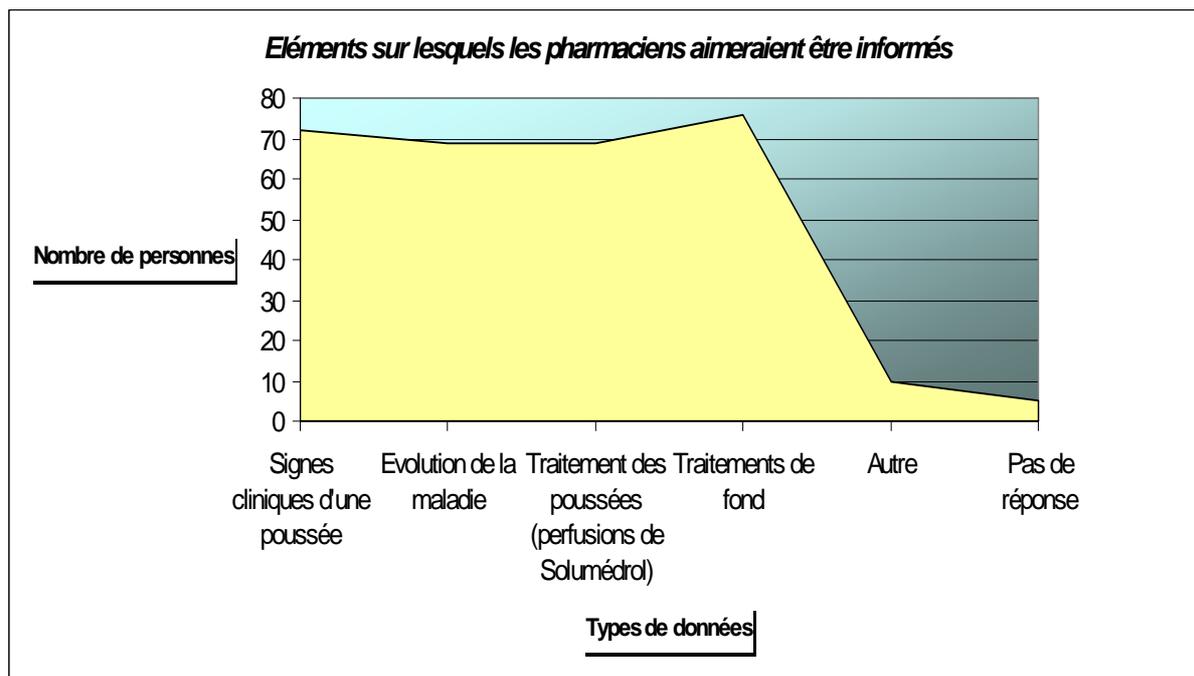


Figure 26 : Estimation de la prévalence de la SEP en Lorraine par les pharmaciens

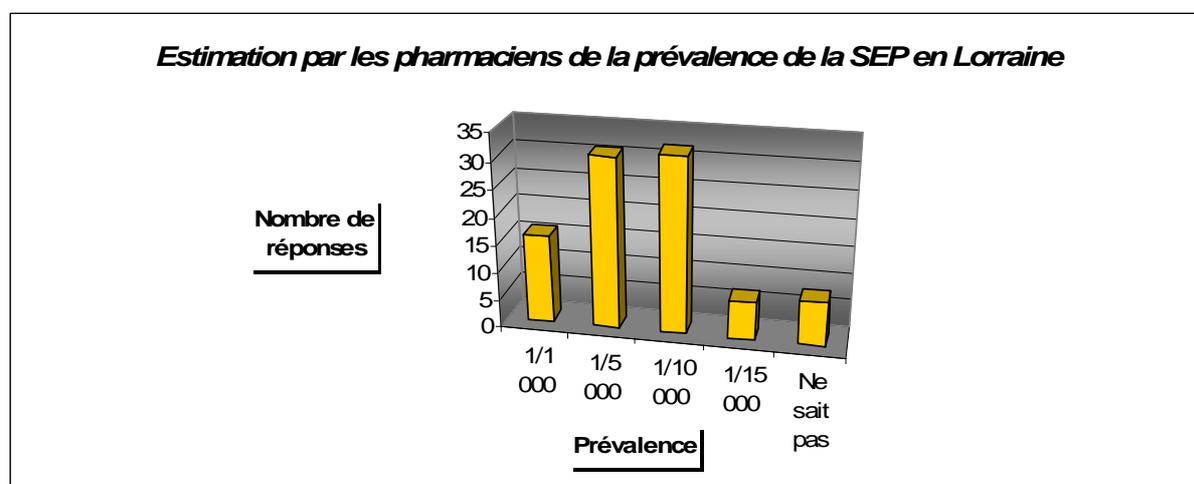


Tableau 5 : Nombre de patients atteints de SEP dans les officines des pharmaciens interrogés

	MOYENNE	MEDIANE
Nombre de patients dans l'officine	<b>3</b>	<b>2</b>

## 2.3 Questions relatives à l'éducation thérapeutique des patients atteints de SEP

Seulement **59%** des interrogés savent la définir.

Figure 27 : Pourcentage de pharmaciens pouvant répondre à certaines questions des patients sur leur traitement de fond

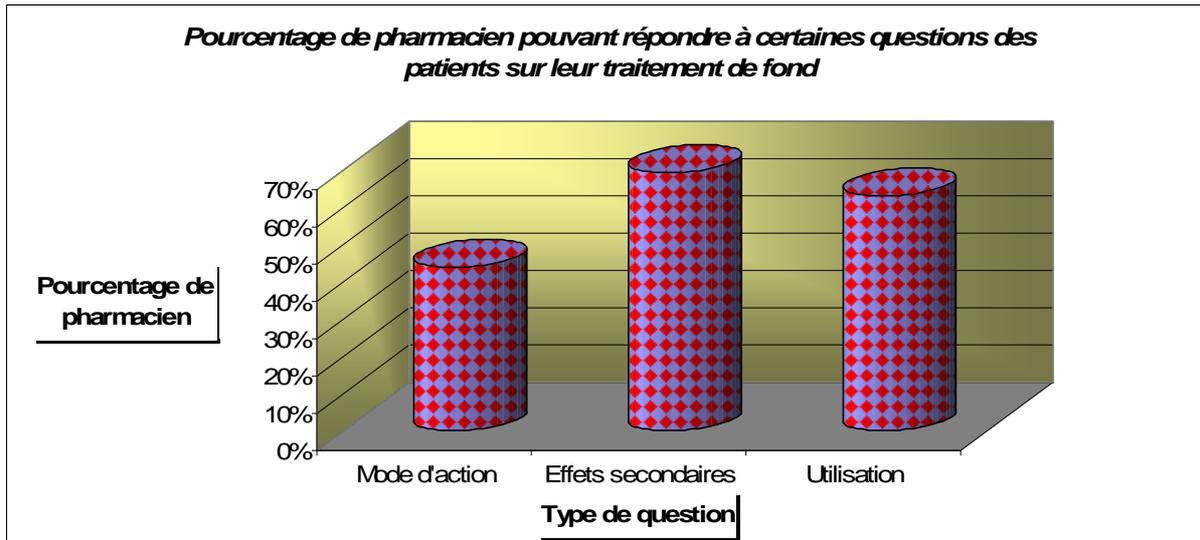
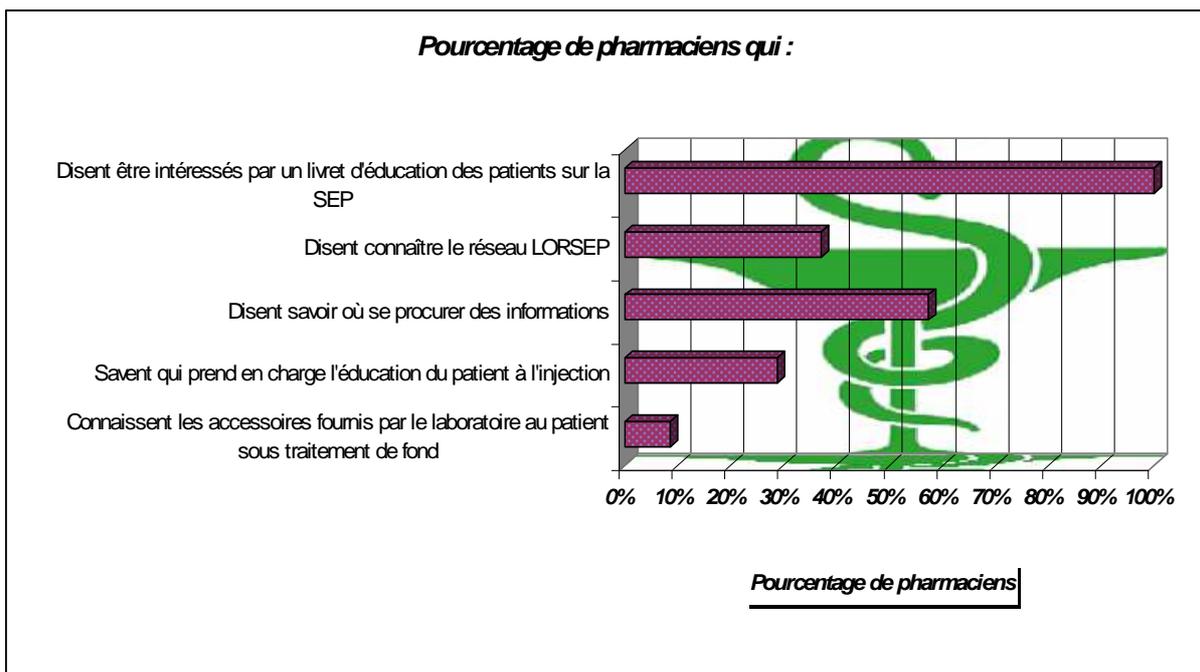


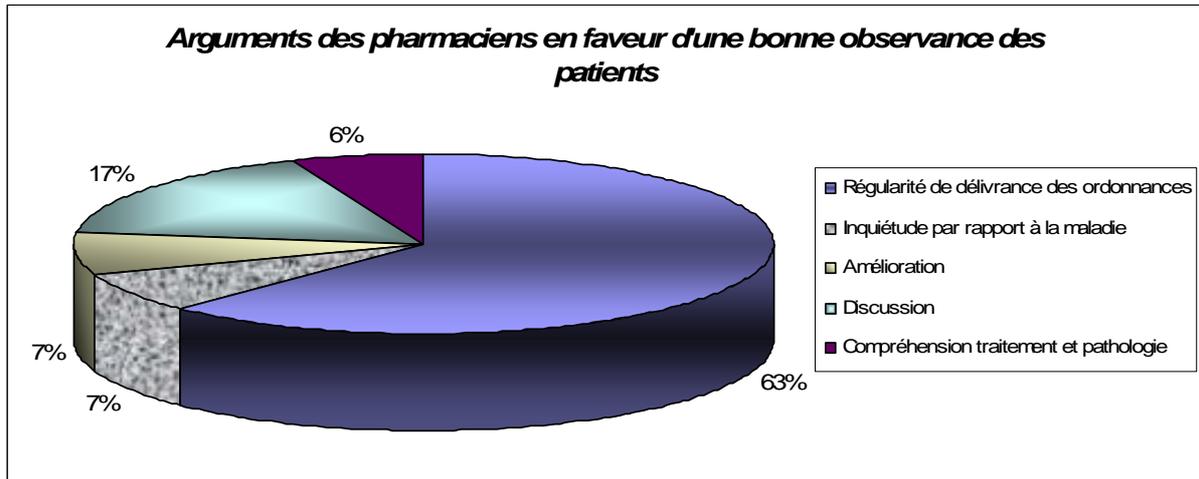
Figure 28 : Quelques questions concernant l'information des pharmaciens



## 2.4 Questions concernant l'observance

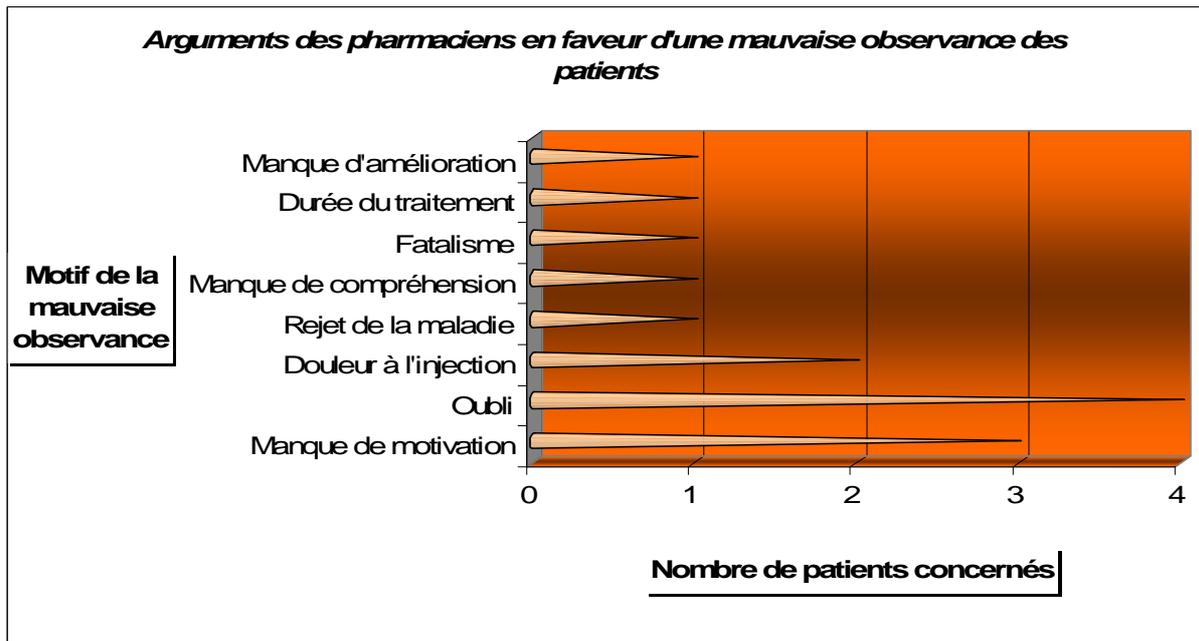
**78%** des pharmaciens interrogés pensent que leurs patients atteints de SEP ont une bonne observance.

Figure 29 : Arguments des pharmaciens en faveur d'une bonne observance des patients



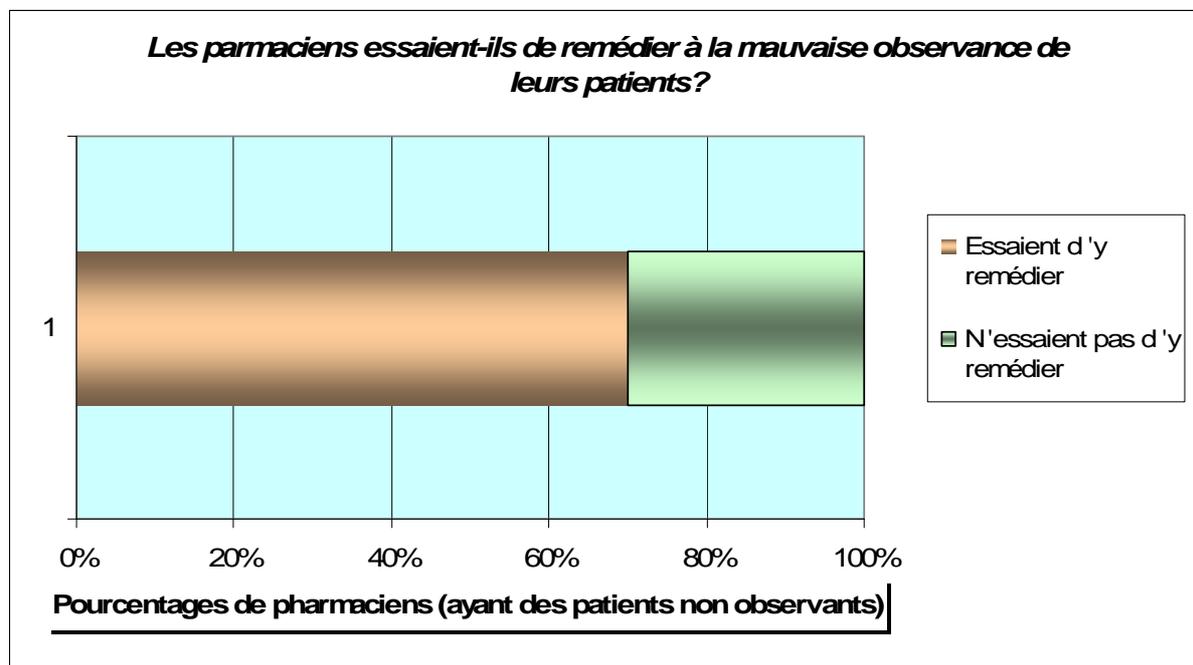
**10%** des pharmaciens interrogés pensent que leurs patients atteints de SEP ont une mauvaise observance.

Figure 30 : Arguments des pharmaciens en faveur d'une mauvaise observance des patients



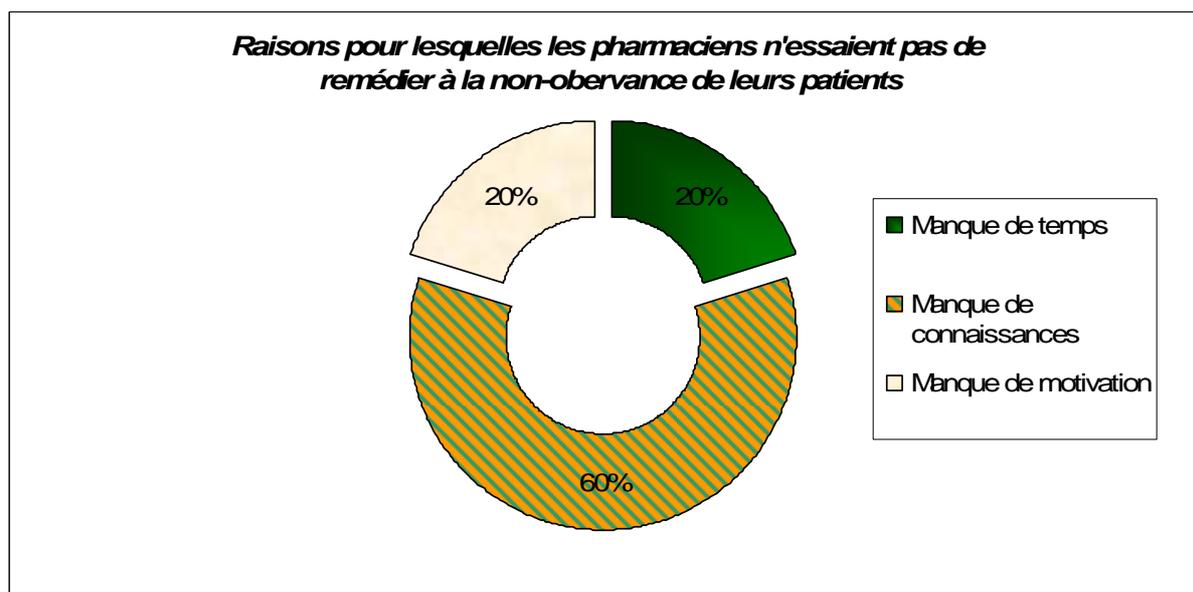
**12%** des pharmaciens interrogés n'ont pas d'avis sur l'observance de leurs patients.

Figure 31 : Les pharmaciens et la lutte contre la mauvaise observance



Les pharmaciens qui aident leurs patients à avoir une meilleure observance le font par l'écoute et le conseil, dans la limite de leurs connaissances.

Figure 32 : Raisons pour lesquelles les pharmaciens n'interviennent pas



## **3 Discussion**

### **3.1 Contexte**

#### **3.1.1 Officine de ville ou de campagne**

L'analyse des questionnaires ne fait pas apparaître de différence nette entre les réponses des pharmaciens de ville ou de campagne.

#### **3.1.2 Pharmacien titulaire ou assistant**

Les titulaires sont quasiment aussi nombreux que les assistants à avoir répondu, et à priori, il n'y a pas non plus de différences de connaissances entre les titulaires et les assistants.

#### **3.1.3 Age**

Avec une moyenne d'âge de 40 ans et une médiane de 38 ans, les personnes ayant répondu au questionnaire sont donc jeunes. Les quelques personnes interrogées se situant entre 50 et 64 ans, ont en général un peu moins de connaissances que les personnes plus jeunes. Ceci est certainement dû au fait que la compréhension de cette maladie ainsi que ses traitements, sont récents, donc les personnes plus jeunes ont pu bénéficier de quelques cours durant leurs études à ce sujet.

### **3.2 Questions générales sur la maladie**

#### **3.2.1 Connaissances sur la SEP**

D'après ces résultats, on constate que les connaissances des pharmaciens sur cette pathologie sont en général limitées.

Quelles peuvent en être les conséquences ?

- Une absence ou de mauvais conseils aux patients ;
- Pas d'éducation thérapeutique ;

- En conséquence, une potentielle mauvaise observance ;
- Autre conséquence éventuelle : apparition d'effets indésirables.
- Refus de délivrance de certains traitements par méconnaissance des protocoles thérapeutiques pratiqués (lors de la diffusion de notre enquête par nos propres moyens, une pharmacienne a déclaré qu'un patient était venu dans son officine pour se faire délivrer une ordonnance de Solumédrol® à la posologie élevée, plus de 10 flacons de Solumédrol® 120 mg, car un confrère avait refusé l'ordonnance, ce protocole n'apparaissant pas dans l'AMM. La question sur le Solumédrol® était posée dans le but de mettre en évidence ce genre de problème. (Nous n'en avons eu aucun retour sur les questionnaires.)

### **3.2.2 Les pharmaciens veulent s'informer**

Ils sont cependant demandeurs d'information : hormis les thèmes cités sur le graphique, dans une section « autre », les pharmaciens ont pu noter les autres sujets qu'ils aimeraient voir aborder, voici ce qui les intéresse :

- le diagnostic de la SEP
- la recherche
- le suivi du patient
- la relation vaccin hépatite B & SEP
- les conseils accompagnant le traitement
- revoir un peu tout...

L'intérêt porté à cette question par la majorité des pharmaciens interrogés laisse penser que notre travail sera apprécié.

### **3.2.3 Prévalence en Lorraine**

Nous avons demandé aux pharmaciens d'estimer la prévalence<sup>70</sup> de la SEP dans leur région, la Lorraine, pour voir s'ils se rendaient bien compte de l'impact de cette pathologie. Cette prévalence est légèrement supérieure à 1/1000 habitants. [32]

---

<sup>70</sup> Nombre de personnes atteintes d'une certaine maladie à un moment donné dans une population donnée.

Ils sont seulement 17% à avoir sélectionné la bonne prévalence. La prévalence qui requiert le plus grand nombre de réponse (34%) est 1/10.000, alors que 33% pensent qu'il s'agit de 1/5000. Il y a tout de même 7% des interrogés qui pensent que la prévalence est de 1/15.000. 9% des pharmaciens avouent ne pas avoir d'avis.

D'après ces résultats, on peut noter que la prévalence de la SEP en Lorraine est largement sous-estimée, voire totalement ignorée.

Quelles peuvent en être les raisons ?

- Les pharmaciens ne connaissent peut-être pas l'indication des traitements de la SEP qui sont assez récents et ainsi ne se rendent pas compte du nombre de patients (lors de la diffusion de notre enquête auprès des officines, une pharmacienne titulaire s'est aperçue en remplissant notre questionnaire qu'elle avait une boîte de Rebif® dans son frigo sans en connaître l'indication) ;

- Peut-être que les patients, par rapport à d'autres, n'osent pas discuter de leur SEP avec leur pharmacien qui ne prend alors pas conscience de l'impact de cette pathologie ;

- Il est également possible que les patients se fasse délivrer leur traitement à la pharmacie proche de leur médecin, pour être sûrs qu'ils l'aient en stock et ne pas devoir commander, laissant ainsi les autres officines sans patient atteint de SEP ;

- Les connaissances et les traitements de la SEP ayant progressé récemment, les pharmaciens ne se sont peut-être pas mis à jour à ce sujet, et ne connaissent donc pas son impact.

- Les pharmaciens ont peut-être l'idée générale que cette pathologie est rare [95], probablement parce qu'il ne connaissent pas bien cette pathologie par rapport à d'autres comme le diabète par exemple.

- Du fait de la variabilité de l'expression clinique, avec un degré de handicap très différent d'un patient à l'autre [100, 86], les pharmaciens ne peuvent pas associer cette pathologie à un symptôme précis, et ainsi évaluer l'impact de la maladie.

- Plus généralement, les pharmaciens ne savent pas évaluer la prévalence car il s'agit d'une pathologie méconnue [81].

### **3.2.4 Nombre de patients par officine**

Les officines interrogées ont un nombre moyen de patients atteints de SEP de 3, avec une médiane de 2, ce qui n'est pas négligeable. De plus, seulement 5% des officines ayant répondu à l'enquête, n'ont aucun patient de ce type.

Les pharmaciens sont donc bien confrontés à cette pathologie au comptoir, il est donc nécessaire qu'ils soient à jour dans leurs connaissances.

## **3.3 Questions relatives à l'éducation thérapeutique des patients atteints de SEP**

### **3.3.1 Qu'est ce que l'éducation thérapeutique ?**

Définition de l'éducation thérapeutique selon l'OMS<sup>71</sup> :

« L'éducation thérapeutique est un ensemble de pratiques visant à permettre au patient l'acquisition de compétences, afin de pouvoir prendre en charge de manière active sa maladie, ses soins et sa surveillance, en partenariat avec ses soignants. » [97]

L'éducation des patients consiste, dans le cadre de l'officine, à expliquer les prescriptions et les posologies des médicaments, les risques d'effets secondaires de même que les avantages, observables ou non, que le patient retirera de son traitement, à promouvoir le bon usage des médicaments et produits pharmaceutiques, à expliquer et informer sur la maladie et les traitements, soutenir et accompagner humainement le patient, intervenir dans la gestion des crises, et plus largement informer, promouvoir le dépistage, les vaccinations, et orienter vers des comportements plus favorables à la santé. [82]

Dans le questionnaire, nous avons demandé aux pharmaciens de définir l'éducation thérapeutique. Presque tous ont donné une définition, mais seulement 59% avait la bonne, et on était parfois loin du compte (exemple : éducation thérapeutique = formation continue du pharmacien). Elle est pourtant primordiale, en particulier pour l'autonomie et le confort du patient ainsi que pour éviter l'iatrogénie médicamenteuse<sup>72</sup>.

---

<sup>71</sup> Organisation Mondiale de la Santé.

<sup>72</sup> Conséquence indésirable et négative sur l'état de santé due à la prise de médicaments.

Peut-être que les 41% restants la pratique sans pour autant savoir ce que c'est...

Une enquête [40] menée en Meurthe-et-Moselle en 2007, auprès de 20 pharmaciens d'officines (dans le cadre d'une thèse de doctorat en pharmacie) concernant la définition de l'éducation thérapeutique a donné les résultats suivants :

- un seul pharmacien a donné une définition exacte de l'éducation thérapeutique du patient,
- un quart d'entre eux ayant été incapables de donner quelque définition que ce soit,
- et les treize autres ont donné des définitions partielles.

Si les pharmaciens ont rencontré des difficultés à donner une définition de l'éducation du patient, il en a été de même pour préciser les différences qui existent entre éducation, information et conseil. Alors, lorsque les pharmaciens affirment pratiquer l'éducation du patient, de quoi parlent-ils exactement : d'un véritable acte éducatif ou d'un simple conseil ? [40]

Cette enquête corrobore les résultats d'une enquête [10] réalisée dans des officines de Nancy en 2001 : les pharmaciens confondent la plupart du temps éducation et conseil, ils informent, conseillent, mais éduquent peu. [40]

### **3.3.2 L'éducation du patient en pratique**

L'éducation du patient ne peut se résumer à la délivrance d'informations ou de conseils, fussent-ils de qualité. L'information est centrée sur le contenu scientifique et technique. Elle consiste en un simple transfert de connaissances du soignant vers le patient. Le conseil est centré sur celui qui le délivre. Les professionnels de santé cherchent par leurs conseils à diriger le patient vers le comportement souhaité.

L'éducation du patient, même si elle repose sur l'information et le conseil, est centrée sur le patient et sur l'accompagnement de ce dernier par les professionnels de santé. C'est un processus par étapes, s'inscrivant dans la durée, dans lequel patients et soignants cherchent ensemble, à réunir autour du patient les conditions les plus favorables, pour lui permettre de devenir autonome dans la gestion de sa santé, sa maladie ou ses traitements. [10, 15]

Toute la différence réside donc dans la relation qui s'établit entre le patient et le soignant. Dans le cadre de l'éducation du patient, le patient est partenaire des professionnels de santé et acteur de sa propre santé. Il s'implique, donne son avis, et ses représentations comptent tout autant que le savoir scientifique que détient le soignant. Les situations « d'activité-passivité », où seul le soignant décide et contrôle tout laissent, place à un véritable partage de connaissances et d'expériences. [40]

### **3.3.3 Conclusion**

Comme nous venons de l'exposer, le patient est, en premier lieu, un acteur important de son éducation. Le médecin, le pharmacien et les autres professionnels de santé ont, quant à eux, un rôle à jouer, mais pas en solo. Une démarche éducative est nécessairement un acte pluridisciplinaire, où tous les intervenants doivent travailler ensemble et coordonner leurs actions, ce qui n'est pas encore dans les habitudes actuelles des professionnels de santé. [33]

C'est ce que l'on constate dans les nombreux réseaux de soins qui se développent actuellement, mais dont malheureusement sont souvent absents les pharmaciens, certains préférant adhérer à des groupements de pharmaciens plutôt qu'à ces réseaux, alors que ces deux démarches ne sont absolument pas exclusives l'un de l'autre. [27]

### **3.4 Les pharmaciens peuvent-ils répondre aux questions de leurs patients concernant leur traitement de fond ?**

- 44% des interrogés pensent pouvoir répondre aux questions concernant le mode d'action ;
- 69% pensent pouvoir répondre aux questions sur les effets indésirables ;
- 63% pensent pouvoir répondre aux questions relatives à l'utilisation du traitement.

Ces réponses nous semblent un peu trop optimistes comparées aux réponses de la première question sur les généralités de la SEP. Peut-être estiment-ils en savoir assez pour répondre aux questions des patients qui n'ont en général aucune formation médicale.

Une enquête menée sur les connaissances des pharmaciens a propos des traitements immunosuppresseurs [66] a révélé les résultats suivants :

- 56% en connaissent les effets indésirables ;
- 44% connaissent les modalités de prise du traitement.

Ces résultats sont inférieurs à ceux de notre enquête. Cependant, il ne s'agit pas des mêmes traitements, et le nombre de pharmaciens interrogés n'est pas comparable et n'est peut-être pas assez représentatif, puisqu'il n'y a que 25 interrogés contre 94 dans notre enquête. Par ailleurs, on peut noter une similarité avec notre enquête par rapport à la meilleure connaissance des effets indésirables *versus* les modalités de prise du traitement.

Il est pourtant très important que les pharmaciens maîtrisent ces sujets. En effet, une étude menée sur la relation des pharmaciens (369 pharmaciens ont répondu à l'enquête) avec les patients atteints de cancers [94] a mis en évidence l'utilité concrète de leur pharmacien en ce qui concerne les traitements de leur maladie :

- 42% d'entre eux considèrent que le pharmacien est utile pour mieux comprendre leur traitement ;
- 45% considèrent que le pharmacien est utile pour bien prendre leur traitement.

Les principales explications demandées concernent :

- à 61% les traitements ;
- à 56% leurs effets secondaires.

Enfin, 41% des patients mettent en avant la place du pharmacien en ce qui concerne la maladie elle-même.

### **3.5 Quelques questions à choix multiples**

Les questions précédentes demandaient juste à l'interrogé de cocher la case « oui » ou la case « non ». Nous avons ensuite posé deux questions où la réponse était au choix, et l'on pouvait cocher une ou plusieurs cases, avec la possibilité de cocher une case « ne sait pas ». Les choix comportaient bien sûr quelques distracteurs<sup>73</sup> :

---

<sup>73</sup> Propositions incorrectes pour donner la possibilité de faire un choix entre eux et les réponses correctes.

Pour la question concernant les accessoires des traitements de fond :

- 1) miroir pour mieux voir le site d'injection ;
- 2) gel anesthésiant ;
- 3) boîtier de rangement des seringues.

Pour la question concernant l'éducation du patient à l'injection :

- 1) neurologue
- 2) pharmacien
- 3) médecin généraliste
- 4) psychologue

La première question de ce type détermine si les pharmaciens connaissent les accessoires accompagnant les traitements de fond fournis par les laboratoires. 32% ont coché la case « ne sait pas », alors qu'en examinant les réponses, on se rend compte que seulement 9% avaient les bonnes, donc 81% ne savent pas quels sont les accessoires fournis.

Les personnes qui ne connaissent pas la réponse n'en cochent aucune ou cochent au hasard, mais elles savent très bien que la réponse « Ne sait pas » ne peut pas être la bonne. [64]

Nous avons pu remarquer que les distracteurs avaient « fonctionné » (exemple : un des pharmaciens a coché la case « miroir fourni pour mieux voir le site d'injection »...).

L'inconvénient des QCM très souvent mis en avant, est qu'il laisse une place au hasard, parce qu'il offre le choix d'une réponse bonne parmi des mauvaises : on imagine facilement que les personnes interrogées ne connaissant pas les réponses justes répondront au hasard et cocheront les bonnes réponses. Cela fausse bien évidemment l'évaluation. [62]

Néanmoins, cet inconvénient peut être minimisé en proposant au moins trois distracteurs parmi les réponses (limite déterminée statistiquement où la part de hasard ne peut être significative dans l'évaluation). Ces distracteurs doivent être mélangés aléatoirement

parmi les bonnes réponses à chaque question et doivent être des réponses qui semblent possibles. [62]

La deuxième question de ce type détermine si les pharmaciens savent qui prend en charge l'éducation du patient à l'injection. Il s'agit bien sûr d'une infirmière, et plus précisément de l'infirmière coordinatrice du réseau LORSEP en majorité. Il s'agissait de la seule réponse à cocher.

A Epinal, Metz, Freyding-Merlebach, Verdun et Thionville, il y a des infirmières d'éducation dans les services de neurologie des hôpitaux. Par ailleurs, quelques neurologues lorrains n'ont pas bien compris l'intérêt de l'éducation thérapeutique dans l'observance au traitement, dans la connaissance de la maladie et dans la prise en charge psychologique : ils font appel aux laboratoires pharmaceutiques des immunomodulateurs qui ont tous développé des programmes d'éducation thérapeutique ou qui éduquent les patients eux-mêmes.

2% des pharmaciens ont coché la cases « ne sait pas », alors qu'en regardant les réponses, seulement 29% ont la bonne. Il y a donc non pas 2% mais 71% des interrogés qui ne savent pas qui éduque le patient à l'auto-injection. Une grande partie des pharmaciens pensent que c'est le neurologue qui prend en charge cet aspect.

### **3.5.1 Remarque**

Ces deux questions ont fait ressortir un point : les interrogés croient savoir, mais en examinant leurs réponses, ce n'est pas le cas. Ceci reflète bien le fait que leurs connaissances sur ce sujet sont limitées, plus qu'ils ne le pensent.

Cette grande différence entre ce qu'ils pensent savoir, et la justesse de leur réponse, laisse un doute quant à la fiabilité de leurs réponses aux questions précédentes où il ne fallait cocher que « oui » ou « non », et où nous n'avons donc pas pu apprécier la réalité de leurs connaissances.

A l'époque de Socrate, ils aurait pu l'entendre dire « que leur propre sagesse consistait précisément à savoir qu'ils ne savaient rien ». [71]

Socrate était loin d'être un ignorant. Bien au contraire, il figure parmi les hommes les plus intelligents de l'histoire. Toutefois, son savoir le rendait assez humble pour reconnaître son insuffisance. Dans tous les domaines d'étude, plus on en sait, plus on prend conscience de notre ignorance. Moins on en sait, plus on croit tout savoir. Ainsi, la vraie sagesse est celle qui s'accompagne d'un peu d'humilité. [71]

On peut donc constater que sur ce sujet, les pharmaciens ne sont pas différents des autres.

### **3.6 Quelques questions**

#### **3.6.1 Où se procurer des informations ?**

57% des pharmaciens interrogés déclarent savoir où se procurer des informations sur la pathologie. Nous aurions dû demander de préciser les sources auxquelles ils pensaient. Avec Internet, l'accès aux informations est facile, nous pensions qu'il y aurait plus de réponses positives.

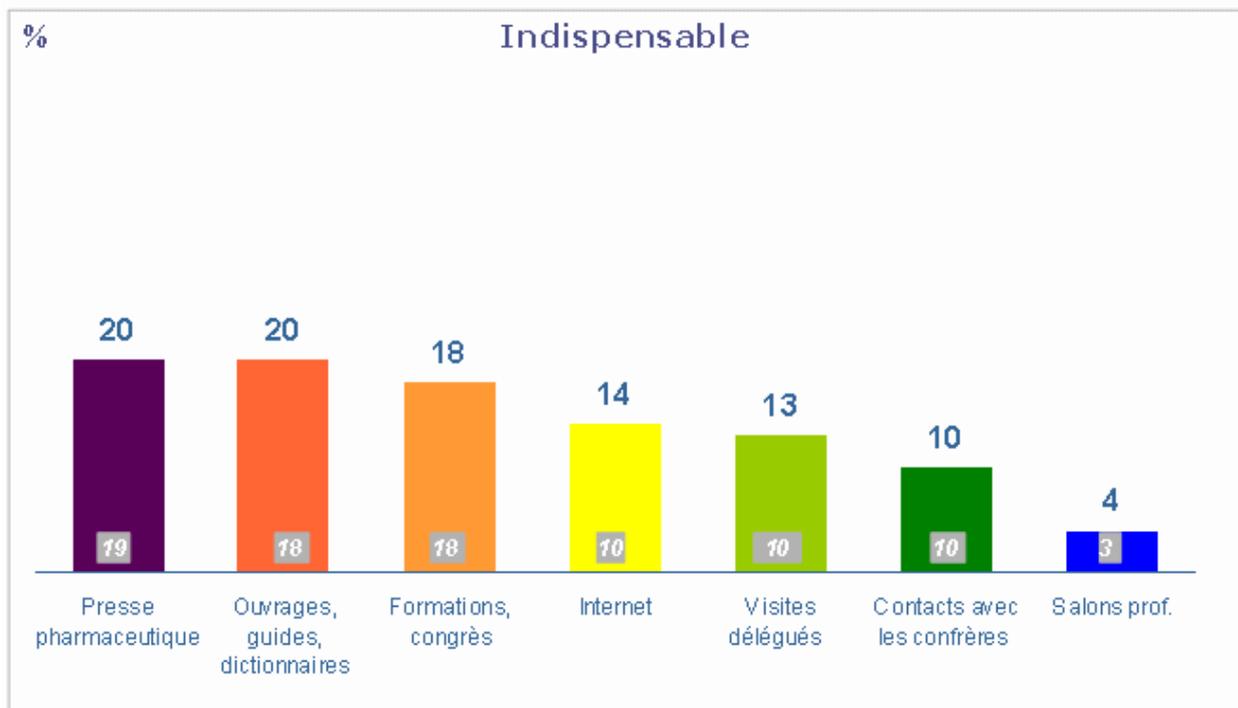
Selon une enquête [85] réalisée auprès de 800 pharmaciens par IPSOS<sup>74</sup> fin 2006 et début 2007, les 3 premiers outils qu'utilisent les pharmaciens pour réactualiser leur connaissance sont (figure 34) :

- 1- la presse pharmaceutique,
- 2- les ouvrages, les guides et dictionnaires,
- 3- les formations et congrès.

---

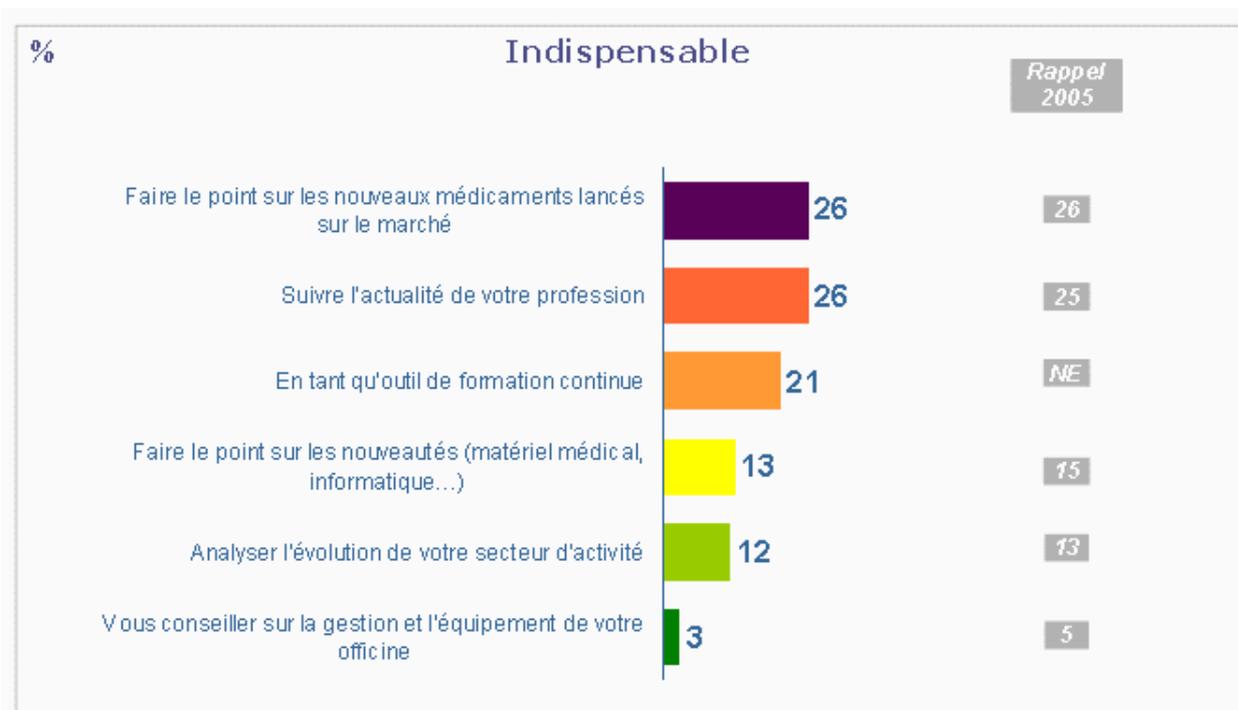
<sup>74</sup> Institut de sondage.

**Figure 33 : Les sources d'information que les pharmaciens jugent indispensables pour réactualiser leur connaissance. [85]**



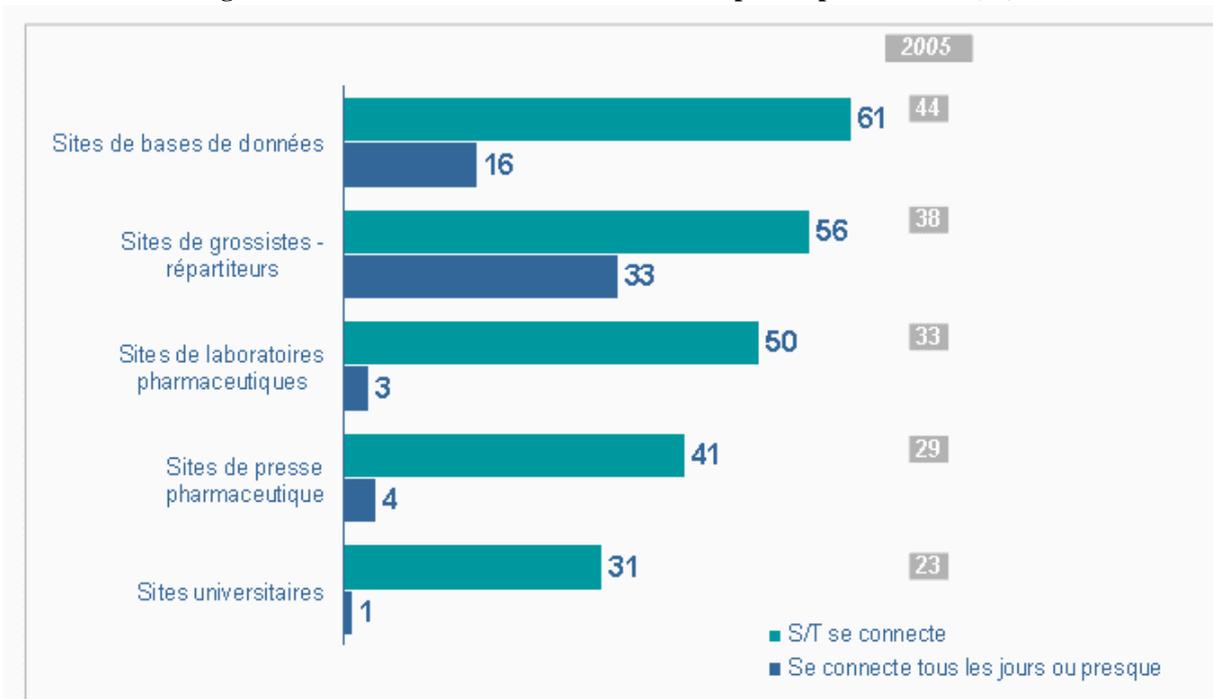
Les points forts que les pharmaciens reconnaissent à la presse pharmaceutique sont sa fonction informative sur l'actualité des médicaments et sur l'actualité de la profession puis son usage en tant qu'outil de formation continue (figure 35). [85]

**Figure 34 : Fonctions de la presse pharmaceutique jugées indispensables par les pharmaciens. [85]**



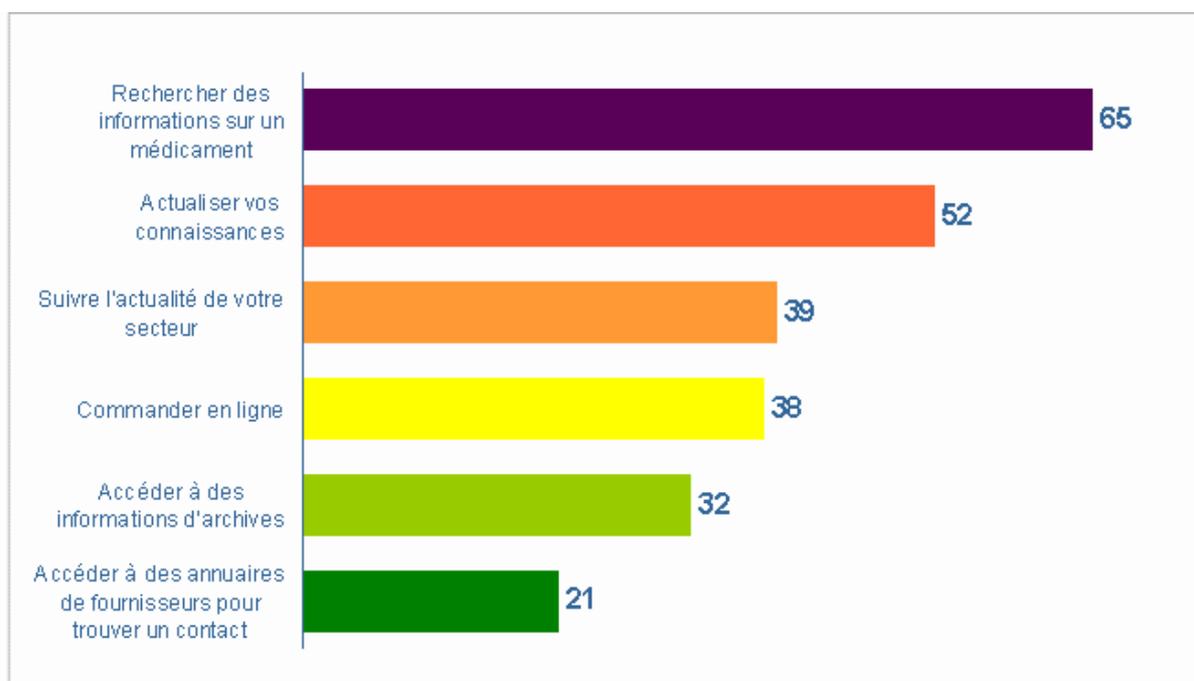
D'après ce sondage, Internet intervient en 4<sup>e</sup> position en tant que source d'information. Les pharmaciens se connectent en premier lieu aux sites de bases de données, puis aux sites des grossistes-répartiteurs et aux sites des laboratoires pharmaceutiques (figure 36). [85]

**Figure 35 : Les différents sites Internet utilisés par les pharmaciens (%). [85]**



Les deux premiers objectifs de leur requête sur Internet sont la recherche d'information sur un médicament et l'actualisation de leur connaissance (figure 37). [85]

**Figure 36 : Les différentes requêtes réalisées sur Internet par les pharmaciens (%). [85]**



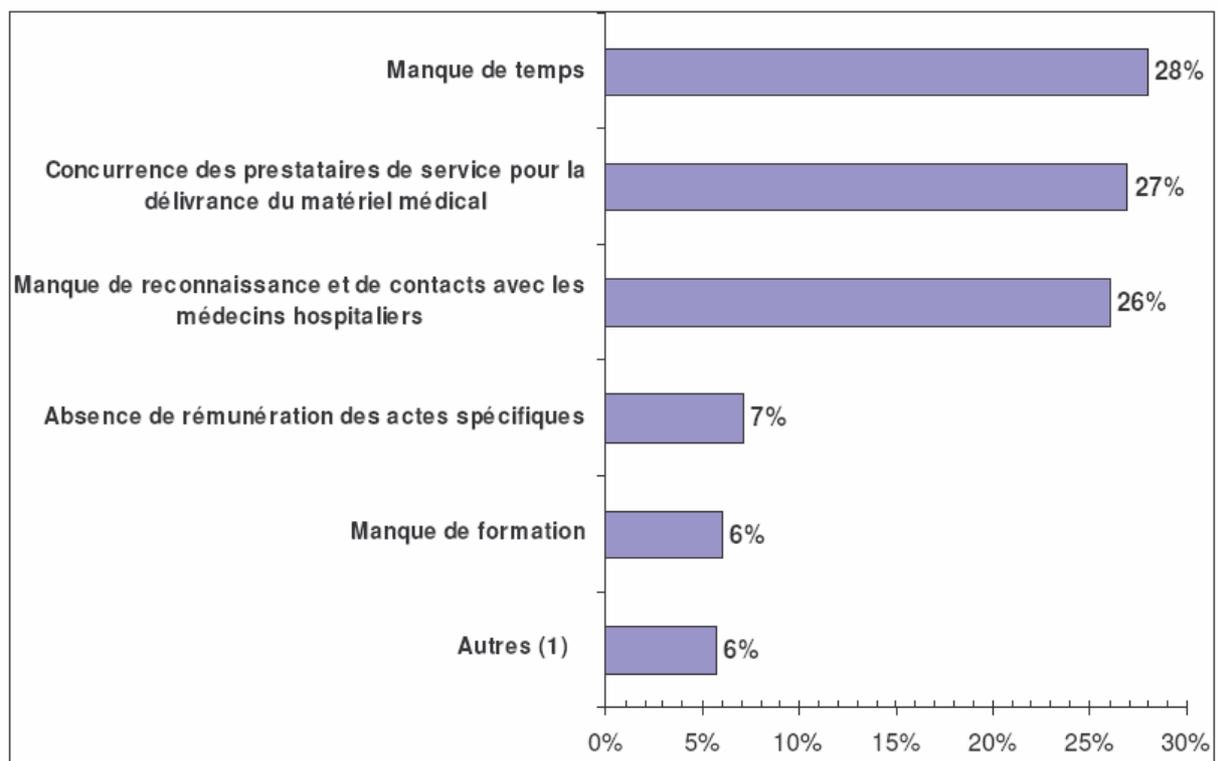
### 3.6.1.1 Le réseau LORSEP

37% déclarent connaître le réseau LORSEP. Ce résultat ne nous étonne pas. Notre questionnaire aura au moins servi à faire connaître le réseau aux 63% restants. Ils pourront éventuellement en parler à leurs patients en cas de besoin.

Selon un sondage [107] réalisé par l'UPSO<sup>75</sup> auprès de 911 pharmaciens d'officine, 21% d'entre eux participent à un réseau de santé.

Pour la majorité d'entre eux, le premier frein à une participation plus accrue aux réseaux de santé est le manque de temps (figure 38). [107]

**Figure 37 : Le premier frein à une participation plus accrue des pharmaciens d'officine aux réseaux de santé. [107]**



Officinaux ou hospitaliers, les pharmaciens sont de plus en plus nombreux à participer à des réseaux de santé, à s'impliquer dès leur création. Près de 10 000 pharmaciens d'officine, soit un sur six, déclarent ainsi participer à un réseau de santé. Les thèmes les plus cités sont la toxicomanie, l'hospitalisation à domicile (personnes à mobilité restreintes, soins

<sup>75</sup> Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine.

palliatifs), le diabète et la gérontologie. Si les circonstances de leur implication varient, tous ont en commun la même conception de leur métier en tant que professionnels de santé et le même souci d'assurer une prise en charge globale et une continuité des soins pour et autour des malades. [102]

### **3.6.2 Implication des pharmaciens dans le réseau ONCOLIM<sup>76</sup> :**

Le pharmacien est un intervenant important dans la prise en charge des patients atteints de pathologies cancéreuses. Pour cette raison, le 28 février 2006, une nouvelle section « Pharmacie » intègre tout naturellement le réseau ONCOLIM.

En cancérologie, de plus en plus de produits sortent sur le marché et sont délivrés en pharmacie de ville. [98]

Les pharmaciens se retrouvent confrontés quotidiennement aux demandes des patients. La plupart du temps, ils connaissent les antécédents, l'entourage et le contexte socio-culturel dans lesquels ils évoluent. [98]

Les pharmaciens sont l'interface entre les patients et les spécialistes :

- ils délivrent aux patients des produits avec des toxicités non négligeables, qui nécessitent une bonne connaissance des médicaments,
- ils répondent aux diverses questions des malades et de leur entourage,
- ils font remonter des informations vers les spécialistes, les laboratoires et les structures de pharmacovigilance. [98]

Au-delà de l'organisation dans toute la région de Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) visant à proposer des stratégies de prise en charge diagnostique, thérapeutique et de surveillance en fonction des pathologies concernées, l'extension du réseau par l'intégration des pharmaciens semblait évidente.

Ces derniers sont un maillon indispensable à la qualité du réseau et à la sécurisation du circuit du médicament. [98]

---

<sup>76</sup> Réseau régional de cancérologie du Limousin.

En effet, l'amélioration des soins, à long terme, va tendre vers une prise en charge des patients à domicile donc vers l'administration de traitements lourds chez les malades.

Les pharmaciens membres d'ONCOLIM participent au réseau en terme de formation spécifique en oncologie et d'échange d'informations avec les autres professionnels de santé membres du réseau afin d'améliorer la prise en charge des patients pour le suivi des traitements médicamenteux.

Les pharmaciens membres du réseau souhaitent impliquer l'équipe officinale dans une démarche qualité quant à la délivrance des traitements médicamenteux. [98]

### **3.7 Livret d'éducation**

100% déclarent être intéressé par un livret d'éducation des patients sur la SEP.

Une enquête menée sur les connaissances des pharmaciens à propos des traitements immunosuppresseurs [66] révèle que 98% des interrogés souhaitent pouvoir utiliser des fiches d'information pour leur équipe en officine.

Une autre enquête menée auprès des pharmaciens d'officine « Cancer du sein et Education thérapeutique » [40] révèle quant à elle que 99% des interrogés pensent que l'élaboration d'outils éducatifs permettrait de répondre plus facilement aux questions de leurs patients. De plus, ils sont 50% à préférer cet outil sous forme de livret d'information.

Ces deux enquêtes rejoignent notre résultat.

Lorsque l'analyse des besoins en termes de connaissances et de compétences est effectuée, non seulement la pertinence est garantie, mais le sens de la formation devient beaucoup plus évident pour les apprenants. Ainsi l'analyse des besoins constitue l'étape préalable, indispensable dans la spirale de l'éducation. [73]

Selon le témoignage d'un pharmacien [90], la formation continue est primordiale. Entretenir et perfectionner ses connaissances est une nécessité pour améliorer la prise en charge thérapeutique du patient. Se former, c'est aussi maintenir sa crédibilité. Car au comptoir, le conseil reflète l'expertise et les compétences de l'équipe officinale. Sans le

conseil, les pharmaciens sont de simples distributeurs de médicaments. Une connaissance pointue des médicaments et des pathologies est le seul véritable moyen pour se démarquer et répliquer aux attaques des discounters et des GMS<sup>77</sup>.

### **3.8 Questions concernant l'observance des patients**

#### **3.8.1 Définition**

L'observance thérapeutique se définit simplement comme le respect des directives du professionnel de la santé (médecin et/ou pharmacien) en regard de la prise de médicaments, notamment [106] :

- respecter la prescription médicale
- prendre les médicaments prescrits
- à la dose prescrite
- pendant la durée prescrite
- aux horaires prescrits. [87]

##### **3.8.1.1 Enjeu**

La recherche et le développement pharmaceutiques donnent constamment lieu à l'apparition de médicaments nouveaux ou améliorés qui permettent d'accroître de façon substantielle l'espérance de vie, d'améliorer la qualité de vie ainsi que d'éliminer, de réduire ou de contrôler un grand nombre de maladies. [106]

Les médicaments, s'ils sont utilisés correctement, jouent un rôle clé dans l'amélioration des soins de santé. En même temps, ils peuvent susciter une réduction des coûts directs et indirects liés à la maladie. Ces mêmes médicaments, s'ils sont mal utilisés, peuvent toutefois s'avérer inefficaces, voire entraîner d'autres problèmes. [106]

---

<sup>77</sup> Grands Magasins Spécialisés

### 3.8.2 Une bonne observance

78% des pharmaciens interrogés pensent que leurs patients atteints de SEP ont une bonne observance.

Néanmoins, à 63%, ils se basent sur le simple fait que les patients viennent chercher régulièrement leurs traitements. Certes, il s'agit du premier paramètre à contrôler pour vérifier une bonne observance, mais il ne suffit pas à lui seul. En effet, il suffit juste regarder dans les cartons Cyclamed, et y découvrir un tas de boîtes de médicaments identiques, et non entamées pour s'en rendre compte.

#### 3.8.2.1 Pour quelles raisons un patient qui vient chercher régulièrement son traitement ne serait-il pas observant ?

- parce qu'il a l'habitude de passer tous les mois à la même date à la pharmacie, cela lui évite d'oublier par la suite, même si il n'en a pas besoin tout de suite ;
- parce qu'il vient à la pharmacie pour autre chose, mais pour lui éviter de revenir il prend son traitement tout de suite même s'il n'en a pas l'utilité pour le moment ;
- dans la même idée, parce que le médicament se trouve sur la même ordonnance qu'un autre dont il a vraiment besoin, et par simplicité, il prend toute l'ordonnance ;
- pour éviter les questions embarrassantes du pharmacien qui a remarqué qu'il ne prenait pas son traitement régulièrement ;
- ou encore, par peur que son médecin apprenne qu'il ne prend pas son traitement correctement.

*(Nous n'avons pas trouvé d'articles dans la littérature qui puisse confirmer ces hypothèses)*

Les autres arguments des pharmaciens en faveur d'une bonne observance du patient viennent du fait qu'ils connaissent bien le patient, et discute avec lui. Ces arguments sont donc plus fiables mais ne concernent que 37% des « bons observants ».

Du point de vue du patient, l'obtention d'une bonne observance passe par l'obtention d'une bonne relation avec les professionnels de santé ; cette dernière est directement liée à l'écoute et à l'intérêt accordés au malade, et pas seulement à ses

symptômes. Si la motivation individuelle joue un rôle important au départ, elle va être elle-même fortement influencée par la relation professionnel de santé - malade. C'est un des rares facteurs pour lequel on observe une corrélation positive avec l'observance. [41]

### **3.8.3 Une mauvaise observance**

10% des pharmaciens interrogés pensent que leurs patients ont une mauvaise observance.

Les arguments avancés pour le prouver sont assez fiables car se basent sur le fait qu'ils en ont discuté avec leurs patients.

- Le motif le plus fréquent est l'oubli. Il faudrait alors établir avec le patient une technique pour éviter l'oubli, comme par exemple faire chaque injection au même moment de la journée, ou mettre une alarme sur son téléphone portable comme certaines le font pour éviter d'oublier leur pilule contraceptive.

- La deuxième cause de mauvaise observance est le manque de motivation. En effet, le traitement de fond est contraignant, mais le patient n'a pas l'impression d'y gagner en retour, car les effets ne se ressentent pas sur le coup. De plus, ce traitement n'a pas d'effets sur les éventuels handicaps déjà présents.

- La troisième raison est la douleur à l'injection, en plus des problèmes esthétiques qu'elle peut engendrer (rougeur, gonflement,...). Le patient souffre déjà dans une autre mesure et ne veut pas en rajouter.

- Viennent ensuite les problèmes de manque d'amélioration (ce qui rejoint le manque de motivation), la durée du traitement, le rejet de la maladie,...

Selon un sondage [75] réalisé en novembre 2008 auprès de 100 pharmacies, voici l'avis des pharmaciens concernant les principales causes d'inobservance (figures 39 et 40) :

Figure 38 : Frein majeur à l'observance thérapeutique (des traitements en général) (%)



Figure 39 : Les différentes causes de la non-observance [75]

<b>FACTEURS PERSONNELS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manque de connaissances ou déni de la maladie.</li> <li>- Ignorance ou déni des conséquences liées à l'absence de traitement.</li> <li>- Sentiment d'inefficacité du traitement.</li> <li>- Opinions négatives de l'entourage, absence de soutien social.</li> <li>- Faible capacité cognitive.</li> <li>- Barrière linguistique.</li> </ul>
<b>FACTEURS RELATIONNELS AVEC LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance médicale insuffisante.</li> <li>- Manque de consignes explicites et appropriées.</li> <li>- Manque de stratégie des professionnels à modifier les attitudes.</li> <li>- Relations difficiles avec le professionnel de santé.</li> <li>- Non-implication du patient dans les décisions.</li> </ul>
<b>FACTEURS LIÉS AU TRAITEMENT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schémas thérapeutiques complexes.</li> <li>- Longue durée du traitement.</li> <li>- Survenue d'effets indésirables.</li> </ul>

### 3.8.3.1 L'ampleur du phénomène

Une étude réalisée en 1995 pour l'Association canadienne de l'industrie du médicament, a montré qu'environ 50% des consommateurs ne se conforment pas à leur régime médicamenteux :

- 33% d'entre eux ne feraient pas exécuter leurs prescriptions ou omettraient de prendre leurs médicaments ;
- 17% ne prendraient pas leurs médicaments de la façon prescrite.

[106]

On estime que la moitié des patients chroniques n'est pas observant sur le long terme. Toutes les enquêtes convergent quel que soit le pays. En France, les comptes sont vite faits : près de 7,5 millions de personnes stoppent un jour ou l'autre leur traitement. « L'inobservance est un comportement naturel alors que l'observance demande un effort, car il est difficile à l'être humain de donner une priorité à l'avenir. Nous avons toujours tendance à préférer le court terme. La précarité sociale n'arrange rien. Comment voulez-vous qu'une personne qui ne sait pas de quoi demain sera fait soit motivée pour prendre tous les jours ses comprimés de Daonil pour éviter une complication dans 10 ans ? » explique le Pr. Reach, diabétologue. Plus la maladie est silencieuse, plus elle « incite » au suivi anarchique. [75]

Il s'agit du même problème pour la SEP. En effet, le patient doit se motiver pour prendre son traitement de fond pour éviter une future poussée.

Aucune campagne de santé publique sur l'observance n'a jusqu'alors été menée par les pouvoirs publics. La balle est donc dans le camp des professionnels de santé, dans un contexte où les durées de consultation médicale sont de plus en plus restreintes, et où il n'existe pas (encore) de consensus sur la façon de parvenir à un résultat. A l'heure actuelle, on ne connaît même pas l'impact d'une meilleure adhésion sur les économies de santé. Pourtant, l'enjeu est de taille ! A tel point que l'OMS a tiré la sonnette d'alarme en 2003<sup>78</sup> : « résoudre le problème de la non-observance thérapeutique serait plus efficace que l'avènement de n'importe quel progrès médical ». [75]

---

<sup>78</sup> Rapport « Adherence to Long Term Therapies ; Time for Action ».

### **3.8.3.2 Les pharmaciens confrontés à une mauvaise observance essaient-ils d'y remédier ?**

Oui pour les 2/3 d'entre eux. Ils écoutent leurs patients et essaient de les conseiller.

Pour le 1/3 qui ne fait rien pour y remédier ils avouent :

- à 20% que c'est par manque de temps,

Contrairement à une idée reçue, il ne faut pas forcément passer beaucoup de temps à détailler les enjeux du traitement. A preuve les travaux menés par la faculté de Lille-II. Pendant 3 mois, 78 officines ont joué le jeu de l'information auprès de 238 diabétiques en y passant moins de 9 minutes dans 65% des cas ; 84% des patients se disent satisfaits... dommage qu'ils n'aient pas systématiquement reçu cette aide au début de leur maladie... [75]

- à 20% par manque de motivation, ce n'est pas déontologique. Les professionnels de santé que sont les pharmaciens doivent prendre le temps nécessaire pour s'occuper correctement de leurs patients.
- Ils sont 60% à admettre que c'est par manque de connaissance qu'ils n'aident par leurs patients.

Selon une enquête [82] réalisée à la fin de l'année 1998 auprès d'un échantillon représentatif de 1000 pharmaciens d'officine, ces derniers jugent que le frein le plus important à la mise en œuvre d'actions de prévention est :

- le manque de temps (47%),
- la résistance des patients (29%),
- le manque de support pour intervenir (10%),
- le manque de formation (3%).

### 3.8.3.3 Les impacts de la non-observance thérapeutique

La non-conformité aux prescriptions médicamenteuses et aux avis médicaux réduit non seulement le potentiel, au départ excellent, de bonne santé des personnes, mais augmente également les coûts des systèmes de soins de santé (privés et publics). [106]

Les coûts directs et indirects engendrés par la non-observance thérapeutique peuvent se traduire de différentes façons :

- augmentation de la consommation de médicaments en raison de la duplication des ordonnances ;
- augmentation des demandes de règlements à cause d'une hausse des hospitalisations, des interventions ou des traitements en foyer d'accueil ;
- augmentation des visites chez le médecin et des épreuves en laboratoire ;
- augmentation de l'absentéisme, baisse de la productivité et décès prématurés ;
- augmentation du nombre d'invalidités dues à des maladies de courte et de longue durées. [106]

Le non-respect des traitements médicamenteux a finalement un impact direct sur la personne pour ce qui est de la douleur, de la souffrance et de la diminution de la qualité de vie. [106]

### **3.9 Conclusion**

Le manque de connaissances sur la SEP et ses traitements est donc le principal frein au conseil du pharmacien, et certainement, à l'amélioration de l'observance des patients. Nous allons donc essayer de leur apporter les données générales dont ils ont besoin par la création d'une fiche d'information sur la SEP, destinée aux pharmaciens d'officine.

Il importe de se rappeler que la non-observance thérapeutique est avant tout un problème de comportement et que l'augmentation des connaissances des personnes quant aux médicaments ainsi que de meilleurs échanges entre les patients et les professionnels de la santé sont de nature à améliorer cette observance. [106]

Mais ne nous leurrions pas. Une personne ne devient pas observante du jour au lendemain quand bien même on lui présenterait des solutions aux causes multiples de son comportement. Le passage à l'observance dépend ni plus ni moins de sa motivation. La démarche peut se comparer à celle du sevrage chez une personne dépendante. Elle passe par différents stades (pré-réflexion, réflexion, préparation et action). Le rôle des professionnels de santé – et a fortiori du pharmacien – n'est autre que de permettre aux malades de brûler ces étapes et d'éviter les « rechutes » : informations sur la maladie et le traitement, éducation thérapeutique dans les cas difficiles, consultation pharmaceutique... Mais, au final, la décision de se prendre en charge appartient au patient lui seul. [75]

## **Chapitre III**

Réalisation de la fiche d'information

# 1 Intérêt du projet

## 1.1 Un manque de connaissances des pharmaciens

L'enquête destinée à évaluer les connaissances du pharmacien d'officine sur la SEP révèle des résultats très moyens : la majorité des interrogés connaît « un peu » les différents aspects de la pathologie (tableau 6) :

**Tableau 6 : Degré de connaissances des pharmaciens d'officine concernant les différents aspects de la maladie.**

	Pas du tout	Un peu	Beaucoup	Tout à fait
Signes cliniques d'une poussée	5%	74%	17%	3%
Evolution de la maladie	1%	64%	32%	3%
Traitement des poussées (perfusions de Solumédrol®)	14%	56%	26%	4%
Traitement de fond	5%	62%	30%	3%

De plus, ils avouent à 60% ne pas pouvoir conseiller les patients en difficultés par manque de connaissances.

Néanmoins, ils sont tous intéressés par une fiche d'information.

## 1.2 Une prévalence non négligeable

La SEP touche 80.000 personnes en France et la prévalence en Lorraine, région où l'enquête a été diffusée, est de plus de 1/1000. [32]

Les pharmaciens interrogés ont en moyenne 3 patients atteints de cette pathologie dans leur clientèle. Du fait qu'il s'agisse d'une pathologie chronique, lourde, qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire, le pharmacien est donc amené à intervenir.

## **2 Préparation de la fiche d'information**

### **2.1 La forme**

Pour être pratique et fonctionnelle, la fiche doit être d'un format moyen et doit aller à l'essentiel. Nous avons donc choisi un seul format A4 plié en 3. Les pharmaciens ne seront donc pas découragés par une brochure volumineuse dont ils remettront la lecture à plus tard, pour finalement ne jamais l'ouvrir.

### **2.2 Le fond**

Nous allons bien sûr aborder la SEP dans son ensemble et ainsi traiter de :

- la maladie en la définissant ;
- le traitement des poussées ;
- les traitements de fond ;
- les traitements symptomatiques.

Etant limitée par le format restreint de la fiche, les différents thèmes seront traités brièvement, en essayant de rester pratique pour un pharmacien d'officine, et d'apporter quelques conseils utiles au comptoir.

#### **2.2.1 Pour plus d'informations**

Du fait de ces informations réduites, les pharmaciens n'auront peut-être pas toutes les réponses à leurs questions. C'est pourquoi nous réservons un espace où seront indiqués des moyens rapides et efficaces de trouver les informations nécessaires pour répondre à leurs questions, mais surtout à celles de leurs patients à qui ils pourront communiquer ces sources de données. Il s'agit en particulier d'adresses de sites Internet.

## **Pourquoi Internet ?**

Pour les patients, leurs familles et leurs amis, l'annonce du diagnostic est une source d'interrogation, car il s'agit d'une affection complexe et encore mal connue du grand public. Tout naturellement, les patients vont chercher à connaître davantage cette maladie et consulter différentes sources d'informations à leur disposition : leur neurologue, Internet, les documents fournis par les associations, etc. bien qu'il conserve une place centrale dans l'information du patient, le neurologue est soumis à des contraintes de temps conduisant souvent à ce que les patients repartent avec des questions en suspens. Ils se tournent alors de plus en plus vers Internet, qui est devenu une source fréquente d'informations pour les patients atteints de SEP. [5]

En tapant les mots « SEP », « névrite optique » ou « inflammation » dans les moteurs de recherche, un nombre considérable de pages s'affiche si bien qu'il est parfois difficile de trouver une réponse pertinente à une question plus précise, et fréquemment l'on se retrouve à errer de page en page, face à des documents plus ou moins intéressants, plus ou moins inquiétants, plus ou moins validés, sur des thèmes parfois très éloignés de la question initiale. [5]

Avec ces adresses, les pharmaciens vont pouvoir aider leurs patients à trouver sur Internet les réponses aux questions qu'ils se posent le plus fréquemment au sujet de leur maladie, de ses mécanismes, de son évolution, mais aussi au sujet de la vie quotidienne lorsqu'on est atteint de SEP. Cependant, même validée, l'information collectée n'est pas toujours pertinente au regard de l'histoire, toujours singulière, de la SEP d'un patient donné. Ainsi, les pharmaciens doivent inviter leurs patients à toujours discuter avec leur neurologue ou avec des professionnels de santé formés à la prise en charge de cette maladie, des résultats de leur recherche. [5]

## **2.2.1.1 La SEP sur Internet**

### **2.2.1.1.1 Mieux comprendre la SEP : information générales**

- <http://www.doctissimo.fr> : aller dans « les grands dossiers » et cliquer sur « Sclérose en plaques »
- <http://www.lfsep.asso.fr> : site de la Ligue Française contre la Sclérose En Plaques
- <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr>
- <http://www.mssociety.ca/fr> : site de la Société canadienne de la SEP
- <http://www.arsep.org> : site de l'Association pour la Recherche sur la Sclérose En Plaques
- <http://www.nafsep.org> : site de l'Association Française pour les Sclérosés En Plaques
- <http://www.msif.org> : site de la Multiple Sclerosis International Federation (Fédération Internationale des Associations de Sclérose En Plaque. [5])

### **2.2.1.1.2 Les symptômes de la SEP**

- <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr>
- <http://www.msif.org>
- <http://www.arsep.org>. [5]

### **2.2.1.1.3 SEP et vie pratique**

- <http://www.msif.org>
- <http://www.arsep.org>
- <http://www.nafsep.org>
- <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr>. [5]

#### **2.2.1.1.4 Questions plus spécifiques**

- <http://www.doctissimo.fr>
- <http://www.msif.org>
- <http://www.arsep.org>
- <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr>. [5]

#### **2.2.1.1.5 SEP et questions administratives**

- <http://www.nafsep.org>
- <http://www.moteurline.apf.asso.fr>. [5]

#### **2.2.1.1.6 SEP : recherche et traitement**

- <http://www.arsep.org>
- <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr>. [5]

#### **2.2.1.1.7 Rencontrer et dialoguer avec des patients atteints de SEP**

- <http://www.lfsep.asso.fr>
- <http://www.nafsep.org>
- <http://www.arsep.org>. [5]

#### **2.2.1.1.8 Poser des questions par téléphone sur la SEP**

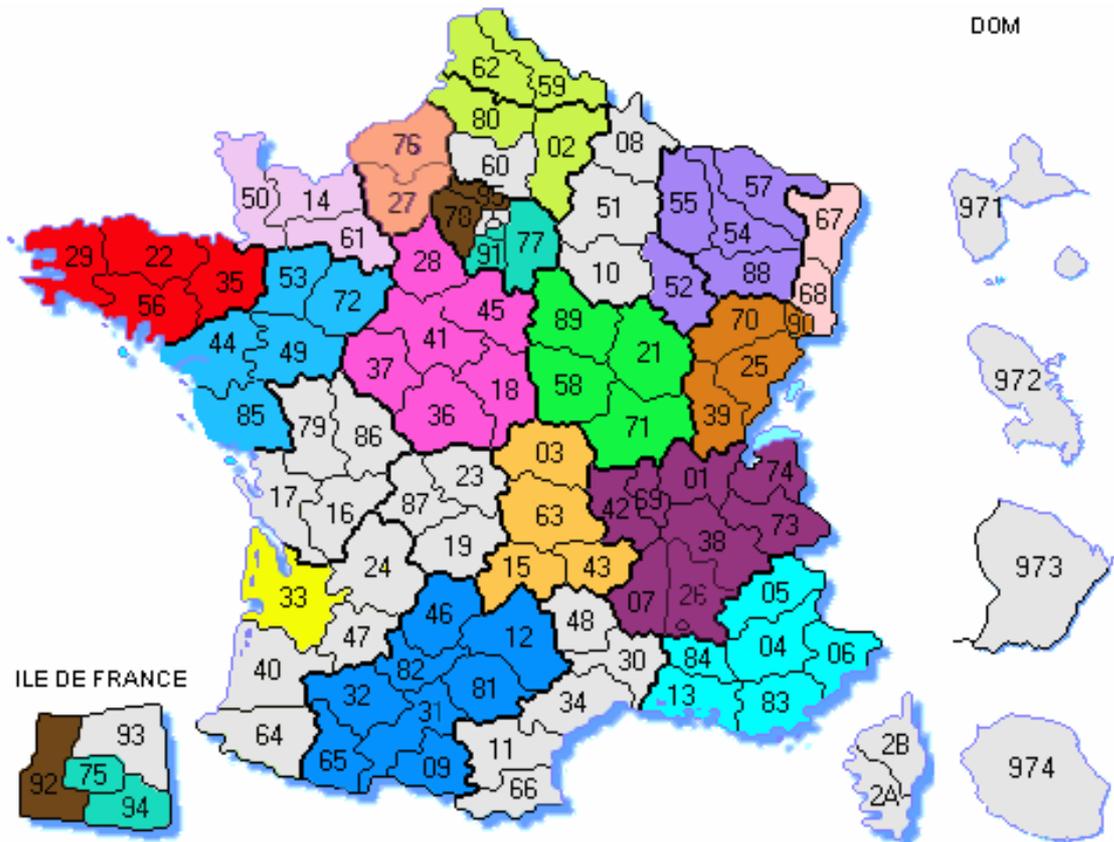
- <http://www.lfsep.asso.fr> : 0 810 808 953 (N° Azur)
- <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr> : 0 800 85 49 76 (N° Vert)
- <http://www.nafsep.org> : 0 810 803 295 (N° Azur). [5]

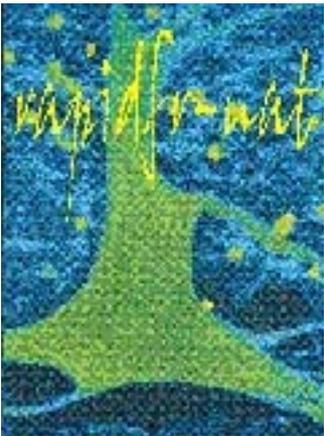
### 2.2.1.2 Les réseaux de santé dans la SEP

Un certain nombre de réseaux de santé spécialisés dans la SEP en France ont été mis en place au cours de ces dernières années, l'objectif étant à terme de couvrir tout le territoire français.

Il s'agit de réseaux qui réunissent différents acteurs de santé impliqués dans la SEP (neurologue, kinésithérapeute, infirmière, médecin généraliste, médecin rééducateur, pharmaciens, psychologue...). Ce système favorise ainsi une bonne communication et une meilleure coordination des soins entre les différents professionnels de santé et permet, pour chaque patient souffrant de SEP une prise en charge individuelle et globale au sein de sa région. Il existe actuellement 15 réseaux de santé spécialisés dans la SEP (figure 41), dont voici les coordonnées téléphoniques et l'adresse du site (quand il y en a un) [5] :

Figure 40 : Répartition des réseaux de santé français spécialisés dans la SEP [5]



Réseaux	Départements	Contact	Téléphone
 <p><b>ADNA RAPIDFR-NAT</b> (Doubs, Jura, Haute Saône, Territoire de Belfort)</p>	25-39-70-90	Pr L. RUMBACH, Président, Mme ROY, secrétaire.	ADNA/RAPIDFR-NAT 6B, boulevard Diderot 25000 BESANCON  Tél: 06 24 62 92 05 Fax : 03 81 61 41 37 rapid@cegetel.rss.fr
 <p><b>RÉSEAU SEP AUVERGNE</b></p>	03-15-43-63	Mme GALLIOT	73 Avenue du Mont Doré 63110 BEAUMONT  04.73.15.14.45 reseausepauvergne@wanadoo.fr
 <p><b>SEP BOURGOGNE</b></p>	21-58-89-71	Mme Caroline OLSZEWSKI	Dr Dominique Audry Point Médical Rond-Point de la Nation 21000 DIJON  Tél : 03.80.29.30.30 Fax : 03 80 29 36 72 caroline.olszewski@chu-dijon.fr
 <p><b>LORSEP</b> (Lorraine)</p>	54-55-57-52 88	Docteur Livia LANOTTE	19 Bis, rue de la République 54510 TOMBLAINE  Tél : 03.83.30.27.78 Fax : 03.83.30.26.17 lorsep@wanadoo.fr <a href="http://www.lorsep.org">www.lorsep.org</a>
 <p><b>GSEP</b> Groupe Septentrional d'Etudes et de recherche sur la sclérose en Plaques (Nord)</p>	59-62-02-80	Mme Christine PIENZACK	CHRU de Lille Ancienne Clinique Fontan 6, rue du Pr.Laguesse 59037 LILLE cedex  Tél. : 03 20 49 04 04 Fax : 03 20 49 04 03 secretariat@gsep.fr  <a href="http://www.gsep.fr">www.gsep.fr</a>

  (Midi Pyrénées Sclérose en Plaques)	31-32-82- 81 09-12-46-65	Mme B. Picavet Coordinatrice du réseau	3, rue Lavoisier 31700 BLAGNAC  Tél : 05.62.74.18.79 Fax : 05.62.74.17.52 contact@mipsep.org  <a href="http://www.mipsep.org">www.mipsep.org</a>
  (Haut Normand)	76-27	Mme Sylvie THEOPHILE Secrétaire	38, rue Grand Pont 76000 ROUEN  Tél : 02 35 89 11 65 Fax : 02 35 89 11 70 RES-SEP@wanadoo.fr
  (Bas Normand)	14-50-61	Docteur V. JAILLON RIVIERE Médecin Coordinateur  Mme SUSANNE Secrétaire  9H30-12H30 13H30-17H30	2, Résidence du Chardonneret 14000 CAEN  Tél 02 31 08 16 00 Fax : 02 31 08 16 17 rbn-sep@wanadoo.fr

 <p>(Ile de France) (sclérose en plaques et maladies inflammatoires du système nerveux Ile de France Sud-Est)</p>	<p>75-77-91-94</p>	<p>Docteur Alexandra MOUTEREAU Médecin coordinatrice</p> <p>Mlle Pauline PROUTEAU Infirmière coordinatrice</p> <p>Mme Danièle PAQUET Infirmière</p> <p>Mme Fabienne PANZER Coordinatrice Administrative</p> <p>Mme Anne-Laure RAMELLI Psychologue</p> <p>Mme Anne CARRE Psychologue</p> <p>Mme Laëtitia CAPELLI Assistante Sociale</p> <p>Mme Emilie Coutelas Secrétaire</p>	<p>Immeuble l'Expansion 2ème étage 9/11 rue Georges Enesco 94000 CRETEIL</p> <p>N° AZUR : 0810 810 981 Fax : 01 42 07 93 68 coordination@sindefi.org</p> <p><a href="http://www.sindefi.org">www.sindefi.org</a></p>
	<p>04-05-06-13 83-84</p>	<p>M. Jean PELLETIER Président</p> <p>Bernadette FRANCESCHETTI Secrétaire</p>	<p>CHU La Timone Service Neurologie 6ème étage 264, rue Saint Pierre 13005 MARSEILLE</p> <p>Tél : 04 91 42 00 96 pacasep@free.fr</p> <p><a href="http://www.pacasep.org">www.pacasep.org</a></p>
 <p><b>SEP BRETAGNE</b></p>	<p>22-29-35-56</p>	<p>Dr Emmanuelle LE PAGE et Mme Irène BRUNET</p>	<p>Association Neuro-Bretagne, réseau SEP Neurologie CHU Pontchaillou Rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES CEDEX</p> <p>Tél. : 02 99 28 37 09 Fax : 02 99 28 41 32 secretariat@neurobretagne.org reseausep@neurobretagne.org</p> <p><a href="http://www.neurobretagne.org">www.neurobretagne.org</a></p>

 <p>Réseau Neuro Centre</p> <p>■</p>	<p>18-28-36- 37 41-45</p>	<p>Dr Anne-Marie Guennoc Neurologue coordinateur</p> <p>Mme Nelly MERCEY Secrétaire</p>	<p>3 rue Monseigneur Marcel 37000 TOURS Tel : 02 47 77 06 45 Fax : 02 47 77 06 44 secretariat@reseauneurocentre.fr</p> <p><a href="http://www.reseauneurocentre.fr">www.reseauneurocentre.fr</a></p>
 <p>Aquisep33</p> <p>Pour la prise en charge de la sclérose en plaques</p> <p>■</p>	<p>33</p>	<p>Mme Catherine QUEMENEUR coordonnatrice réseau</p>	<p>44, bld du Président Wilson 33000 BORDEAUX</p> <p>Ligne professionnelle : 0 877 75 02 55</p> <p>Ligne patients : 05 56 17 48 71 Fax : 05 56 17 48 73 aquisep@wanadoo.fr</p> <p><a href="http://www.aquisep.fr">http://www.aquisep.fr</a></p>
<p>Rhône Alpes SEP</p> <p>■</p>	<p>01-07-26- 38 42-69-73- 74</p>	<p>Mme Sylvie Martel Secrétariat</p> <p>Dr Stéphane PEYSSON Dr Ourida CHEBAH Médecins coordinateurs</p> <p>Dr Dominique LATOMBE Présidente</p>	<p>Cellule de coordination Service de Neurologie A Hôpital Neurologique 59, boulevard Pinel 69677 BRON cedex Tel: +33 4 72 68 13 14 Fax: +33 4 72 35 75 25 coordination@rhone-alpes-sep.org</p>
 <p>alsacep</p> <p>■</p>	<p>67 et 68</p>	<p>Professeur Jérôme de Seze Médecin Coordinateur</p> <p>Mme Delphine SCHIRMER Secrétaire Coordinatrice</p>	<p>Hôpitaux Civils de Colmar Bât 18 - sous sol 39 av de la Liberté 68024 COLMAR CEDEX</p> <p>Tél 03 89 30 54 17 Fax 03 89 30 17 44 infos@alsacep.org</p> <p><a href="http://www.alsacep.org">www.alsacep.org</a></p>

<b>Réseaux en cours de création</b> (dates non communiquées)			
	<b>Départements</b>	<b>Contact</b>	<b>Téléphone</b>
	44-49-72 53-85	M. Marc Le Fort	Cabinet Mauvoisin 25, rue Mauvoisin 44000 NANTES  02 40 03 49 09 marclefort@club- internet.fr
 <b>Réseau SEP Ile-de-France Ouest</b>	78-92-95	Docteur Olivier Heinzlef	sneurologie@chi-poissy-st- germain.fr

### 2.2.1.3 Présentation du réseau LORSEP



Le LORSEP est un réseau de santé ville-hôpital créé en 2002, et qui a pour vocation d'améliorer la prise en charge globale du patient.

Le LORSEP est né d'une initiative commune des neurologues de la Lorraine et de la Haute-Marne.

En 2008, le LORSEP compte 2555 patients adhérents, sur les presque 4000 recensés en Lorraine. Cette même année, le réseau a traité 700 dossiers de patients. [89]

#### 2.2.1.3.1 Objectifs du réseau

- améliorer l'accès à l'information pour tous les patients atteints de SEP et ainsi que leur entourage ;
- coordonner et assurer la continuité des soins à proximité du lieu de vie des patients ;

- uniformiser la prise en charge sociale au niveau régional ;
- former et sensibiliser l'ensemble des professionnels concernés par la SEP ;
- harmoniser des pratiques de soins par l'élaboration de référentiels communs ;
- faciliter la recherche épidémiologique et socio-économique ;
- évaluer les pratiques professionnelles. [89]

### **2.2.1.3.2 Couverture géographique**

Le réseau Lorsep est présent et actif dans les départements suivants :

- 1) Haute-Marne 52
- 2) Meurthe-et-Moselle 54
- 3) Meuse 55
- 4) Moselle 57
- 5) Vosges 88 [89]

### **2.2.1.3.3 Services pour les patients**

#### **2.2.1.3.3.1 Information**

- orientation téléphonique et accompagnement vers les différents organismes médicosociaux et professionnels du LORSEP disponibles, chacun selon sa spécialité ;
- conférence annuelle médicale d'information grand public (la dernière s'est déroulée en 2008 et la prochaine aura lieu en 2010) ;
- site Internet avec forum pour les patients ;
- journal annuel patients. [89]

#### **2.2.1.3.3.2 Prestations**

Celles-ci sont assurées gratuitement par l'équipe du LORSEP au cabinet du neurologue, à l'hôpital, dans les locaux du LORSEP ou à domicile.

- éducation thérapeutique
- accompagnement psychologique des patients et de l'entourage
- évaluation neuropsychologique et rééducation cognitive
- évaluation et orientation sociale. [89]

#### ***2.2.1.3.4 Services pour les professionnels de santé***

##### **2.2.1.3.4.1 Information**

- journal du LORSEP : 4 éditions par an
- site Internet : accès professionnel. [89]

##### **2.2.1.3.4.2 Formation**

- élaboration de référentiels
- journées de formations professionnelles spécifiques et transversales. [89]

##### **2.2.1.3.4.3 Démarche qualité**

- comité de décisions de relecture IRM
- réunions scientifiques pour les neurologues
- groupe de travail à destination des kinésithérapeutes et infirmières
- procédure d'accompagnement psychologique dans l'annonce de diagnostic et la fin de traitement. [89]

#### ***2.2.1.3.5 L'équipe***

L'équipe du réseau est constituée de divers professionnels de santé qui sont au service des patients pour un accompagnement qu'il soit social, médical ou psychologique. Cet accompagnement se fera toujours dans la mesure du possible au plus près du domicile du patient.

La vocation du réseau : faciliter l'accès du patient à l'information et résoudre avec lui l'ensemble des problèmes liés à la maladie ou à ses conséquences. [89]

#### **2.2.1.3.5.1 1 médecin coordinateur**

Le neurologue coordinateur assure le lien entre les différents professionnels de santé et les institutions. [89]

#### **2.2.1.3.5.2 1 coordinatrice administrative**

#### **2.2.1.3.5.3 1 secrétaire**

L'accueil est assuré par la secrétaire.

- le standard téléphonique est ouvert de 9H00 à 12H30 et de 13H30 à 17H00
- l'accueil du public dans les bureaux du LORSEP se fait aux mêmes horaires
- elle prend les RDV avec les autres professionnels que le patient souhaite contacter : la neurologue, l'infirmière, les psychologues, les neuropsychologues, les secrétaires sociales. [89]

#### **2.2.1.3.5.4 2 secrétaires sociales**

Elles orientent les patients dans les démarches à entreprendre. Elles les informent sur leurs droits et évaluent leurs besoins. Elles s'occupent aussi de constituer des dossiers pour toute allocation, subvention et se rendent à domicile pour des évaluations des besoins des patients en terme d'aménagement du domicile, en coopération avec des ergothérapeutes et en

vue de constituer des dossiers MDPH<sup>79</sup> permettant la prise en charge financière des aménagements nécessaires. [89]

#### **2.2.1.3.5.5 1 infirmière d'éducation**

L'infirmière d'éducation informe sur la maladie et accompagne dans la mise en place des traitements de fond injectables de la SEP. Ce n'est pas la seule infirmière d'éducation de Lorraine, les autres infirmières sont dans les centres hospitaliers et sont également affiliées au réseau. Les infirmières assurent le suivi téléphonique des patients, la mise en place des perfusions de Solumédrol® à domicile, la formation des professionnels, l'intervention dans les IFSI<sup>80</sup>. [89]

#### **2.2.1.3.5.6 3 ARC**

Deux Attachées de Recherche Clinique renseignent la base de données du Lorsep (EDMUS : base de données européenne colligeant tous les cas de SEP) à partir des dossiers médicaux des neurologues.

Une troisième Attachée de Recherche Clinique participe à la mise en place et au bon déroulement des essais thérapeutiques et aux études de suivi des patients au sein des centres hospitaliers de la région. [89]

#### **2.2.1.3.5.7 2 psychologues**

Ils assurent des consultations psychologiques à la demande du médecin ou du patient sur simple appel au réseau. Ils interviennent spécifiquement dans le cadre de l'annonce de diagnostic et à toutes les grandes étapes de la maladie. [89]

#### **2.2.1.3.5.8 2 neuropsychologues**

---

<sup>79</sup> Maisons Départementales des Personnes Handicapées.

<sup>80</sup> Institut de Formation en Soins Infirmiers.

Leur rôle est d'évaluer les fonctions cognitives des patients telles que la mémoire, l'attention, le langage, le calcul, les capacités visuo-spatiales. Ils effectuent un bilan plus suivi, ainsi qu'éventuellement des ateliers de remédiation cognitive. [89]

**Coordonnées :**

19 bis, rue de la République

54510 TOMBLAINE

Tél : 03 83 30 27 78

Fax : 03 83 30 26 17

Email : [lorsep@wanadoo.fr](mailto:lorsep@wanadoo.fr)

Site Internet : <http://www.lorsep.org>

### **3 Fiche d'information**

La fiche que nous avons envoyé le 21 avril 2009 au LORSEP est jointe en annexe 3.

Le LORSEP nous a ensuite renvoyée la fiche revue et corrigée par le conseil d'administration du LORSEP et mis en forme par leur société de communication le 15 mai 2009. Cette fiche définitive est jointe en annexe 4.

Le LORSEP a accepté de prendre en charge l'édition et la diffusion de cette fiche d'information.

## **Conclusion**

## *Conclusion*

Nos connaissances en matière de sclérose en plaques ont beaucoup évolué au cours de ces dernières années. Cette évolution a conduit à modifier les approches diagnostiques et thérapeutiques, ainsi que la prise en charge globale de cette maladie qui touche plus de 80.000 personnes en France, et dont la prévalence en Lorraine est supérieure à 1/1000.

La meilleure connaissance de la sclérose en plaques fut acquise grâce, en particulier, à l'imagerie par résonance magnétique. Cet examen permet un diagnostic plus rapide de la maladie. L'approche thérapeutique repose sur les traitements symptomatiques, les nouveaux traitements de fond, mais aussi sur la rééducation et l'aide psychologique sociale et professionnelle. La constitution de réseaux de soins, la consultation multidisciplinaire et les associations contribuent à l'information des patients et à leur prise en charge.

La recherche n'est pas absente de cet effort collectif. La meilleure connaissance des processus lésionnels impliqués dans la sclérose en plaques pourrait aboutir à la mise au point de traitements visant à protéger les axones, améliorer la conduction nerveuse et promouvoir la remyélinisation. Certains de ces traitements sont en cours d'études dont les résultats devraient être publiés d'ici 3 ans.

Nous avons mené une étude auprès des pharmaciens d'officine de Lorraine, pour tenter d'évaluer leurs connaissances sur cette maladie et ses différents aspects. Les questions qui leur étaient posées portaient sur : le contexte de la personne interrogée, les aspects généraux de la sclérose en plaques, et enfin sur l'éducation thérapeutique. L'exploitation des 94 questionnaires récupérés a souligné le manque de connaissances des professionnels de santé proches des patients que sont les pharmaciens. Cela a également mis en évidence que ce manque de connaissances jouait en défaveur de la bonne observance des patients, par manque de conseils de la part des pharmaciens.

De ce fait, afin de faciliter le dialogue entre les patients et leurs pharmaciens sur une maladie difficile à appréhender, nous avons réalisé une fiche d'information destinée aux pharmaciens d'officine. Cette fiche d'information présente brièvement la maladie, et reprend un à un les différents traitements disponibles en officine, et qui interviennent à tous les stades

de la maladie. Les conseils que le pharmacien peut délivrer au comptoir sont associés à chaque traitement. Il y est également présenté quelques conseils pratiques sur la vie quotidienne des patients et quelques adresses, notamment des sites web, pour compléter ses connaissances.

Il figure également sur cette fiche les coordonnées du réseau lorrain LORSEP, qui nous a aidé à réaliser cette thèse, et qui va diffuser la fiche d'information en Lorraine ainsi qu'en Haute-Marne, à la rentrée 2009.

# **ANNEXE**

Annexe 1 : feuille d'accompagnement du questionnaire



**Réseau LORSEP : Groupe Lorrain pour la prise en charge de la Sclérose en Plaques**

19 Bis, Rue de la République

54 510 TOMBLAINE

☎ 03.83.30.27.78

☎ 03.83.30.26.17

Objet : Thèse de Docteur en Pharmacie

Pièce jointe : questionnaire

Madame, Monsieur

Dans le cadre de ma thèse de Docteur en Pharmacie intitulée : « Sclérose en Plaques et évolution des traitements : éducation du Pharmacien d'officine », j'ai élaboré un questionnaire portant sur la SEP avec le soutien du Lorsep et la CERP. Cette étude est menée en Lorraine.

L'objectif de ce travail est plus particulièrement d'évaluer les connaissances du Pharmacien d'officine sur la SEP et ses traitements.

L'analyse des résultats me permettra d'élaborer un guide sur la SEP et ses traitements destiné aux Pharmaciens d'officine, pour une meilleure prise en charge du patient à l'officine.

Ainsi, je vous serais reconnaissante de bien vouloir remplir le questionnaire ci-joint et d'émarger le bas de cette feuille, le questionnaire étant anonyme.

Dans l'attente et avec mes remerciements, veuillez agréer Monsieur, Madame, l'expression de mes sentiments distingués.

Melle VOMSCHEID Audrey  
(Etudiante en 4<sup>e</sup> année de  
Pharmacie)

---

Certifie qu'un pharmacien a rempli le questionnaire sur la SEP le :  
Tampon de l'officine et signature :

## Annexe 2 : questionnaire

# SCLEROSE EN PLAQUES : CONNAISSANCES DU PHARMACIEN D'OFFICINE

## I. CONTEXTE

- ♣ Vous travaillez dans une officine de : ▶ ville   
▶ campagne
- ♣ Vous êtes : ▶ titulaire   
▶ assistant
- ♣ Votre âge : \_\_\_\_\_ ans

## II. QUESTIONS GENERALES SUR LA SEP

- ♣ Quel(s) élément(s) maîtrisez-vous : pas du tout/ un peu/ beaucoup/ tout à fait
- |   |                          |                          |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ▶ signes cliniques d'une poussée                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▶ l'évolution de la maladie                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▶ traitement des poussées (perfusions de Solumédrol®) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▶ traitements de fond                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- ♣ Sur quel(s) point(s) aimeriez-vous être informé(e) ? : ▶ signes cliniques d'une poussée   
▶ l'évolution de la maladie   
▶ traitement des poussées ( perfusions de Solumédrol® )   
▶ traitements de fond   
▶ autre : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- ♣ D'après vous quelle est la prévalence de cette maladie en Lorraine?  
1/1000       1/5 000       1/10 000       1/15 000

- ♣ Avez-vous des patients présentant cette maladie ? ▶ si oui, combien ? \_\_\_\_\_ patient(s)  
▶ si non, passez à la question **III**.

- ♣ Délivrez-vous des traitements de fond ? Si oui, lesquels ?

- ▶ béta-féron® \_\_\_\_\_ boîte(s) par mois  
 ▶ copaxone® \_\_\_\_\_ boîte(s) par mois  
 ▶ rebif® \_\_\_\_\_ boîte(s) par mois  
 ▶ avonex® \_\_\_\_\_ boîte(s) par mois  
▶ au  : thérapie  thérapeutique allopathique : \_\_\_\_\_  
 thérapeutique hygiéno-diététique : \_\_\_\_\_

- ♣ Avez-vous déjà été amené à dispenser des ordonnances de Solumédrol® 120mg avec plus de 10 flacons par perfusion ? oui  non   
si oui, avez-vous déjà rencontré des problèmes pour la dispensation ? oui  non   
si oui, le(s)quel(s) ? \_\_\_\_\_

## III. EDUCATION THERAPEUTIQUE

- ♣ Pouvez-vous définir ce qu'est l'éducation thérapeutique ?

---

---

- ♣ Seriez-vous capable de répondre aux questions de vos patients concernant les traitements de fond à propos :
- ▶ du mode d'action      oui       non
  - ▶ des effets secondaires      oui       non
  - ▶ de leur utilisation      oui       non

♣ Quels sont d'après vous les accessoires fournis par le laboratoire au patient bénéficiant d'un traitement de fond ? :

- ▶ auto injecteur
- ▶ agenda des sites d'injection
- ▶ miroir pour mieux voir le site d'injection
- ▶ livret d'information sur le traitement
- ▶ sac isotherme
- ▶ poubelle de récupération des aiguilles
- ▶ produit antiseptique
- ▶ boîtier de rangement des seringues
- ▶ gel anesthésiant
- ▶ ne sait pas

♣ D'après-vous, quelle personne prend en charge l'éducation du patient à l'injection ? :

- ▶ neurologue
- ▶ pharmacien
- ▶ médecin généraliste
- ▶ infirmière
- ▶ psychologue
- ▶ ne sait pas

♣ Savez-vous où vous procurer des informations ? oui       non

Connaissez-vous le réseau Lorsep ? oui       non

Seriez-vous intéressé par un livret d'éducation des patients sur la SEP ? oui       non

**Fin du questionnaire si vous n'avez pas de patients.**

♣ Pensez-vous que vos patients ont tous une bonne observance de leur traitement ? oui       non

Si oui, quels éléments vous le font dire ? \_\_\_\_\_

Si non, savez-vous pourquoi ? ▶ manque de motivation

▶ oubli

▶ injection douloureuse

▶ autre : \_\_\_\_\_

Essayez-vous d'y remédier ? oui       non

Si oui, par quel(s) moyens ? ▶ écoute et conseil

▶ prise de contact avec le neurologue

▶ autre : \_\_\_\_\_

Si non, pourquoi ? ▶ manque de motivation

▶ manque de temps

▶ manque de connaissances

▶ autre : \_\_\_\_\_

Annexe 3 : fiche d'information envoyée au Lorsep

## Quelques conseils pratiques

- \* Eviter les expositions excessives aux chaleurs
- \* L'alimentation doit être normale
- \* L'activité physique habituelle est recommandée
- \* Les voyages ne sont pas interdits
- \* L'anesthésie est autorisée
- \* Les grossesses sont possibles mais Il faut arrêter les traitements immunomodulateurs lorsqu'elle débute. Le risque de poussée diminue au cours de la grossesse, mais augmente après l'accouchement. La péridurale est autorisée.
- \* La contraception est possible
- \* Les vaccinations habituelles sont autorisées. Les vaccins vivants atténués sont déconseillés en cas de traitements immunosuppresseur. Le vaccin contre l'hépatite B est recommandé en cas d'exposition professionnelle. Des études récentes ont montré l'absence de risque statistique de survenue d'une poussée ou de la maladie.
- \* Eviter les expositions excessives aux chaleurs
- \* L'alimentation doit être normale

Pour  d'informations :

- pour mieux comprendre la SEP :  
[www.msif.org](http://www.msif.org)  
[www.arsep.org](http://www.arsep.org) (infos sur la recherche)  
[www.nafsep.org](http://www.nafsep.org) ou 0 810 803 295 (N° Azur)
- un site consacré aux patients dont le diagnostic a été récemment posé :  
[www.lfsep.asso.fr](http://www.lfsep.asso.fr) ou 0 810 808 953 (N° Azur)
- des conseils pour les patients et pour leurs proches :  
[www.mssociety.ca/fr](http://www.mssociety.ca/fr)

### Présentation du réseau Lorsep :

Le LORSEP est un réseau de santé ville-hôpital créé en 2002, et qui a pour vocation d'améliorer la prise en charge globale du patient, en Lorraine et Haute-Marne.

Coordonnées pour tout renseignement concernant les traitements et leurs effets indésirables :



19 bis, rue de la République  
54 510 TOMBLAINE

Tél : 03 83 30 27 78  
Fax : 03 83 30 26 17

Email : [lorsep@wanadoo.fr](mailto:lorsep@wanadoo.fr)  
Site Internet : [www.lorsep.org](http://www.lorsep.org)

## La Sclérose En Plaques et ses traitements

Fiche d'information destinée aux pharmaciens  
d'officine

### Qu'est ce que la SEP ?

La SEP est une maladie chronique démyélinisante du système nerveux central. Elle se traduit par une sclérose (dégénérescence) de la substance blanche sous forme de plaques. Ces plaques empêchent les fibres nerveuses atteintes de conduire l'influx nerveux, entraînant des troubles d'intensité et de localisation très variables, en fonction de la zone où elles apparaissent.

Il est impossible de prévoir l'évolution de la maladie pour un patient donné. Cependant, il existe des facteurs favorables comme un jeune âge de début, une forme de la maladie dite rémittente, ou encore une poussée initiale sous forme de névrite optique.

Cette pathologie touche plus de 80.000 personnes en France et la prévalence en Lorraine est importante, elle est de plus de 115/100.000..

## Traitement des poussées

Les poussées sont responsables d'un handicap parfois important pendant plusieurs semaines. Cela justifie le recours à un traitement.

Il repose sur le repos du patient, et sur les corticoïdes instaurés par voie IV en bolus : il s'agit de méthylprednisolone (Solumédrol®) en perfusion, habituellement 1g par jour pendant 3 à 5 jours. Cela peut être réalisé lors d'une courte hospitalisation ou au domicile du patient.

Les corticoïdes ont pour effet de diminuer l'intensité et la durée d'une poussée mais n'ont pas d'influence sur son degré de récupération.



### Conseils au comptoir :

- Repos ;
- Alimentation peu salée ;
- Surveillance renforcée de la tension chez l'hypertendu ;
- Surveillance renforcée de la glycémie chez le diabétique.

## Traitements de fond

(disponibles en officine)

### 1) Immunomodulateurs :

#### ▲ Interférons

Avonex® : 1 IM 1 fois par semaine.

Bétaféron® : 1 SC tous les 2 jours.

Rebif® : 22 ou 44 µg en SC 3 fois par semaine ; *la dose la plus élevée est recommandée, la dose inférieure sera proposée en cas de mauvaise tolérance.*



### Conseils au comptoir :

- 1g de paracétamol au moment de l'injection pour éviter un syndrome pseudo grippal. (*ne pas hésiter à en reprendre après l'injection*)
- Varier les sites d'injection (*cuisses, fesses, ventres*) pour éviter les réactions cutanées (*rougeurs, nodules...*)
- Prises de sang régulières (*en raison d'effets indésirables hématologiques et hépatiques possibles*).

▲ Copaxone® : 1 SC quotidienne.



### Conseils au comptoir :

- Varier les sites d'injection pour éviter les réactions cutanées ;
- Réactions post-injection transitoire possible (*dyspnée, palpitations, ...*) ;
- Risque de réaction allergique au point d'injection (*œdème, prurit, ...*) ;
- Pas de syndrome pseudo grippal.

### 2) Immunosuppresseurs

▲ Azathioprine (Imurel®)

▲ Mycophénolate mofétil (Cellcept®)

## Traitements symptomatiques

### ↳ Spasticité :

kinésithérapie, baclofène (Liorésal®), le dantrolène (Dantrium®), les benzodiazépines, injections IM de toxine botulique, baclofène intrathécal.

### ↳ Mouvements anormaux :

clonazepam (Rivotril®), primidone (Mysoline®), propranolol (Avlocardyl®), isoniazide (Rimifon®) entre autres.

### ↳ Troubles urinaires :

anticholinergiques, α-bloquants, auto-sondages intermittents, injections locales de toxine botulique.

### ↳ Troubles du transit :

laxatifs et mesures diététiques.

### ↳ Douleurs :

antiépileptiques, tricycliques, morphiniques.

Annexe 4 : fiche d'information revue par le Lorsep

## Quelques conseils pratiques

## Pour d'informations



Eviter les expositions excessives aux chaleurs.



L'alimentation doit être normale.



L'activité physique habituelle est recommandée.



Les voyages ne sont pas interdits.



L'anesthésie, y compris péridurale, est autorisée.



La contraception est possible.



La grossesse est possible. La poursuite du traitement immunomodulateur doit être discutée avec le neurologue. Le risque de poussée diminue au cours de la grossesse, mais augmente après l'accouchement. La péridurale est autorisée.



Les vaccinations habituelles sont autorisées. Il n'y a pas d'augmentation du risque de poussée. Les vaccins vivants atténués sont déconseillés en cas de traitements immunosuppresseurs. Le vaccin contre l'hépatite B reste recommandé en cas d'exposition professionnelle.

Pour mieux comprendre la SEP :

[www.lorsep.org](http://www.lorsep.org)  
[www.arsep.org](http://www.arsep.org) (infos sur la recherche)  
[www.nafsep.org](http://www.nafsep.org) ou  N°Aur 0 810 803 295  
[www.lfsep.asso.fr](http://www.lfsep.asso.fr) ou  N°Aur 11 810 808 950  
[www.mssociety.ca/fr](http://www.mssociety.ca/fr)



Le LORSEP est un réseau de santé ville-hôpital créé en 2002 qui a pour vocation d'améliorer la prise en charge globale du patient en Lorraine et Haute-Marne.

Coordonnées pour tout renseignement concernant les traitements et leurs effets indésirables :

19 bis, rue de la République  
54 510 TOMBLAINE  
Tél : 03 83 30 27 78  
Fax : 03 83 30 26 17  
[lorsep@wanadoo.fr](mailto:lorsep@wanadoo.fr)  
[www.lorsep.org](http://www.lorsep.org)

Réalisé par Audrey Vomscheid  
pour sa thèse de Doctorat en Pharmacie.

## LA SCLEROSE EN PLAQUES ET SES TRAITEMENTS



La SEP est une maladie chronique démyélinisante du SNC. Elle se traduit par une sclérose (dégénérescence) de la substance blanche sous forme de plaques.

Ces plaques empêchent les fibres nerveuses atteintes de conduire l'influx nerveux, entraînant des troubles d'intensité et de localisation très variables, en fonction de la zone où elles apparaissent.

Il est impossible de prévoir l'évolution de la maladie pour un patient donné. Cependant, il existe des facteurs favorables comme un jeune âge de début, une forme de la maladie dite rémittente, ou encore une poussée initiale sous forme de névrite optique.

Cette pathologie touche plus de 80.000 personnes en France et la prévalence en Lorraine est de plus de 1/1.000.

Fiche d'information destinée  
aux pharmaciens d'officine

## Traitement des poussées

## Traitements de fond (disponibles en officine)

## Traitements symptomatiques

### 1. Immunomodulateurs :

#### ©Interférons

**Avonex®** : 1 IM 1x /semaine.

**Bétaféron®** : 1 SC tous les 2 jours.

**Rebif®** : 22 ou 44 µg en SC 3x /semaine ; la dose la plus élevée est recommandée, la dose inférieure sera proposée en cas de mauvaise tolérance.

#### Conseils au comptoir

1g de paracétamol ou 400 mg d'ibuprofène au moment de l'injection en fonction de l'intensité du syndrome pseudo grippal (ne pas hésiter à en reprendre après l'injection).

- Varier les sites d'injection (cuisses, fesses, ventre) pour éviter les réactions cutanées (rougeurs, nodules...).
- Eviter les solutions alcoolisées.
- Sortir du réfrigérateur minimum 1h avant utilisation.
- Prises de sang régulières (en raison d'effets indésirables hématologiques et hépatiques possibles).

©Copaxone® : 1 SC quotidienne.

#### Conseils au comptoir

- Varier les sites d'injection pour éviter les réactions cutanées.
- Réactions post-injection transitoire possible (dyspnée, palpitations, ...).
- Risque de réaction allergique au point d'injection (œdème, prurit, ...).
- Pas de syndrome pseudo grippal.

### 2. Immunosuppresseurs

©Azathioprine (Imurel®) po : 2cp 25mg /jour.

©Mycophénolate mofétil (Cellcept®) po : 2 cp 500mg 2x /jour.

Les poussées sont responsables d'un handicap parfois important pendant plusieurs semaines. Cela justifie le recours à un traitement.

Il repose sur le repos du patient et sur les corticoïdes instaurés par voie IV en bolus : il s'agit de méthylprednisolone (Solumédrol®) en perfusion, habituellement 1g par jour pendant 3 à 5 jours. Cela peut être réalisé lors d'une courte hospitalisation ou au domicile du patient.

Les corticoïdes ont pour effet de diminuer l'intensité et la durée d'une poussée mais n'ont pas d'influence sur son degré de récupération.

#### Conseils au comptoir

- Repos
- Alimentation peu salée
- Surveillance renforcée de la tension chez l'hypertendu
- Surveillance renforcée de la glycémie chez le diabétique

### Spasticité :

baclofène (Lioréal® PO), dantrolène (Dantrium®), benzodiazépines, injections IM de toxine botulique, baclofène intrathécal, kinésithérapie.

### Mouvements anormaux :

clonazepam (Rivotril®), primidone (Mysoline®), propranolol (Avlocardyl®), isoniazide (Rimifon®) entre autres.

### Troubles urinaires :

anticholinergiques, αbloquants, auto-sondages intermittents, injections locales de toxine botulique.

### Troubles du transit :

laxatifs et mesures diététiques.

### Douleurs :

antalgiques banals, antiépileptiques, tricycliques, morphiniques.

## ***BIBLIOGRAPHIE***

1 – Archelos JJ, *The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis*. Ann Neurol 2000 ; 47 : 694-706.

2 – Bardot PH., *Gérer les troubles intestinaux urinaires et génito-sexuels dans la SEP*, Institut de Rééducation Fonctionnelle – Hyeres, et CHU la Timone – Marseille – p3.  
Disponible sur <http://www.arsep.org>

3 – Bever CT, *Treatment with oral 3,4-diaminopyridine improves leg strength in multiple sclerosis patients : results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial*, Neurology, 1996 ; 47 : 1457-1462.

4 – Biogen Idec France, Tysabri, *Avis de la commission de transparence*, 2007.

5 – Biogen Idec, *La Sclérose En Plaques sur Internet, où trouver l'information ?*, 2007.

6 – Boullerne AI, *Anti-NO-cysteine antibodies are a predictive marker for demyelination in experimental autoimmune encephalomyelitis : implications for multiple sclerosis*. J Neuroscience 2002 ; 22 : 123-132.

7 – Brochet B., *Immunosuppression non spécifique et sclérose en plaques*. Rev. Neurol. 1998 ; 79 : 141-146.

8 – Brochet B., *Indications thérapeutiques lors des poussées de sclérose en plaques*. Rev Neurol 2001 ; 157 : 988-995.

9 – Capello E, *Lowering body temperature with a cooling suit as symptomatic treatment for thermosensitive multiple sclerosis patients*, Ital. J. Neurology SCI., 1995; 16 : 533-539.

10 – Cayre G., *Pharmaciens : informateurs, conseillers... mais peu éducateurs ! La santé de l'homme*, 2005, n°376, p23.

11 – Chabas D, *Quel est le rôle de l'auto-immunité dans la sclérose en plaques ?* Pathol Biol 2000 ; 48 : 25-46.

12 – Chabas D., *Progrès récents concernant les mécanismes immunitaires de la sclérose en plaques*, Rev Neurol (Paris) 2006 ; 162 : 162-173.

13 – Charles N. Ellis, *Conquering Inflammatory Skin Disorders*, MD University of Michigan, p2. Disponible sur <http://phcgrp.com>

14 – Cohen RA, *Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis*, Arch. Neurol., 1989 ; 46 (6) : 676-680.

15 – Collin J.F., *Santé et prévention : enquête auprès des pharmaciens d'officine 98/99*. Paris : Comité Français d'Education pour la Santé, 64p, (collection Baromètres).

16 – Comi G., *Why treat early multiple sclerosis patients ?*, curr Opin Neurol. 2000; 13 : 235-240.

17 – PRIMS : Pregnancy Relaps In Multiple Sclerosis  
Confavreux Ch, and the Pregnancy In Multiple Sclerosis Group.  
Rate of Pregnancy-related relaspse in multiple Sclerosis.  
The New England Journal Of Medecine 1998 5july 30) ; vol 339, number 5 ; 285-291.

18 – *Conférence de consensus sur la sclérose en plaques – ANAES*, Fédération Française de Neurologie, 2001, disponible sur <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr>

19 – Consroe P, *The perceived effects of smoked cannabibis on patients with multiple sclerosis*, Eur. Neur., 1997 ; 38 : 44-48.

20 – Delacotte A, *L'immunité dans la sclérose en plaques : traitements actuels et en développement et conseils officinaux*, Thèse : Pharmacie : Nancy I : 2005.

21 – Dorosz 2007 ; 27<sup>e</sup> éd. : 720-723, 1110, 1536-1542, 1486-1488.

22 – Fischer NM, *Effects of an anti-fatiguing exercise program on fatigue and physiological function in patients with multiple sclerosis*, Neurology, 2000, 54 (Suppl 3), A338.

23 – Ford CC. Glatiramer acetate. In: Rudick RA Goodkin DE, editors, *Multiple sclerosis therapeutics*. London : Martin Dunitz ; 1999. p. 309-322.

24 – Ghandour S, *Recovery from chronic demyelination by thyroid hormone therapy : myelinogenesis induction and assessment by diffusion tensor magnetic resonance imaging*, The Journal of Neuroscience, December 24, 2008, 28 ; 52 :14189-14201.

25 – Genain CP, *Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis*. Nat Med 1999 ; 5 : 170-175.

26 – Geny C, *Fatigue, La sclérose en plaques : du symptôme à la vie quotidienne*, Paris : GERHSEP, 1997 ; 65-72.

27 – Gunts G, *Demain, la consultation pharmaceutique ? Enquête prospective auprès de vingt pharmaciens lorrains*. Thèse : Pharmacie : Nancy : 2007.

28 – Hohfeld R, *The neuroprotective effect of inflammation : implications for the therapy of multiple sclerosis*. J. Neuroimmunol 2000 ; 107 : 161-166.

29 – Hooper DC, *Prevention of experimental allergic encephalomyelitis by targeting nitric oxide and peroxynitrite : implications for the treatment of multiple sclerosis*. Proc Natl Acad Sci USA 1997 ; 94 : 2528-2533.

30 – Jouvent E., *Neurologie*, Elsevier Masson, 2007 ; p149.

31 – Krupp LB, *Fatigue therapy in multiple sclerosis : Results of a double-blind, randomized ,parallel trial of amantadine, permoline and placebo*, Neurology, 1995 ; 45 : 1956-1961.

32 – Livre blanc de la sclérose en plaques, 2006 ; p7-8, 10-14, 18.

33 – Magnien D., *Nous avons deux ou trois ans pour réaliser la mutation nécessaire*. Impact Pharmacien, 2007, n° 181. Disponible sur : [www.impactpharmacien.fr](http://www.impactpharmacien.fr)

34 – Mc Donald WI, *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the international Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Ann Neurol 2001 ; 50 : 121-127.

35 – Mc Farland HI, *Determinant spreading associated with demyelination in a nonhuman primate model of multiple sclerosis*. J Immunol 1999 ; 162 : 2384-2390.

36 – Michel L, *Utilisation de Mycophénolat mofétil dans la sclérose en plaques*, Journées de Neurologie de Langue Française, Lille, avril 2009. Disponible sur : <http://www.jnlf.fr>

37 – Moreau Th, *Mieux vivre avec la SEP, spécial fatigue*, une publication Sanofi-Aventis et Teva Pharma en association avec la Nafsep, janvier 2006, n° 1, p4. Disponible sur <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr>

38 – Murray TJ, *Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis*, Can J Neurol Sci 1985 ; 12 : 251–254.

39 – Ouallet JC, *Aspect cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques*. Neurologie, 2004 ; 1 : 415-457.

40 – Pavot A.-L., *L'éducation du patient à l'officine, Conclusions d'une enquête menée en Meurthe-et-Moselle en 2007*. Thèse : Pharmacie : Nancy I : 2008.

41 – Palazzolo J, *Enquête sur la perception de l'observance dans la schizophrénie*. Annales médico-psychologiques, 2007, vol. 165, n°5, p23.

42 – Petajan JH, *Motor-evoked potentials in response to fatiguing grip exercise in multiple sclerosis patients*, Clin. Neurophysiol., 2000 ; 2188-2195.

43 – Polman CH, *Multiple sclerosis therapeutics*. London : Martin Funitz ; 1999.

p 243-276.

44 – Polman CH, *4-aminopyridine is superior to 3,4-diaminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis*, Neurology, 1994 ; 51 : 1136-1139.

45 – Rammohan KW, *Modafinil-Efficacy and Safety for the Treatment of fatigue in patients with Multiple Sclerosis*, Neurology, 2000 ; 54 (3) : A24.

46 – Rapport 2002 de la Commission de la transparence : 15 ASMR de niveau 1 ou 2, disponible sur <http://www.pharmaceutiques.com>

47 – Rice GP, *The evolution of neutralizing antibodies in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b*. Neurology 1999 ; 52 : 1277-1279.

48 – Sandyk R, *Treatment with weak electromagnetic fields improves fatigue associated with multiple sclerosis*, Intern. J. Neuroscience., 1996 ; 84 : 177-186.

49 – Schwid SR, *Quantitative assessment of sustained release 4-aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis*, Neurology, 1997 ; 48 : 817-821.

50 – Terzoudi M, *Fatigue in multiple sclerosis: Evaluation and a New Pharmacological Approach*, Neurology, 2000 ; 54 (3) : A61-A62.

51 – The Canadian MS research group, *A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis*, Can. J. Neurol. Sci., 1987 ; 14 : 273-278.

52 – *Thérapeutiques*, Médecine, Volume 3, Numéro 2, 61-6, Février 2007.

53 – Tourbah A, *La sclérose en plaques aujourd'hui et demain*, John Libbey Eurotext, 2003 ; p7-9, 15-18, 21-34.

54 – Tourbah A, *Les premières questions de la sclérose en plaques*, juin 2005, p5-103.

55 – Vidal 2006, 82<sup>e</sup> éd., p201, 241, 479, 691, 1753.

56 – Vidal 2008, 84<sup>e</sup> éd., p1919.

57 – Visy JM (Reims), *Atlas de la sclérose en plaques*, laboratoire Biogen Idec, 2006.

58 – Vouyovitch-Pittion S., *Validation d'une échelle de fatigue dans la sclérose en plaques*. Thèse : Médecine : Nancy I : 2001.

59 – White AT, *Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis*, Multiple sclerosis, 2000 ; 6 : 176-180.

60 – Zephir H., *Pourquoi le cyclophosphamide est-il utilisé dans la sclérose en plaques ?* Le Journal Faxé du Neurologue, 22/02/2007.

61 – Zephir H, *Treatment of progressive forms of multiple sclerosis by cyclophosphamide : a cohort study of 490 patients*. J Neurol Sci 2004 ; 218 : 73-7.

## **WEBOGRAPHIE**

62 – <http://www2b.ac-lille.fr> Consulté en mai 2009

63 – <http://www2.biam2.org> Consulté en juin 2009

64 – <http://epn.agglo-montbeliard.fr> Consulté en mai 2009

65 – <http://www.aapi.asso.fr> Consulté en mai 2009

66 – <http://adiph.org> Consulté en mai 2009

67 – <http://afssaps.fr> Consulté en mai 2009

68 – <http://www.alsacep.org> Consulté en septembre 2008

69 – <http://www.arsep.org> Consulté en décembre 2008

- 70 – <http://www.assim.refer.org> Consulté en septembre 2008
- 71 – <http://www.bible-ouverte.ch> Consulté en juin 2009
- 72 – <http://www.biogen-dompe.ch> Consulté en mars 2009
- 73 – <http://www.cidmef.u-bordeaux2.fr> Consulté en mai 2009
- 74 – <http://www.cnhim.org> Consulté en juin 2009
- 75 – <http://www.directmedica.com> Consulté en mai 2009
- 76 – <http://www.em-consulte.com> Consulté en septembre 2008
- 77 – <http://www.emea.europa.eu> Consulté en juin 2009
- 78 – <http://www.fondation-charcot.org> Consulté en juin 2009
- 79 – <http://www.handroit.com> Consulté en décembre 2008
- 80 – <http://www.has-sante.fr> Consulté en juin 2009
- 81 – <http://www.icilome.com> Consulté en mai 2009
- 82 – <http://www.inpes.sante.fr> Consulté en mai 2009
- 83 – <http://www.inserm-actualites.fr> Consulté en juin 2009
- 84 – <http://ist.inserm.fr> Consulté en juin 2009
- 85 – <http://www.ipsos.fr> Consulté en mai 2009
- 86 – <http://www.john-libbey-eurotext.fr> Consulté en juin 2009

- 87 – <http://www.laprevention.com> Consulté en juin 2009
- 88 – <http://www.lfsep.asso.fr> Consulté en mars 2009
- 89 – <http://www.lorsep.org> Consulté en juin 2009
- 90 – <http://maformationofficinale.com> Consulté en juin 2009
- 91 – <http://www.med.univ-rennes1.fr> Consulté en septembre 2008
- 92 – <http://www.mipsep.org> Consulté en septembre 2008
- 93 – <http://www.msif.org> Consulté en juin 2009
- 94 – <http://www.pharmaceutiques.com> Consulté en mai 2009
- 95 – <http://www.respir.com> Consulté en juin 2009
- 96 – <http://www.sante-aquitaine.net> Consulté en juin 2009
- 97 – <http://www.sante.gouv.fr> Consulté en mai 2009
- 98 – <http://www.sante-limousin.fr> Consulté en mai 2009
- 99 – <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr> Consulté en juin 2009
- 100 – <http://www.sciencedirect.com> Consulté en juin 2009
- 101 – <http://www.sep-neuro.com> Consulté en juin 2009
- 102 – <https://sos-douleur-domicile.org> Consulté en juin 2009
- 103 – <http://www.theriaque.org> Consulté en juin 2009
- 104 – <http://www.ulpmmed.u-strasbg.fr> Consulté en septembre 2008

105 – <http://www.univ-rouen.fr> Consulté en septembre 2008

106 – <http://www.uquebec.ca> Consulté en mai 2009

107 – <http://www.uspo.fr> Consulté en juin 2009

108 – <http://www.vidalrecos.fr> Consulté en juin 2009

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : le 4 septembre 2009

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

présenté par Audrey VOMSCHEID

Sujet : La sclérose en plaques et l'évolution des traitements ;  
évaluation des connaissances des pharmaciens d'officine en  
Lorraine, et réalisation d'une fiche d'information.Jury :

Président : Madame le Professeur Chantal FINANCE

Juges : Docteur Livia LANOTTE, neurologue  
Docteur Pierre-Yves PERRIN, pharmacien

Vu,

Nancy, le 16/07/09

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

  
M. C. FINANCE

  
M. D. LANOTTE

LORSEP

19 Bis, rue de la République  
54510 TOMBLAINE  
☎ 03 83 30 27 78  
Fax 03 83 30 26 17

Vu et approuvé,

Nancy, le 17/07/09

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,
  
Chantal FINANCE  


Vu,

Nancy, le 21.07.09

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

  
LE PRÉSIDENT  
Henri Poincaré FINANCE

N° d'enregistrement : 3332 -

N° d'identification :

**TITRE**

**LA SCLEROSE EN PLAQUES ET L'EVOLUTION DES TRAITEMENTS  
Evaluation des connaissances des pharmaciens d'officine en Lorraine, et réalisation  
d'une fiche d'information**

Thèse soutenue le 4 septembre 2009

Par Mademoiselle Audrey VOMSCHEID

**RESUME :**

Nos connaissances en matière de sclérose en plaques ont beaucoup évolué au cours de ces dernières années. Cette évolution a conduit à modifier les approches diagnostiques et thérapeutiques, ainsi que la prise en charge globale de cette maladie qui touche plus de 80 000 personnes en France, et dont la prévalence importante en Lorraine a dépassé les 1/1000.

La meilleure connaissance de la SEP fut acquise grâce, en particulier, à l'imagerie par résonance magnétique. Cet examen permet un diagnostic plus rapide de la maladie. L'approche thérapeutique repose sur les traitements symptomatiques, les nouveaux traitements de fond, mais aussi sur la rééducation et l'aide psychologique sociale et professionnelle. La constitution de réseaux de soins, la consultation multidisciplinaire et les associations contribuent à l'information des patients et à leur prise en charge.

Face à ces nouvelles découvertes et afin de faciliter le dialogue entre les patients et leurs pharmaciens, nous avons évalué les connaissances des pharmaciens d'officine de Lorraine sur le sujet, et réaliser une fiche d'information à leur intention. Cette fiche reprend les aspects généraux de la maladie, de ses traitements, ainsi que quelques conseils à donner aux patients lors de la délivrance de leurs traitements.

**MOTS CLES :** Sclérose en plaques, traitements, enquête, conseils

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Docteur Livia LANOTTE	Réseau LORSEP	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle