

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2016

THESE 2016 TOU3 2053

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

WOJCIECHOWSKI Laure

**PERCEPTION DE L'ENCADREMENT PHARMACEUTIQUE EN
VILLE : ÉTUDE RÉALISÉE AUPRÈS DE PATIENTS ATTEINTS
DE SCLÉROSE EN PLAQUES**

23 juin 2016

Directeur de thèse : Dr. CALVET Pauline

JURY

Président : Pr. SALLERIN Brigitte
1er assesseur : Dr. CALVET Pauline
2ème assesseur : Dr. LABORDE Charlotte
3ème assesseur : Dr. INARD Nathalie

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2016

THESE 2016 TOU3 2053

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

WOJCIECHOWSKI Laure

**PERCEPTION DE L'ENCADREMENT PHARMACEUTIQUE EN
VILLE : ÉTUDE RÉALISÉE AUPRÈS DE PATIENTS ATTEINTS
DE SCLÉROSE EN PLAQUES**

23 juin 2016

Directeur de thèse : Dr. CALVET Pauline

JURY

Président : Pr. SALLERIN Brigitte
1er assesseur : Dr. CALVET Pauline
2ème assesseur : Dr. LABORDE Charlotte
3ème assesseur : Dr. INARD Nathalie

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2015

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MÜLLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OUCHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N. (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Au Professeur Brigitte SALLERIN, Professeur des Universités – Praticien hospitalier,

Je vous remercie d'avoir accepté si gentiment de présider ce jury.
Soyez assurée de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Au Docteur Pauline CALVET, pharmacien hospitalier,

Merci de m'avoir soutenue dans mon projet et de m'avoir guidée tout au long de la rédaction de cette thèse. Tu as fait preuve de patience pendant ces deux années d'échanges sur le sujet, merci pour ta disponibilité, tes remarques pertinentes et ton regard critique sur ce travail. Ce fut également un plaisir pour moi de travailler à tes côtés lors de mon stage au service de neurologie.

Au Docteur Charlotte LABORDE, pharmacien hospitalier,

Merci de m'avoir également accompagnée dans l'élaboration de ce travail et d'avoir participer à la relecture de ma thèse. Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury.

Au Docteur Nathalie INARD, pharmacien d'officine,

Tout d'abord merci d'avoir accepté si naturellement de juger mon travail.
Je vous remercie aussi de m'avoir choisie pour travailler à vos côtés dans votre pharmacie de la Mongie lors de cette saison d'hiver. Vous m'avez permis d'avoir une autre approche du métier de pharmacien, et ce dans un cadre exceptionnel, ce fut une belle expérience.

A ma famille,

A mes parents Philippe et Marie-Claire,

Merci de m'avoir toujours encouragée dans ce que j'entreprenais et ce depuis toute petite, que ce soit dans les études, le sport ou la musique.
Maman, merci pour tout ! Il t'aura fallu beaucoup de patience pour gérer mes émotions tout au long de mes études. Merci pour ton soutien sans faille, ta présence et ton amour.

A mon frère Maxime,

Merci d'avoir gardé tes cours de médecine car ils m'ont été utiles pour anticiper la chimie de première année ! Je suis fière d'avoir un frère comme toi, je te souhaite beaucoup de réussite pour ton nouveau projet professionnel.

A **Maryline**, je te remercie pour ton implication au sein de ma thèse. C'est toujours un plaisir de passer des moments en ta compagnie.

**A Tatie Michelle et Alain,
A Tonton Jacques et Marie,**

Je suis heureuse d'avoir une si fidèle famille à mes côtés. Vous êtes des Taties et Tontons en or ! Merci pour tous ces moments que j'ai pu partager à vos côtés, de tous ces samedis soirs chez Mamie il y a des années à nos dimanches d'aujourd'hui ! Je vous remercie d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenue tout au long de mes études.

Marie, je savais que je ferais une thèse sur le thème de la neurologie, et tu as été l'élément décisif dans le choix de mon sujet de thèse. Merci pour toutes les informations que tu m'as apportées, et tous les documents que tu m'as prêtés. Ce fût une aide précieuse.

A mon grand cousin Stéphane,

Tu as été un exemple à suivre et notamment en ce qui concerne les « longues » études. Merci d'avoir toujours eu un œil sur mes résultats scolaires depuis toute petite !

A mes cousines, Cécile et Léa,

Vous êtes de vrais rayons de soleil dans ma vie. J'apprécie chacun de nos moments passés ensemble, et je vous remercie pour toutes ces fois où vous étiez là pour me changer les idées alors que mon cerveau était en ébullition ! Sachez que je serai toujours là pour vous.

A Tatie Jeannette et Tonton Raymond,

Merci de vous être toujours souciés de mon parcours et plus particulièrement de l'avancement de ma thèse ces derniers temps.

A toute l'équipe de la pharmacie Ribère,

Mme RIBERE, Isabelle, Vincent, Anne, Laurianne, Arielle, Aurélie. C'est à vos côtés que j'ai découvert le métier de pharmacien. Merci de m'avoir intégrée dans votre équipe dès mes premiers stages d'étudiante puis tous les étés jusqu'à mes premiers jours en tant que pharmacien remplaçant.

A toute l'équipe de la pharmacie Plein Centre,

Mme VIALE, Cyril, Nadine, Véronique, et Corinne. Merci de m'avoir si gentiment accueillie, je garde de très bons souvenirs de mes quatre mois au sein de votre équipe. C'est toujours un plaisir de passer des moments avec vous. Merci pour l'attention que vous portez à mon parcours.

A toute l'équipe de la pharmacie du Fort,

Mme FARGA, Mr BONIN, Anne, Nathalie B., Carla, Laurence, Nathalie Z.

Je vous remercie de m'avoir aussi bien intégrée, ce fut un plaisir de travailler à vos côtés.

A mes amies Jessica, Anne-Cécile, Stéphanie, et Pauline.

Vous êtes des amies formidables, toujours présentes et en toutes circonstances. Vous avez été un soutien précieux tout au long de mes études, et pour chaque étape de ma vie personnelle, et pour ça je vous en remercie.

A Aurélien, merci beaucoup pour le coup de pouce en anglais.

A mes amis pharmaciens,

Merci pour tout ce qu'on a partagé ensemble au cours de ces six années de vie étudiante. Des toutes nos soirées inté, interpromos, wei, gala, fin de partiels, anniversaires, réveillon, à nos vacances à la mer ou nos sessions ski, je ne garde que des bons souvenirs de tous ces moments passés à vos côtés. Vous avez été une source de motivation !

Merci à chacun de vous pour cette belle amitié.

A Nolwenn, il me serait impossible de lister tous les instants qui ont marqué ces années pharma avec toi tellement ils sont nombreux ; je crois que si je ne t'avais pas eu il aurait fallu t'inventer, avec ton brin de folie et ta grande faculté à râler ;) Merci tout simplement pour ce lien d'amitié inexplicable avec nos fous rires à ne plus en finir, nos délires que personne ne pouvait comprendre, nos discussions interminables, le duo Maurice & Mortie, notre rituel choco avant chaque session ski, nos voyages, et tes chants dans le métro : depuis on sait que tu aimes le CBO !, et pour tous ces milliers de textos (sans exagérer !) envoyés en toutes circonstances !

A Hélène, ma Vanille ! Il t'aura fallu une certaine patience pour gérer mon stress durant ces années de binôme, et ce même jusqu'à nos matchs de volley-ball. Notre mission maxi cookie restera mémorable. Merci pour ton écoute et tes conseils, et notre « logorrhée » partagée comme nous l'a prouvé cette discussion interminable à en vider la batterie de la voiture ! Toutes ces soirées dans ton appart restent aussi inoubliables les unes que les autres, tout autant que les pâtes vertes fluo sur ma voiture ;)

A Manon, pour ces après-midis entières passées chez toi à essayer d'avancer notre projet tutoré avec les filles (mais où on passait plus de temps à parler de tout et n'importe quoi), pour cette fois où en vacances tu nous as fait « miss-bobo en vélo » mais que t'as toujours pris à la rigolade, pour l'ouverture de la bouteille de champagne à Bormes, pour tes supers pana cotta, et pour les dernières soirées où je t'ai accompagnée, un grand merci ! Fruit du hasard on clôture notre parcours étudiant en soutenant notre thèse le même jour, je te souhaite beaucoup de réussite pour la suite.

A Ludo, je me souviendrai toujours de ce fameux TP où ton poste a pris feu devant moi, la panique totale, mais toi toujours serein ! C'est ça, je crois que tu es la force tranquille de notre fine équipe : toujours de bonne humeur, toujours le mot pour rire, et toujours paisible !

Je me souviens de ce soir d'inté où tu « traversais l'océan », finalement c'était peut-être un signe puisqu'aujourd'hui tu vis sur une île au milieu de l'océan indien ! Merci de m'avoir tant fait rire toutes ces années, et particulièrement une certaine journée sur les pistes de ski ou lors de ta séance d'hypnose, juste magique !

A David, toujours prêt pour faire des blagues en tout genre, tu nous auras bien eu certaines fois ! Merci pour ce super weekend chez toi lors des bandas, c'était juste parfait avec là encore de bons souvenirs à la clé.

A Fanny, on a partagé de bons moments notamment lors de nos vacances à Bormes, mais c'est finalement après la fac qu'on sera davantage rapprochées grâce à la passion des loisirs créatifs et de la pâtisserie ! Je te remercie sincèrement pour ton aide autant sur le plan personnel que professionnel, je suis vraiment contente de pouvoir travailler à tes côtés.

A Agathe, merci d'avoir organisé nos premières vacances en Espagne, de m'avoir tenu compagnie à la cafet' tous les midis pour papoter ou réviser ensemble, pour notre soirée d'anniversaire ensemble et la soirée pré-gala à ton appart !

A l'équipe de volley pharmacie 2011-2013, j'ai passé de bons moments avec vous pendant ces trois ans au sein de l'équipe et la satisfaction d'avoir remporté le championnat 2013 vous sera toujours associée.

Je ne pourrai terminer ces remerciements sans avoir une pensée émue pour « **Mamie** » : tu étais le maillon fort de notre famille et tu as toujours été un exemple pour moi. Notre relation était inexplicable. Pas un jour ne passe sans que je pense à la femme formidable que tu étais. Tu m'as appris beaucoup de choses de la vie, et ton départ laisse un vide immense dans mon cœur.

J'ai également une pensée pour mon ami **Gilles**. On s'est rencontré sur les bancs du lycée mais notre histoire d'amitié s'est injustement terminée sur les bancs de la fac. Je n'oublierai jamais tous les moments qu'on a partagé ensemble, que ce soit dans la joie ou dans les situations plus difficiles où il a fallu travailler dur pour y arriver. Aujourd'hui encore j'aurai aimé partagé ce moment avec toi.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	6
LISTE DES FIGURES.....	15
LISTE DES TABLEAUX	16
LISTE DES GRAPHIQUES	17
LISTE DES ABREVIATIONS.....	18
INTRODUCTION	21
PREMIÈRE PARTIE.....	22
I. ÉPIDÉMIOLOGIE	23
A. Généralités	23
B. Répartition géographique	23
1. Au niveau européen.....	24
2. Au niveau national	24
C. Facteurs de prédisposition	25
1. Facteurs génétiques.....	25
2. Fondements environnementaux.....	26
a. Facteur ethnique	26
b. Migration	26
c. Virus.....	26
d. Ensoleillement et vitamine D.....	27
e. Vaccinations.....	28
f. Tabagisme.....	28
II. PHYSIOPATHOLOGIE.....	30
A. Le Système nerveux central	30
1. Les neurones	30
2. Les cellules gliales	31
a. Les astrocytes	31
b. Les oligodendrocytes et cellules de Schwann	33
b.1. La myéline	33
c. Les cellules épendymaires.....	34
d. Les cellules microgliales.....	34
e. La matrice extra cellulaire	34
f. Les capillaires sanguins et la barrière hémato encéphalique.....	35
g. Les méninges et le liquide céphalo-rachidien	35
B. Le système immunitaire	36
1. Modèle animal	37
2. Processus immuno-pathologique : la démyélinisation.....	37
a. Les lymphocytes	37
a.1. Les lymphocytes T	38
i. Activation	38
ii. Différenciation	39

a.2. Les lymphocytes B.....	40
b. Passage de la barrière hémato-encéphalique :.....	41
c. La remyélinisation.....	44
III. LE DIAGNOSTIC.....	45
A. La dissémination spatio-temporelle.....	45
B. L'examen clinique.....	45
C. L'imagerie par résonance magnétique (IRM).....	45
D. Les critères diagnostic de McDonald.....	47
E. L'analyse du liquide céphalo rachidien (LCR).....	48
F. Les potentiels évoqués.....	49
IV. LES DIFFERENTES FORMES DE SEP.....	50
A. La forme récurrente-rémittente (RR).....	50
B. Les formes secondairement progressives.....	51
C. La forme progressive primitive	52
V. LES SYMPTOMES CLINIQUES	53
A. La fatigue	53
B. Les douleurs	53
C. Les troubles moteurs.....	54
D. Les troubles cérébelleux.....	54
E. Les troubles cognitifs.....	54
F. Les troubles sexuels.....	55
G. Les troubles sphinctériens.....	55
H. Les troubles psychiques	55
I. Les troubles visuels.....	56
J. La sensibilité à la chaleur.....	56
VI. L'EVOLUTION DE LA MALADIE.....	57
VII. LES TRAITEMENTS	60
A. Le traitement des poussées	60
B. Les traitements de fond	60
1. Les traitements injectables et perfusables	61
a. Les interférons bêta.....	61
a.1. Présentations	61
a.2. Mécanisme d'action.....	62
a.3. Etudes comparatives.....	63
a.4. Effets secondaires	65
b. L'acétate de glatiramère.....	66
b.1. Présentation.....	66

b.2. Mécanisme d'action.....	66
b.3. Etudes comparatives.....	67
b.4. Effets indésirables.....	68
c. Le natalizumab (Tysabri®).....	68
c.1. Présentation.....	68
c.2. Mécanisme d'action.....	68
c.3. Etudes comparatives.....	69
c.4. Effets secondaires.....	70
d. La mitoxantrone.....	71
d.1. Présentation.....	71
d.2 Mécanisme d'action.....	71
d.3. Etude comparative.....	72
d.4. Effets indésirables.....	72
e. L'alemtuzumab.....	72
e.1. Présentation.....	72
e.2. Mécanisme d'action.....	73
e.3. Etudes comparatives.....	73
e.4. Effets indésirables.....	74
2. Les traitements oraux.....	74
a. Le fingolimod.....	74
a.1. Présentation.....	74
a.2 Mécanisme d'action.....	75
a.3. Etudes comparatives.....	77
a.4. Effets indésirables.....	77
b. Le teriflunomide.....	78
b.1. Présentation.....	78
b.2. Mécanisme d'action.....	78
b.3. Etudes comparatives.....	79
b.4. Effets indésirables.....	80
c. Le dimethyl fumarate.....	80
c.1. Présentation.....	80
c.2. Mécanisme d'action.....	81
c.3. Etudes comparatives.....	81
c.4. Effets indésirables.....	82
3. Les traitements hors AMM.....	82
a. Le cyclophosphamide.....	82
b. Le rituximab.....	83
4. Traitements symptomatiques.....	83
a. La rééducation.....	84
b. La fatigue.....	84
c. Les douleurs.....	85
d. Les troubles moteurs.....	85
d.1. La fampridine.....	86
i. Présentation.....	86
ii. Mécanisme d'action.....	86
iii. Etudes comparatives.....	86
iv. Effets indésirables.....	87
e. La spasticité.....	87
e.1. Sativex®.....	88
i. Présentation.....	88
ii. Mécanisme d'action.....	88

iii. Etudes comparatives [163]	89
iv. Effets indésirables	89
f. Les troubles cérébelleux	90
g. Les troubles cognitifs	90
h. Les troubles sexuels	91
i. Les troubles sphinctériens	91
j. Les troubles psychiques	92
k. Les troubles visuels	93
5. Les thérapies expérimentales pour la remyélinisation [176]	93
6. Les thérapeutiques alternatives	94
a. La naturopathie	94
a.1. L'alimentation	94
a.2. La relaxation	94
a.3. L'homéopathie	95
a.4 La phytothérapie	95
a.5 L'aromathérapie	96
a.6. La réflexologie	96
b. L'acupuncture	97
VIII. LES STRUCTURES D'ACCEUIL ET D'INFORMATIONS DES PATIENTS	98
A. Les associations nationales de la SEP	98
B. Les réseaux de santé	99
1. Définition [194]	99
2. Les réseaux de santé de la SEP	99
C. La maison de la SEP [196]	102
D. Les établissements spécialisés	103
1. Les soins de suite et de réadaptation (SSR)	103
2. Les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH)	103
3. Maison d'accueil spécialisé et foyer d'accueil médicalisé [199]	104
E. Documentation	104
F. Services téléphoniques	104
DEUXIÈME PARTIE	105
INTRODUCTION	106
I. MATÉRIEL ET MÉTHODE	106
A. Objectifs de l'étude	106
B. Matériel et méthode	106
1. Déroulement de l'étude	106
a. Diffusion du questionnaire	106
b. Recueil des questionnaires	106
c. Le questionnaire	107
d. Analyse des données	107
C. Résultats	107
1. Données des patients	108
a. Caractéristiques de la population étudiée	108
b. Age de la population étudiée en 2015	109

c.	Age des patients lors du diagnostic	109
d.	Stades de la SEP au moment du questionnaire	109
e.	Connaissance du terme « Sclérose en Plaques »	110
f.	Signification du terme « Sclérose en plaques »	110
g.	Les craintes à l'annonce du diagnostic	111
2.	Vie quotidienne et SEP	112
a.	Traitement de fond	112
b.	Symptômes liés à la pathologie	113
c.	Traitements symptomatiques	114
d.	Difficultés quotidiennes	115
e.	Recours aux médecines alternatives	116
f.	Membres au sein d'une ou plusieurs associations	117
3.	Le pharmacien dans la prise en charge de la SEP	119
a.	Information initiale	119
b.	Informations supplémentaires	119
c.	Dialogue avec le pharmacien	120
d.	Information reçues sur le médicament	120
e.	Implication du pharmacien	121
f.	Les dispositifs médicaux	121
g.	Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la SEP	122
h.	Attentes des patients	122
D.	Discussion	123
	Les limites de l'étude	126
CONCLUSION		127
ANNEXES		128
	Annexe 1 : Questionnaire patient	128
	Annexe 2. Lettre destinée aux pharmaciens	130
	Annexe 3 : Lettre destinée aux patients	131
	Annexe 4. Tableaux des résultats	132
BIBLIOGRAPHIE		137

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Prévalence de la SEP par pays en 2013	23
Figure 2. Prévalence de la SEP en France en 2011	24
Figure 3. Prévalence de la SEP en France en fonction de l'énergie solaire	27
Figure 4 : Structure classique d'un neurone	31
Figure 5 : Astrocyte en contact avec un neurone et un vaisseau sanguin	32
Figure 6. La myélinisation des axones centraux par l'oligodendrocyte	33
Figure 7. Propagation de l'influx nerveux transportant l'information le long d'un neurone myélinisé	34
Figure 8. Schéma de la barrière hémato encéphalique	35
Figure 9. Présentation de l'antigène aux lymphocytes T par les molécules du CMH	38
Figure 10. Schéma des différentes voies d'activation lors d'une réponse immune	40
Figure 11. Différentes étapes d'interactions entre le lymphocyte T sensibilisé et l'endothélium vasculaire conduisant à l'envahissement du tissu cible	42
Figure 12. Physiopathologie de la SEP ou schéma du dysfonctionnement immunitaire dans la SEP	43
Figure 13. Image IRM	46
Figure 14. Recherche des bandes oligoclonales dans le LCR et le sérum	49
Figure 15. Schéma de la forme rémittente de la sclérose en plaques	50
Figure 16. Schéma des formes secondairement progressives de la sclérose en plaques	51
Figure 17. Schéma de la forme progressive primitive de la sclérose en plaques	52
Figure 18. L'interféron bêta : voie de signalisation	62
Figure 19. Proportion des patients sans poussées dans l'étude EVIDENCE	64
Figure 20 : Taux de poussées de SEP dans l'étude ADVANCE	65
Figure 21. Représentation schématique du mécanisme d'action de l'acétate de glatiramère dans la sclérose en plaques	67
Figure 22. Mécanisme d'action du natalizumab	69
Figure 23. Mécanisme d'action de l'alemtuzumab	73
Figure 24. Analogie structurelle du fingolimod et de la sphingosine naturelle	74
Figure 25. Mécanisme d'action du fingolimod	76
Figure 26. Mécanisme d'action du teriflunomide	79
Figure 27. Mécanisme d'action de la fampridine	86
Figure 28. Les différentes associations de sclérose en plaques en France	98
Figure 29. Logo « maison de la SEP »	103

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Les critères révisés de McDonald pour le diagnostic de la SEP	48
Tableau 2. Echelle EDSS	59
Tableau 3. Traitements comparés lors des études réalisées sur les interférons	64
Tableau 4. Traitements comparés lors des études réalisées sur l'acétate de glatiramère	67
Tableau 5. Traitements comparés lors des études réalisées sur le natalizumab	69
Tableau 6. Traitements comparés lors de l'étude réalisée sur la mitoxantrone	72
Tableau 7. Traitements comparés lors des études réalisées sur l'alemtuzumab	73
Tableau 8. Traitements comparés lors des études réalisées sur le fingolimod	77
Tableau 9. Traitements comparés lors des études réalisées sur le teriflunomide	79
Tableau 10. Traitements comparés lors des études réalisées sur le dimethyl fumarate	81
Tableau 11. Traitements comparés lors des études réalisées sur la fampridine	87
Tableau 12. Traitements comparés lors des études réalisées sur le 2,7 mg THC + 2,5 mg CBD	89
Tableau 13. Exemples de souches utilisées en fonction des symptômes	95
Tableau 14. Exemples de plantes utilisées en fonction des plaintes exprimées par le patient	95
Tableau 15. Exemple d'huiles essentielles pouvant être utilisées pour soulager certains troubles de la SEP	96
Tableau 16. Liste des réseaux existants en France	102
Tableau 17. Nombre de questionnaires obtenu en fonction du lieu de diffusion	107
Tableau 18. Tableau récapitulatif du nombre de réponse(s) obtenue(s) par régions de France avec le taux de participation équivalent	108

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1. Tranches d'âge de la population étudiée	109
Graphique 2. Stades de SEP des patients	109
Graphique 3. Signification du terme « SEP »	110
Graphique 4. Craintes exprimées à l'annonce du diagnostic.....	111
Graphique 5. Traitement de fond	112
Graphique 6. Symptômes associés à la SEP	113
Graphique 7. Traitements symptomatiques	114
Graphique 8. Difficultés quotidiennes	115
Graphique 9. Médecines alternatives utilisées	116
Graphique 10. Orientation vers médecines alternatives.....	117
Graphique 11. Structures d'affiliation.....	118
Graphique 12. Répartition des membres en fonction des associations.....	118
Graphique 13. Répartition des membres en fonction des réseaux.....	118
Graphique 14. Moyens d'obtention des informations supplémentaires.....	119
Graphique 15. Dialogue avec le pharmacien	120
Graphique 16. Information(s) reçue(s) lors de la délivrance du traitement.....	120
Graphique 17. Implication du pharmacien dans la SEP.....	121
Graphique 18. Le pharmacien : un acteur de santé de la prise en charge de la SEP.....	122
Graphique 19. Attentes des patients.....	122

LISTE DES ABREVIATIONS

2'-5'-OAS : 2'-5'-oligoadénylate synthétase
4-AP : 4-aminopyridine (Fampridine)
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AFPM : Association à la Formation continue des Pharmaciens de Midi-Pyrénées
AFSEP : Association Française des Sclérosés en Plaques
AG : Acétate de Glatiramère
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
APF-Sclérose en plaques : Association des Paralysés de France – Sclérose en plaques
ARSEP : Fondation pour l'Aide à la Recherche sur la Sclérose En Plaques
ATP : Adénosine triphosphate
BCG : Bacille de Calmette et Guérin
BCR : B Cell Receptor
BDNF : Brain Deriver Neurotrophic Factor
BHE : Barrière Hémato Encéphalique
C.H.U : Centre Hospitalier Universitaire
CB : Récepteur cannabinoïde
CBD : Cannabidiol
CD : Cluster de Différenciation
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène
CPO : Cellules Précurseurs d'Oligodendrocytes
DHODH : Dihydro-orotate deshydrogénase
DM : Dispositifs médicaux
DMF : Dimethyl Fumarate
DPC : Développement Professionnel Continu
EAE : Encéphalopathie Auto immune Expérimentale
EBV : Epstein Barr Virus
EDSS : Expanded Disability Status Scale
EMA : European Medecine Agency
FAM : Foyer d'Accueil Médicalisé
FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery
Foxp3 : Forkhead box Protein 3
GATA-3 : GATA binding protein 3
HAS : Haute Autorité de Santé
HLA : Human Leucocyte Antigen
HPST : Hôpital, Patients, Santé, Territoire
ICAM-1 : InterCellular Adhesion Molecule-1
IFN : Interféron
IFN- α : Interféron- α
IFN- β : Interféron- β
IFN- γ : Interféron- γ
IFNAR : Interféron α/β receptor

IRF9 : Interféron Regulatory Factor 9
ISGF3 : Interféron-stimulated gene factor 3
IgG : Immunoglobuline G
IL : Interleukine
IM : Intra musculaire
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IV : Intraveineuse
JAK : Janus Kinase
JC : John Cunningham
L_B : Lymphocyte B
LCR : Liquide Céphalo Rachidien
LEMP : Leucoencéphalite Multifocale Progressive
LFA-1 : Lymphocyte Function-Associated Antigen-1
LFSEP : Ligue Française contre la Sclérose en Plaques
L_T : Lymphocyte T
LTh : Lymphocyte T helper
LTh1 : Lymphocyte T helper 1
LTh2 : Lymphocyte T helper 2
LTh17 : Lymphocyte T helper 17
LTreg : Lymphocyte T régulateur
MAS : Maison d'Accueil Spécialisé
MBP : Myelin Basic Protein
MEC : Matrice Extra Cellulaire
MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées
MOG : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
MMP : Métalloprotéinases Matricielles
MxA : Human myxovirus resistance protein A
NF-κB : Facteur nucléaire κB
NFS : Numération Formule Sanguine
NRF2 : Erythroid-derived 2-like 2
PLP : ProteoLipid Protein
PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance
RCP : Résumé Caractéristique du Produit
RORγt : Retinoid-related Orphan Receptor gamma
S1P : Sphingosine phosphate
SC : Sous cutanée
SCI : Syndrome Cliniquement Isolé
SEP : Sclérose En Plaques
SEP-RR : Sclérose En Plaques – Récurrente Rémittente
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Système Nerveux Périphérique
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation
STAT : Signal Transducers and activators of transcription
TCR : T Cell Receptor
TGF-β : Transforming Growth Factor bêta
THC : Tétrahydrocannabinol
TIMP : Inhibiteurs Tissulaires de Métalloprotéinases

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α

TYK : Tyrosine Kinase

UNISEP : Union pour la lutte contre la sclérose en plaques

VLA-4 : Very Late Antigen-4

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule-1

VJC : Virus John Cunningham

INTRODUCTION

La sclérose en plaques est une pathologie démyélinisante du système nerveux central qui représente la première cause de handicap sévère non traumatique du sujet jeune. C'est l'apparition à plus ou moins long terme d'une invalidité qui fait la gravité de cette affection chronique. La sclérose en plaques se caractérise par une grande diversité de symptômes qui impactent sur la vie quotidienne des patients.

La qualité de la relation patient/professionnel de santé est essentielle pour permettre aux personnes atteintes par cette maladie de vivre le mieux possible. Mais quelle est la place du pharmacien au sein de cette prise en charge ?

L'objectif de cette thèse est de faire un point sur la perception qu'a le patient atteint de sclérose en plaques en ce qui concerne l'encadrement pharmaceutique dont il dispose. Pour le savoir une étude a été réalisée auprès de patients atteints de sclérose en plaques.

La première partie de cette thèse sera consacrée à la présentation de la pathologie, des mécanismes immunitaires participant à son développement, et des symptômes cliniques qu'elle engendre. Les éléments de diagnostic et les différents traitements disponibles pour ralentir l'évolution de la maladie seront également abordés ainsi que les structures d'aide destinées aux patients et à leur entourage.

La deuxième partie abordera les résultats de l'étude afin d'évaluer l'encadrement pharmaceutique dont les patients peuvent bénéficier en ville ; et déterminera leurs attentes dans le but d'améliorer le rôle du pharmacien dans cette prise en charge.

PREMIÈRE PARTIE

La Sclérose En Plaques

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

A. Généralités

Dans la plupart des cas, la sclérose en plaques (SEP) apparaît entre 20 et 40 ans (7 cas sur 10). L'âge moyen du diagnostic est de 30 ans. La maladie débute rarement avant 16 ans (14 % des enfants ont un début avant six ans et 30 % avant dix ans) [1] ou au-delà de 40 ans.

La sclérose en plaques survient plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes avec un sexe ratio avoisinant un taux de 3 femmes pour 1 homme [2].

B. Répartition géographique

En 2008, 2.1 millions de patients étaient atteints de sclérose en plaque dans le monde. En 2013, ce sont 2.3 millions de patients qui sont concernés par cette pathologie ; soit une apparition de 200 000 nouveaux cas sur une période de 5 ans correspondant à une hausse de + 10 % de personnes vivant avec la SEP. [3]

Au niveau géographique la distribution n'est pas homogène : il subsiste des différences au niveau mondial. La SEP est une maladie commune en Europe du Nord, en Amérique du Nord, en Australie alors qu'elle est rare en Orient, dans les pays arabes, en Afrique, en Amérique du Sud ou en Inde.

Une différence de prévalence est également observée au sein d'un même pays ou d'un même continent. Ces variations de prévalence de la SEP seraient liées aux latitudes du globe terrestre : les régions plus proches de l'équateur (zones à climat tropical) ont une prévalence inférieure à celles des régions éloignées de l'équateur (zones à climat tempéré). Cette disparité dessine un gradient « Nord/Sud » de la sclérose en plaques. Par exemple en Amérique du Sud, le taux de prévalence de sclérose en plaques en Argentine (18.000/100.000) est six fois plus élevé qu'en Equateur (3.2/100 000) [3].

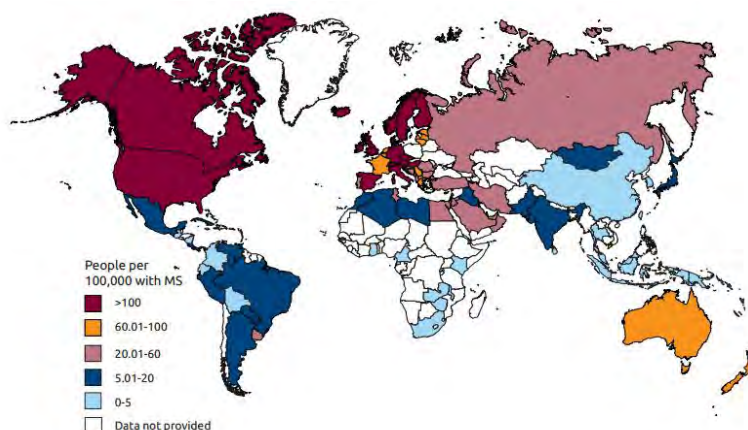


Figure 1. Prévalence de la SEP par pays en 2013 [3]

On distingue ainsi différentes zones de prévalence [4] :

- Zones de haute prévalence ($> 30/100.000$) : nord de l'Europe, nord des Etats-Unis, le Canada et l'Australie.
- Zones de moyenne prévalence (5 à $30/100.000$) : sud de l'Europe et sud des Etats-Unis.
- Zones de faible prévalence ($<5/100.000$) : sud des Etats-Unis et Asie.

1. Au niveau européen

En Europe la SEP touche environ 500.000 personnes.

La notion de gradient de prévalence « nord/sud » a longtemps été respecté dans les pays européens avec, encore en 2008, un nombre de cas de SEP plus élevé dans les pays du nord tels que les pays scandinaves (en moyenne 150 patients pour 100.000 habitants) et moins haut en Grèce (70 patients pour 100.000 habitants). Mais selon de récentes observations, cela semble de plus en plus controversé. En effet, une augmentation de l'incidence et de la prévalence de la SEP dans les pays du sud de l'Europe sont observées ce qui tend à nuancer ce concept de gradient [4].

2. Au niveau national

La France se situe dans une zone de moyenne prévalence de la SEP avec un taux d'environ 80 000 personnes atteintes.

L'incidence serait de 2000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, soit près d'un nouveau cas diagnostiqué toutes les 4 heures.

L'existence de gradient nord/sud de prévalence de la SEP en France a été étudiée et confirmée par une étude scientifique. Le nombre de patients atteints est plus élevé dans le nord et dans l'est que dans le centre, l'ouest, ou le sud de la France. [5]

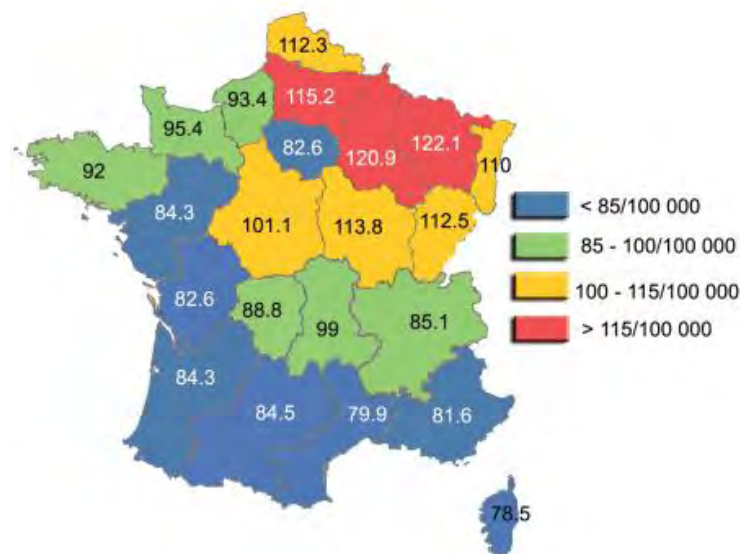


Figure 2. Prévalence de la SEP en France en 2011 [6]

Cette hétérogénéité inter-régionale conduit à s'interroger sur le rôle respectif de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux dans l'étiologie de la SEP.

C. Facteurs de prédisposition

La sclérose en plaques n'est pas causée par un élément étiologique individualisé. Certains facteurs peuvent conduire à l'expression de la pathologie. De nombreuses études démontrent que la génétique et l'environnement jouent un rôle dans l'apparition de la SEP.

1. Facteurs génétiques

La SEP n'est pas une maladie héréditaire au sens strict du terme ; elle n'obéit pas aux lois de la transmission génétique établies par Mendel. En effet, dans le cas d'une maladie génétique, on observe chez les jumeaux monozygotes (répertoires génétiques identiques) un taux de concordance - probabilité pour un membre donné d'une famille de déclarer une maladie alors qu'un autre membre de sa famille a déjà cette maladie - égal à 100 %.

En ce qui concerne la SEP ce taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 30 %. Cela signifie que si l'un des jumeaux est atteint de SEP, le second jumeau a un risque de 30 % de développer un jour la même pathologie [7]. Chez les jumeaux dizygotes ce taux varie de 2 à 6 %.

Au sein d'une fratrie, si l'un des enfants est atteint, le risque que le(s) frère(s)/sœur(s) développe(nt) la sclérose en plaques est 2 à 3 fois plus élevé que dans la population générale. Dans 5 % à 10 % des cas, plusieurs membres d'une même famille sont atteints.

Il n'existe donc pas un gène unique responsable de la transmission de la pathologie. Il est actuellement admis que la SEP répondrait à une hérédité « polygénique » conférant une prédisposition génétique particulière à développer la maladie.

Dans les populations caucasiennes d'Europe, cette prédisposition génétique serait liée à l'haplotype HLA DR2 appartenant au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) – grand locus génétique du chromosome 6 humain qui comprend des gènes hautement polymorphes codant les molécules liant les peptides . Cet haplotype est retrouvé à 60 % chez les patients atteints de SEP mais aussi, à un taux plus faible, chez des porteurs sains qui ne développeront jamais la maladie [8]. La présence de HLA DR2 confère au patient porteur un risque quasi quatre fois plus important de développer la SEP au cours de sa vie.

Une récente étude réalisée par une équipe internationale de scientifiques a mis en évidence l'implication de nouveaux variants génétiques de prédisposition à la SEP. La majorité de ces gènes ont un rôle essentiel dans le fonctionnement du système immunitaire en particulier dans la fonction des lymphocytes T – cellules de défense de notre organisme – et dans l'activation d'interleukines (IL-2 et IL-7) qui sont des médiateurs des cellules

immunitaires. Un peu plus de 30 % de ces nouveaux gènes identifiés étaient déjà impliqués dans d'autres pathologies auto-immunes comme la maladie de Crohn et le diabète de type 1. Ces différentes pathologies auraient donc un mécanisme immunitaire commun [9].

2. Fondements environnementaux

a. Facteur ethnique

La SEP est présente au sein des différents peuples dont les Afro-Américains, les Asiatiques, les Hispaniques, mais est plus fréquemment retrouvée dans les populations caucasiennes notamment du nord de l'Europe. Cependant certaines ethnies comme les Inuits, les Aborigènes et les Maoris n'ont pas de cas documentés et ce indépendamment de leur lieu de vie. [10].

b. Migration

Le risque de développer la SEP serait lié à la zone géographique dans laquelle sont passées les quinze premières années de vie. La migration d'une zone géographique à une autre semble impliquée dans le développement de la SEP. Des études ont montré que les enfants de moins de 15 ans vivant dans une zone à faible risque et qui migrent vers une zone à haut risque, acquièrent le niveau de risque du nouveau pays. Par contre, si la migration a lieu après la puberté, la personne conserve un risque de survenue de la maladie égal à celui de son pays d'origine [11].

c. Virus

L'implication de certains virus dans l'apparition de la SEP est soupçonnée depuis de longues années. Cette hypothèse existe car des événements démyélinisants ont été mis en évidence chez des animaux de laboratoire porteurs d'infection virale. [12]

L'infection par le virus d'Epstein-Baar (EBV) a été associée à un risque accru de SEP. Selon les résultats d'une étude publiée en 2003, un important titre sérique d'anticorps dirigés contre EBV favoriserait l'apparition de la SEP. [13]. Une méta-analyse conclut que les personnes ayant contracté la mononucléose ont un risque deux fois plus important de développer la SEP que les sujets non infectés par l'EBV. [12]

Malgré ces différents résultats, les données actuelles ne permettent pas d'affirmer que la SEP soit une conséquence directe d'une infection par l'EBV.

d. Ensoleillement et vitamine D

La prévalence de la SEP n'est pas uniforme au sein du territoire terrestre. Comme détaillé précédemment, les régions les plus éloignées de l'équateur ont une prévalence supérieure aux régions à climat tropical. Cette répartition a été corrélée au niveau d'ensoleillement des différentes régions de la planète.

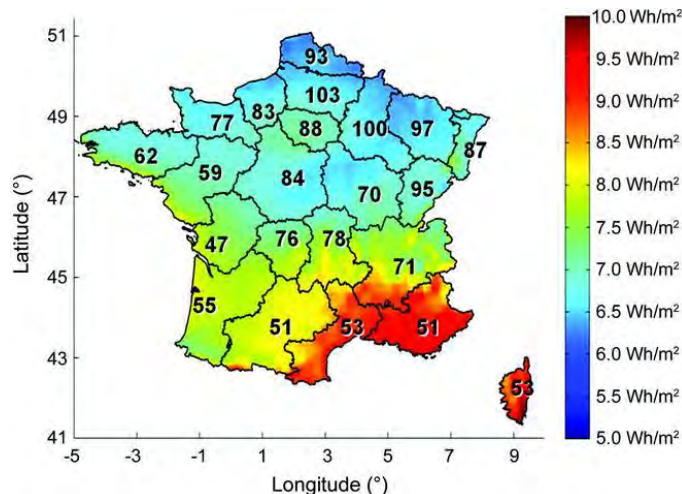


Figure 3. Prévalence de la SEP en France (par 100.000 agriculteurs) en fonction de l'énergie solaire [14]

La vitamine D étant synthétisée par l'organisme sous l'effet du rayonnement solaire, cette disparité géographique pourrait être expliquée par un taux moindre de vitamine D chez les patients vivant dans les zones du globe où le temps d'ensoleillement est faible.

En plus de son rôle majeur dans la régulation du métabolisme phospho-calcique et de l'homéostasie calcique, la vitamine D est aussi un puissant immunomodulateur. Les cellules de l'immunité - lymphocytes, macrophages et cellules dendritiques - expriment le récepteur à la vitamine D. L'action de la vitamine D sur son récepteur favorise une réponse immunitaire anti inflammatoire au détriment d'une réponse pro-inflammatoire [15]. Ainsi les personnes ayant vécu sous 35° de latitude pendant les dix premières années de leur vie ont un risque diminué de moitié de développer la SEP. [16]

Parmi les derniers gènes de susceptibilité découverts récemment, deux sont impliqués dans le métabolisme de la vitamine D [17] ce qui suggère un rôle certain de cette vitamine dans l'apparition de la SEP.

L'effet d'une supplémentation en vitamine D chez des patients atteints de SEP semble être alors une nouvelle approche thérapeutique probable mais qui relève encore du domaine de la recherche afin d'apporter des preuves certaines.

e. Vaccinations

Des cas de scléroses en plaques ont été recensés chez des patients après l'injection de certains vaccins. Les discussions les plus importantes concernent la vaccination contre le virus de l'hépatite B et celle contre le papillomavirus 6, 11, 16, 18 (vaccin Gardasil®) ou 16, 18 (vaccin Cervarix®).

La vaccination contre l'hépatite B, fortement recommandée dans les années 90, a par la suite été suspectée de provoquer ou de révéler la sclérose en plaques. Les différentes études menées jusqu'à aujourd'hui n'ont toujours pas démontré un lien de causalité certain entre le vaccin et la survenue de la pathologie. [18]

Cependant toute stimulation du système immunitaire est susceptible d'entraîner une nouvelle poussée, c'est pourquoi chez les patients atteints de SEP et non immunisés contre l'hépatite B, le bénéfice de la vaccination devra être discuté en fonction du risque d'exposition au virus et du risque encouru.

Plus récemment, le rôle du vaccin contre le papillomavirus dans l'apparition d'évènements neurologiques - dont la SEP - est sujet à controverse. Plusieurs jeunes femmes relatent la survenue de symptômes évocateurs peu de temps après la vaccination. Une étude menée en France a démontré que la fréquence de survenue de la maladie était voisine entre un groupe de femmes vaccinées - avec l'un ou l'autre des deux vaccins disponibles - et un groupe de non vaccinées [19]. Une étude portant sur les notifications d'effets indésirables liés à l'injection de Gardasil® entre 2007 - date de commercialisation du vaccin - et 2011 révèle un taux de 0.38 notifications de cas de SEP pour 100 000 doses de vaccin [20].

Les vaccinations contre le tétanos, le BCG, la rougeole, n'ont pas montré d'aggravation de la SEP chez les patients dont la maladie était connue [21]. L'utilisation du vaccin contre la grippe est considérée comme tout à fait sûre chez ces patients.

f. Tabagisme

Les fumeurs ont un risque 1,2 à 1,5 fois plus élevé de développer la SEP que des non-fumeurs. Le tabac joue un rôle dans l'évolution de la maladie en favorisant le passage d'une forme rémittente à une forme progressive de la SEP chez les fumeurs. [22]

Le tabagisme passif augmente le risque de survenue d'évènement démyélinisant de 2.12 chez les enfants de parents fumeurs.

Les substances contenues dans la cigarette ont une action pro inflammatoire et peuvent être à l'origine de lésions tissulaires directes. Ces effets semblent être attribués d'une part à la nicotine qui favoriserait le passage de substances toxiques contenues dans les cigarettes et des lymphocytes à travers la barrière hémato encéphalique ; et d'autre part aux

fortes concentrations de radicaux libres présentes dans la fumée de cigarette. En effet, trois gaz sont principalement impliqués dans les lésions oxydatives du tissu neural : le cyanure d'hydrogène, le monoxyde de carbone, et l'oxyde nitrique. Les neurones et les oligodendrocytes ont une consommation plus importante en oxygène que les astrocytes ou les cellules endothéliales, et sont donc plus vulnérables au stress oxydatif. Une exposition chronique à ces différents composés favorise la dégradation de la myéline [11].

Le sevrage tabagique chez les patients atteints de SEP pourrait donc permettre de retarder la progression de la maladie tout en luttant contre les effets néfastes du tabac sur leur santé en général.

II. PHYSIOPATHOLOGIE

A. Le Système nerveux central

La sclérose en plaques est une maladie auto immune qui s'attaque au système nerveux central (SNC) en associant une composante inflammatoire et une composante neurodégénérative.

Le système nerveux central se compose de l'encéphale – cerveau, cervelet et tronc cérébral - protégé par la boîte crânienne, et de la moelle épinière logée dans la colonne vertébrale. Il est en relation étroite avec le système nerveux périphérique (SNP) qui comprend l'ensemble des nerfs qui innervent le corps. Le SNC a un rôle de réception, d'intégration et d'analyse des informations qui émanent de la périphérie ou du monde extérieur afin de construire une réponse motrice adaptée à chaque situation.

Le tissu nerveux est composé de deux types de cellules : les neurones et les cellules gliales ou gliocytes, de vaisseaux sanguins et d'une matrice extracellulaire.

1. Les neurones

Les neurones représentent l'unité fonctionnelle de base du système nerveux. Ce sont des cellules hautement différenciées qui perçoivent les modifications de l'environnement, transmettent ces informations à d'autres cellules et permettent l'élaboration de réponses adaptées du corps. Les neurones sont constitués de trois parties : un arbre dendritique plus ou moins ramifié, un corps cellulaire et un prolongement unique appelé axone.

Les dendrites constituent la zone réceptrice du neurone. Elles possèdent de nombreux récepteurs qui sont les sites d'actions spécifiques de très nombreux neurotransmetteurs, composés chimiques stockés dans des vésicules et libérés par les neurones. Chaque corps cellulaire contient un noyau et un cytoplasme contenant des organites (mitochondries, réticulum endoplasmique, appareil de golgi). Le noyau contient le matériel génétique nécessaire à la synthèse des protéines neuronales qui se déroule dans le cytoplasme. L'axone du neurone, entouré d'une gaine de myéline, est spécialisé dans la transmission de l'information au niveau du système nerveux. Chaque axone d'un neurone possède une partie terminale – terminaison axonale - qui libère des neuromédiateurs et qui peut entrer en relation avec d'autres neurones [23].

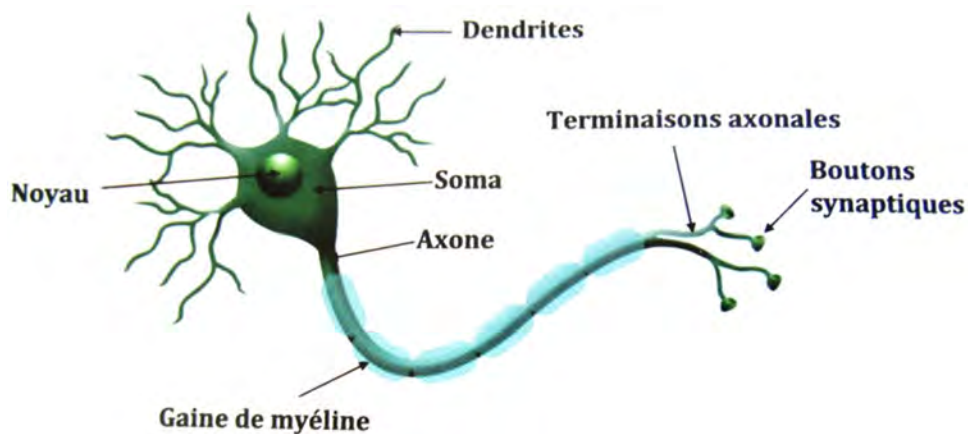


Figure 4 : Structure classique d'un neurone composé d'un corps cellulaire (soma) qui contient le noyau, les dendrites et un axone. L'axone est entouré d'une gaine de myéline. Les terminaisons axonales présentent des boutons synaptiques qui libèrent les neuromédiateurs [24]

La zone de jonction entre deux neurones est nommée synapse. La synapse se compose d'un élément pré synaptique : la terminaison axonale d'un premier neurone, et d'un élément post synaptique : les dendrites d'un second neurone. L'espace entre les deux éléments constitue la fente synaptique et permet la transmission de l'information d'un neurone à un autre par l'intermédiaire de neurotransmetteurs.

Les corps neuronaux et les dendrites forment la substance grise du SNC ; c'est à ce niveau que sont intégrées les différentes informations. La substance blanche est constituée des faisceaux d'axones entourés de gaine de myéline (qui donne la couleur blanche) et de cellules gliales ; c'est un tissu de conduction.

2. Les cellules gliales

Les cellules gliales sont dix fois plus nombreuses que les neurones dans le cerveau humain et forment le tissu glial aussi appelé névroglie. Elles participent aux fonctions de protection, d'isolation et de nutrition des neurones. Il existe différents types de cellules gliales : les astrocytes, les oligodendrocytes et cellules de Schwann, les cellules épendymaires et la microglie [25].

a. Les astrocytes

Les astrocytes sont des cellules volumineuses ayant de nombreux prolongements cytoplasmiques qui leur confèrent une forme étoilée. Ils constituent le type cellulaire le plus abondant du SNC et assurent la cohésion et la solidité du tissu cérébral [26]. De plus, les prolongements cytoplasmiques des cellules astrocytaires sont en relation étroite avec les capillaires sanguins ce qui leur permet d'assurer un apport continu en oxygène et en

nutriments vers les neurones. Les astrocytes contribuent ainsi à la nutrition des neurones et peuvent aussi assurer un stockage de glycogène, source d'énergie considérable pour les cellules hautement différenciées du SNC. Ils ont également la capacité d'intervenir sur la régulation du taux de neurotransmetteurs libres dans la fente synaptique [26].

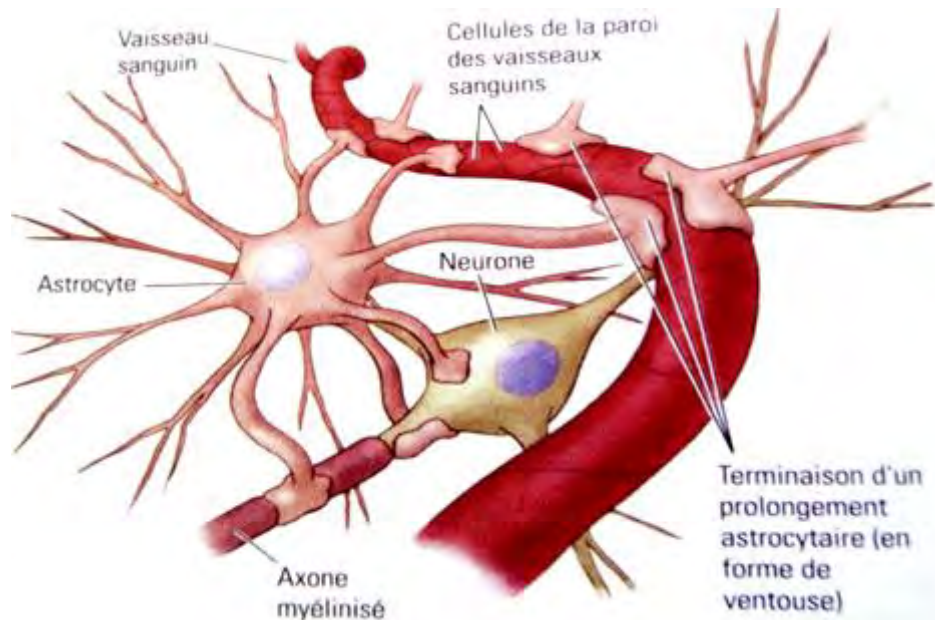


Figure 5 : Astrocyte en contact avec un neurone et un vaisseau sanguin [24]

Lors d'un phénomène inflammatoire les astrocytes sont capables de sécréter des cytokines pro-inflammatoires qui ont pour effet d'augmenter la perméabilité de la barrière hémato encéphalique (BHE) – barrière physique sélective qui régule le passage entre la circulation sanguine et le parenchyme du SNC - avec des conséquences importantes sur l'afflux de cellules immunitaires ou de molécules toxiques au niveau du SNC [27].

Ils peuvent aussi favoriser le passage des lymphocytes T à travers la BHE en sécrétant des chimiokines. Les astrocytes possèdent également une fonction de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) qui leur permet d'activer les cellules T du système immunitaire. Par ces différentes actions, les astrocytes jouent un rôle dans la potentialisation de la SEP en cours.

Cependant d'autres études ont montré que les astrocytes peuvent aussi limiter l'inflammation au niveau du SNC par le biais d'autres voies de signalisation. Les données obtenues *in vitro* suggèrent donc qu'en fonction de l'environnement cellulaire, les astrocytes peuvent exercer une réponse pro-inflammatoire ou anti-inflammatoire et, par conséquent, favoriser ou empêcher la dégradation de la myéline dans la SEP.

En raison de la dichotomie observée dans les effets astrocytaires, la conception de stratégies thérapeutiques ciblant les astrocytes devient un travail difficile. Une meilleure connaissance des propriétés moléculaires et fonctionnelles des astrocytes devrait favoriser la compréhension de leur rôle spécifique dans la physiopathologie de la SEP et conduire au développement de nouvelles approches thérapeutiques [28].

b. Les oligodendrocytes et cellules de Schwann

Les oligodendrocytes jouent un rôle de réseau de soutien pour les neurones du SNC mais assurent surtout l'étape de myélinisation des axones. Au niveau du SNP ce sont les cellules de Schwann qui exercent ce même rôle.

Chaque oligodendrocyte envoie des prolongements cytoplasmiques qui s'entourent autour des axones formant ainsi des couches concentriques de membrane. Un oligodendrocyte contribue à la formation de myéline pour plusieurs axones adjacents, alors qu'une cellule de Schwann ne peut myéliniser qu'un seul axone [25].

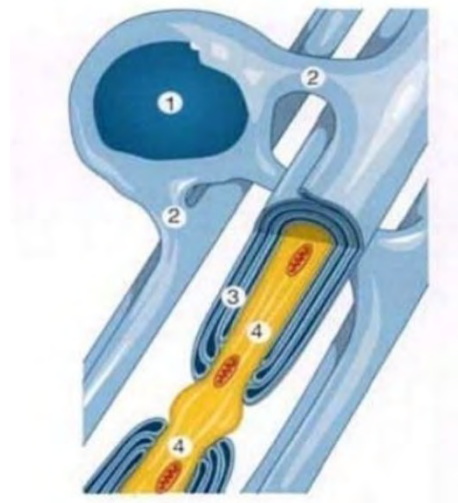


Figure 6. La myélinisation des axones centraux par l'oligodendrocyte [23]

1 : corps cellulaire de l'oligodendrocyte, 2 : expansions cytoplasmiques vers les axones, 3 : myéline, 4 : axone.

b.1. La myéline

Il s'agit d'une substance composée à 70 % de lipides et 30 % de protéines. Sa faible teneur en eau et sa richesse en lipides sont responsables de sa propriété d'isolant électrique qui va protéger les axones. Deux familles de protéines forment les constituants majeurs de la myéline : les protéolipides (dont le PLP, *Proteolipid protein*) et les protéines basiques (MBP, *Myelin Basic Proteins*). D'autres protéines minoritaires (comme MOG, *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein*) complètent cette composition [29].

Par endroit, la gaine de myéline est interrompue sur une petite longueur, formant une zone de non-recouvrement axonal. Cette région particulière constitue un nœud de Ranvier où sont concentrés les canaux ioniques à sodium et potassium de l'axone, permettant le déclenchement des potentiels d'action. La propagation des influx nerveux le long de l'axone s'effectue de manière saltatoire, d'un nœud de Ranvier à un autre. Le rôle fondamental de la myéline est de participer à la rapidité de cette conduction.

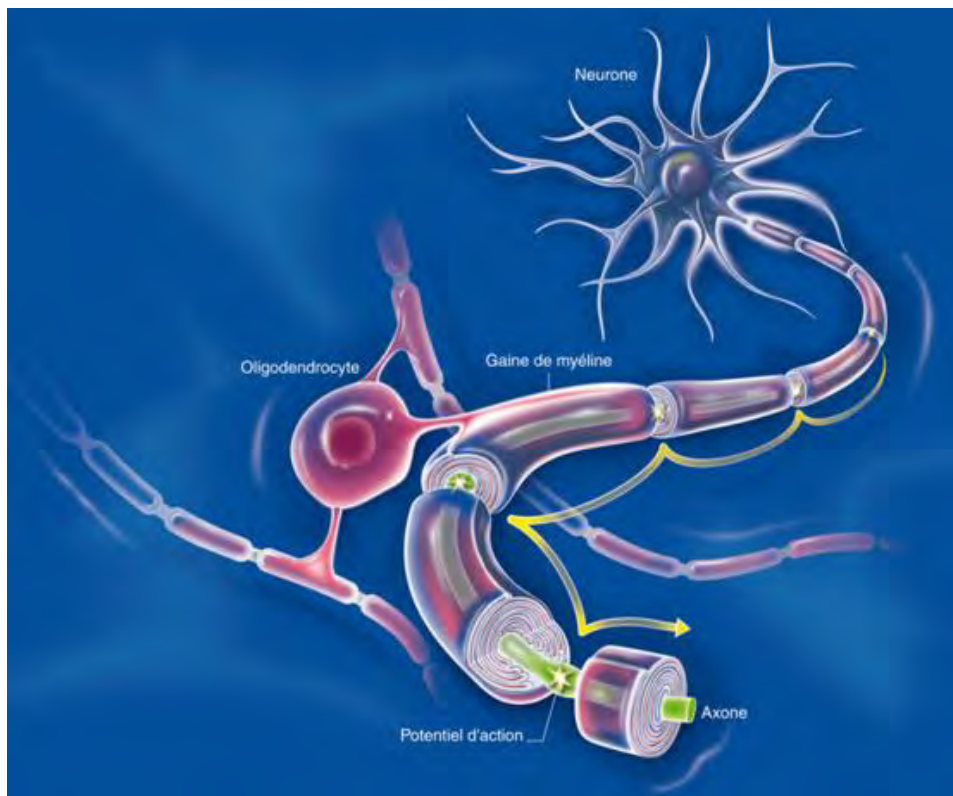


Figure 7. Propagation de l'influx nerveux transportant l'information le long d'un neurone myélinisé [30]

c. Les cellules épendymaires

Elles ont une forme cubique, sont souvent ciliées et forment un épithélium simple qui tapisse les cavités centrales du système nerveux. Ces cellules assurent la sécrétion du liquide céphalo rachidien (LCR) et favorisent sa circulation [26].

d. Les cellules microgliales

Ce sont de petites cellules étoilées ayant peu de prolongements cytoplasmiques. Elles protègent les cellules du SNC contre les agressions infectieuses ou toxiques. Elles peuvent migrer vers les lésions lésées et éliminer les débris des cellules mortes [25].

e. La matrice extra cellulaire

Les différentes cellules du SNC sont intégrées dans un large réseau de macromolécules appelé « matrice extra cellulaire » (MEC) qui lie les cellules entre elles. Elle fournit une charpente structurale et protectrice, et joue un rôle essentiel dans les communications intercellulaires et dans la vie cellulaire. La MEC se compose de quatre catégories de macromolécules : les collagènes, les protéoglycanes, l'élastine et les glycoprotéines de

structure. La présence de protéoglycanes et glycosaminoglycanes lui confèrent une propriété hydrophile permettant la diffusion de substances hydrosolubles [31].

La matrice extra cellulaire constitue un filtre biophysique capable de réguler le passage des nutriments cellulaires et des déchets, des médiateurs et de toutes les autres substances dans l'environnement cellulaire.

f. Les capillaires sanguins et la barrière hémato encéphalique

La barrière hémato encéphalique siège dans toutes les régions du SNC. Elle permet de séparer la circulation sanguine du tissu cérébral. Elle est constituée des cellules endothéliales qui forment la paroi des capillaires sanguins du SNC, et par les pieds des cellules astrocytaires. L'endothélium cérébral est continu : les cellules endothéliales sont unies entre elles par des jonctions serrées leur conférant une propriété physique de très faible perméabilité membranaire [32].

La présence de pores de taille infime - de l'ordre du nanomètre - au niveau de l'endothélium autorise une diffusion passive de l'eau, de l'oxygène, des ions et des petites molécules lipophiles à travers la BHE. Les molécules de masse moléculaire plus importante ou plus hydrophiles sont destinées à utiliser des transporteurs membranaires des cellules endothéliales pour atteindre les cellules du tissu nerveux ; c'est notamment le cas pour le glucose et les acides aminés. D'autres transporteurs membranaires, à l'instar de la P-glycoprotéine, permettent de préserver l'intégrité du SNC en refluant activement les substances potentiellement toxiques vers la circulation sanguine.

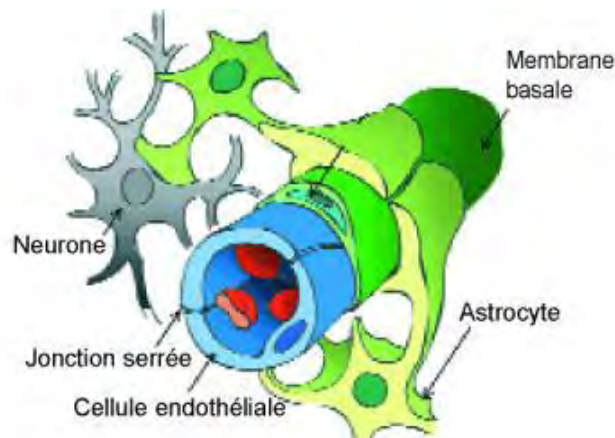


Figure 8 : schéma de la barrière hémato encéphalique [26]

g. Les méninges et le liquide céphalo-rachidien

Le SNC n'est pas en contact direct avec les structures osseuses qui l'entourent. Il est protégé par trois membranes appelées méninges qui sont, de l'extérieur vers l'intérieur, la dure mère, l'arachnoïde et la pie mère.

La dure mère, située directement sous l'os, forme une enveloppe rigide. La pie mère contient de nombreux vaisseaux sanguins qui s'enfoncent dans le cerveau sous-jacent. L'espace qui subsiste entre l'arachnoïde et la pie mère contient du liquide céphalo-rachidien (LCR). Le LCR est produit au niveau des plexus choroïdes, structure particulière des ventricules cérébraux [25]. Il a essentiellement une fonction de protection mécanique du SNC par un effet « amortisseur » des mouvements et des chocs, et il participe aussi à la nutrition du système nerveux. Sa composition est relativement constante et il est de couleur claire. L'analyse du liquide céphalorachidien peut donner des informations diagnostiques car toute variation importante de composition peut être l'indice d'une pathologie.

B. Le système immunitaire

Le terme « immunité » regroupe l'ensemble des réactions permettant l'élimination des substances étrangères à l'organisme. La réponse immunitaire est assurée par diverses cellules (phagocytes et lymphocytes), et par des molécules solubles sécrétées par ces cellules. Deux formes de réponses immunitaires sont à distinguer : la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire acquise.

L'immunité innée représente la première ligne de défense de l'organisme contre les agents pathogènes. Elle se constitue spontanément et rapidement mais est de faible spécificité. Les acteurs de cette réponse immunitaire sont les phagocytes qui capturent les agents infectieux et participent à leur élimination.

A l'inverse, l'immunité acquise se met en place de manière retardée mais est très spécifique à l'élimination d'un pathogène précis. Cette dernière est majoritairement effectuée par des cellules spécialisées appelées lymphocytes qui sont capables de reconnaître spécifiquement des antigènes caractéristiques à chaque élément. Lors d'une infection, l'instauration de l'immunité acquise est dépendante de l'immunité innée ; elle constitue une seconde ligne de défense. La spécificité de l'immunité acquise permet l'élaboration d'une mémoire immunitaire. Ainsi lors d'un contact ultérieur avec un antigène spécifique, le système immunitaire est capable de répondre de manière plus efficace.

Au cours du développement de l'organisme, les cellules de l'immunité sont éduquées pour distinguer les éléments du soi des éléments étrangers. Les cellules auto réactives, c'est-à-dire qui réagissent aux antigènes du soi sont généralement éliminées au niveau des organes lymphoïdes. Malgré la complexité de ces mécanismes de sélection, certains lymphocytes potentiellement auto-réactifs échappent à cette élimination et persistent dans le corps. Dans la sclérose en plaques, il y a une rupture de cette tolérance du soi qui est à l'origine de lésions tissulaires causées au niveau de la gaine de myéline ; il s'agit d'une maladie auto immune.

1. Modèle animal

Afin de mieux connaître les différentes étapes impliquées dans le développement de la SEP, un modèle animal est utilisé. Il s'agit de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) [33] décrite il y a plus de 75 ans.

Chez les espèces mammifères (rongeurs, singes, lapins), l'EAE est induite par l'injection de trois types de peptides dérivés de la myéline comme MBP, PLP, ou MOG dans de l'adjuvant complet de Freund [34]. Cet adjuvant stimule la présentation efficace de l'antigène injecté aux cellules du système immunitaire ce qui favorise la prolifération et la différenciation lymphocytaire [35]. L'apparition des troubles neurologiques se situe entre 9 et 12 jours après l'injection chez les souches sensibles et est induite par des lymphocytes T CD4+ de type Th1, cellules participant à l'activation d'une réponse immune cellulaire. D'autres études ont permis d'établir un lien entre l'EAE et un sous ensemble de lymphocytes T jusqu'alors inconnu : les lymphocytes T helper 17 [36]. Le prélèvement de LT CD4+ sur un animal chez qui une EAE a été induite, provoque après injection chez un animal receveur sain une maladie similaire à celle observée chez le donneur.

Aujourd'hui, ce modèle animal permet d'étudier les mécanismes impliqués dans la SEP, mais est aussi et surtout un support expérimental pour le développement des thérapies actuelles et futures.

2. Processus immuno-pathologique : la démyélinisation

La succession des étapes à l'origine de l'apparition des lésions dans la sclérose en plaques reste encore imprécise mais est de mieux en mieux connue. Le processus de la pathologie résulte d'une migration accrue des lymphocytes auto réactifs vers le SNC.

a. Les lymphocytes

Les lymphocytes sont les cellules immunitaires majoritaires de la réponse immune acquise. Il en existe deux types : les lymphocytes T (L_T) et les lymphocytes B (L_B). Les organes lymphoïdes primaires sont le siège du développement des lymphocytes : la moelle osseuse assure la production des lymphocytes T et B et la maturation des cellules B ; la maturation des L_T a lieu au niveau du thymus. Lors de leur maturation les lymphocytes acquièrent des marqueurs cellulaires propres à chacune de leur lignée.

Chaque catégorie de lymphocytes est ainsi caractérisée par l'expression d'un récepteur spécifique à sa surface : le TCR (*T Cell Receptor*) pour les L_T et le BCR (*B Cell Receptor*) pour les L_B. Les lymphocytes expriment également d'autres protéines membranaires comme des intégrines, des sélectines, des récepteurs de chimiokines ou encore des clusters de différenciation (CD). L'étape de maturation terminée, les L_T rejoignent la circulation sanguine et migrent vers les ganglions et les autres organes lymphoïdes secondaires.

a.1. Les lymphocytes T

i. Activation

Les lymphocytes T myéline-réactifs peuvent être présents chez des individus sains mais à un taux plus faible que chez les individus développant une SEP. L'activation de ces cellules requiert plusieurs étapes.

Les lymphocytes circulants sont qualifiés de « naïfs » tant qu'ils n'ont pas encore eu de contact avec un antigène. Lorsqu'ils reconnaissent, par l'intermédiaire de leur TCR, un antigène spécifique présenté par des molécules du CMH exprimées à la surface de cellules présentatrices d'antigènes (CPA), les L_T peuvent établir des liaisons d'affinité variable. Si l'interaction entre le TCR et l'antigène présenté est de haute affinité, une liaison forte s'établit et constitue via le marqueur CD3 associé au TCR, le premier signal d'activation du lymphocyte. Dans la sclérose en plaques les antigènes de myéline MBP, PLP et MOG sont principalement responsables de cette activation [36].

Des signaux de co-stimulation entre CPA et L_T sont nécessaires pour l'activation complète du lymphocyte : ils sont induits par l'interaction entre le cluster CD28 présent à la surface des lymphocytes et le récepteur B7 présent à la surface des CPA [37].

Il existe deux types de lymphocytes T : les L_T CD4 et les L_T CD8 qui se distinguent par leur marqueur de surface associé au TCR au cours de leur développement. Le CD4 est une protéine membranaire permettant aux lymphocytes de reconnaître des molécules du CMH de classe II, tandis que le CD8 reconnaît des molécules de CMH de classe I. L'expression de l'un ou l'autre de ces corécepteurs influence le devenir du lymphocyte en définissant sa fonction : un L_T CD8 activé aura une fonction cytotoxique alors qu'un L_T CD4 (aussi appelé L_T helper) aura un rôle prédominant dans la régulation de la réponse immune en activant d'autres cellules [38].

Une fois activés, les lymphocytes T vont entrer en phase de multiplication et de différenciation.

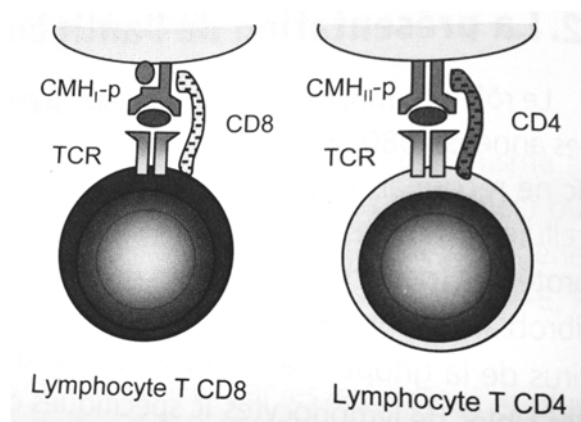


Figure 9. Présentation de l'antigène aux lymphocytes T par les molécules du CMH [39]

CMH I-p = molécule du CMH de classe I et son peptide

CMH II-p = molécule de classe II et son peptide

ii. Différenciation

Lors de l'interaction TCR / antigène-CMH, la CPA va sécréter des cytokines qui vont créer un environnement déterminant le devenir du lymphocyte en activant différents facteurs de transcription. Plusieurs types de cytokines existent dont le TNF- α , les interleukines (IL), les chimiokines et les interférons.

Les L_T CD4⁺ ont une destinée variable en fonction des cytokines auxquelles ils sont exposés. Ils peuvent se différencier en lymphocytes T helper 1 (Th1), L_T helper 2 (Th2) ou encore L_T helper 17 (Th17). Un autre sous-type existe aussi, il s'agit des lymphocytes T régulateurs (L_T reg). L'activation d'une voie inhibe la différenciation des autres.

Le développement des lymphocytes Th1 se fait sous l'influence de l'IL-12 qui active le facteur de transcription T-bet (*T-box expressed in T-cells*). Les LTh1 sécréteront alors de l'interféron γ (IFN γ) et de l'IL-2. Ils sont majoritairement impliqués dans l'élimination d'agents intra cellulaires. L'IFN γ est indispensable à l'activation des cellules immunitaires à savoir les macrophages ou les cellules de la microglie ayant une activité phagocytaire. Ce sous type Th1 est associé à une auto-immunité spécifique d'organe telle que la sclérose en plaques.

En présence d'IL 4, les lymphocytes se différencient en cellules Th2 suite à l'activation du facteur de transcription GATA-3 (*GATA binding protein 3*). Les Th2 sont efficaces dans l'élimination des parasites extra cellulaires menée par une réponse immune humorale.

L'association des cytokines TGF- β (*Transforming Growth Factor bêta*) et l'interleukine-6 (IL-6) oriente la différenciation des lymphocytes vers la voie Th17 alors que la présence du TGF- β seule favorise l'induction de la voie Treg. L'activation de ces deux voies se fait respectivement via l'activation des facteurs de transcription ROR γ t (*Retinoid-related Orphan Receptor gamma*) pour la voie Th17 et du Foxp3 (*Forkhead box Protein 3*) pour les Treg [40]. Les cellules Th17 participent à une forte réaction inflammatoire suite à un processus infectieux tandis que les Treg ont pour rôle de contrôler une réponse inflammatoire trop importante. Chez les patients atteints de SEP, la fonction régulatrice des LTreg est altérée par rapport aux individus sains [41].



Figure 10. Schéma des différentes voies d'activation lors d'une réponse immune [40]

a.2. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B sont caractérisés par la présence du BCR à leur surface, qui leur permet de reconnaître spécifiquement un antigène donné. Ils expriment le CD20 depuis un stade précoce de leur différenciation jusqu'au stade plasmocyte. [42] Après activation, les L_B se différencient en plasmocytes capables de produire des anticorps. Des cellules B mémoire persistent ensuite dans l'organisme.

L'analyse du LCR des patients ayant une SEP, montre un taux élevé d'immunoglobulines - et plus particulièrement d'immunoglobulines G (IgG) -, signe d'une production intrathécale. Des analyses histopathologiques révèlent aussi la présence d'anticorps au niveau des plaques de démyélinisation [43].

Ces anticorps peuvent cibler les protéines de la gaine de myéline telles que MBP, PLP, ou MOG, et participer au phénomène de démyélinisation par différents mécanismes. Par exemple, la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps peut conduire, par l'intermédiaire d'une cellule du système immunitaire inné à la lyse du complexe anticorps-antigène. Ce dernier peut aussi être reconnu par des cellules phagocytaires aboutissant à la destruction du complexe formé. Les IgG sont également capables d'activer le système du complément – ensemble de protéines qui participent à la réponse immunitaire – et constitue un mécanisme supplémentaire pouvant conduire à la démyélinisation. En effet, en éliminant les complexes immuns, le complément joue un rôle important dans l'induction de lésions tissulaires [43].

Les lymphocytes B peuvent aussi jouer le rôle de CPA en présentant l'antigène fixé sur le BCR aux lymphocytes T et ainsi influencer positivement leur activité [44].

En condition physiologique, l'activation des cellules lymphocytaires par reconnaissance d'antigène n'engendre pas ou très peu leur migration vers le SNC. Cette entrée est en effet régulée par une faible expression des molécules d'adhérence requises pour leur capture à partir du sang circulant. Dans la SEP, la présence de cellules myéline-réactives est associée à une augmentation de l'expression de ces molécules d'adhérence qui favorise l'interaction avec les lymphocytes.

b. Passage de la barrière hémato-encéphalique :

Le TNF- α , produit essentiellement par les macrophages, a un rôle prépondérant dans la mise en place de l'inflammation. Il induit la production de molécules d'adhérence au niveau de l'endothélium vasculaire et de chimiokines indispensables à la présence des leucocytes sur le site inflammatoire [45].

La paroi endothéliale exprime des molécules d'adhérences appelées sélectines qui peuvent interagir avec des ligands présents sur les leucocytes. Ces derniers se mettent alors à décélérer le long de l'endothélium. A ce moment ils sont capables de recevoir les signaux des chimiokines émanant de la paroi vasculaire.

Les chimiokines sont impliquées dans le chimiotactisme, l'activation et la migration des cellules. Les différentes populations de leucocytes expriment sélectivement des récepteurs aux chimiokines. Ainsi elles peuvent sélectionner le type de cellules qui doit pénétrer dans l'endothélium. Physiologiquement, ces interactions sont faibles, mais l'activation cellulaire par les chimiokines augmente l'affinité des intégrines leucocytaires renforçant les adhésions cellulaires, qui précèdent la migration proprement dite à travers l'endothélium.

Dans la SEP, le rôle particulier d'une molécule d'adhérence appelée intégrine $\alpha 4 \beta 1$ (VLA-4) exprimée à la surface des cellules lymphocytaires activées a été mis en évidence. Cette intégrine interagit avec une molécule d'adhésion cellulaire capillaire (VCAM-1) favorisant l'extravasation des leucocytes vers le SNC [46].

L'interaction lymphocytes / endothélium via l'intégrine LFA-1 et le ligand ICAM-1 est également indispensable pour l'activation des lymphocytes T ainsi qu'à leur passage à travers la BHE [47]. Par conséquent, le blocage de ICAM-1 / LFA-1 peut inhiber l'activation des lymphocytes T dans les maladies auto-immunes. De nombreux types d'inhibiteurs (par exemple des anticorps ou des peptides) ont été développés pour bloquer cette interaction et certaines de ces molécules pourraient constituer des thérapies futures dans le traitement de la SEP [48].

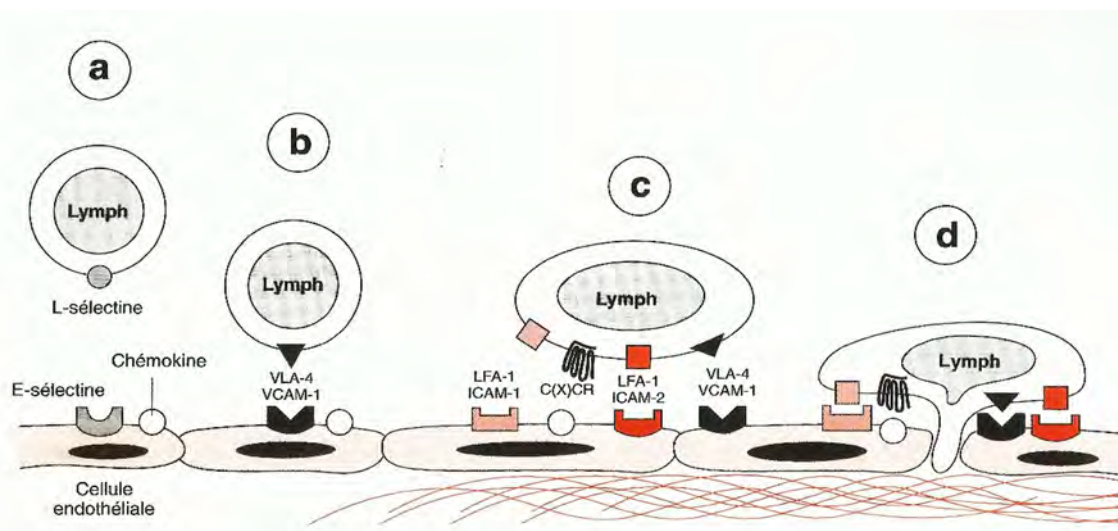


Figure 11. Différentes étapes d'interactions entre le lymphocyte T sensibilisé et l'endothélium vasculaire conduisant à l'envahissement du tissu cible. Le modèle proposé voit ce phénomène se dérouler en quatre étapes successives, dont chacune implique des couples ligand-récepteur différents. a) Etablissement de points de contact entre le lymphocyte et l'endothélium via l'interaction entre L-sélectine et E-sélectine ; b) la transmission au lymphocyte d'un signal, issu de l'endothélium, qui module positivement l'expression des intégrines à sa surface telle que l'intégrine VLA-4 (dont le ligand est VCAM-1 à la surface endothéliale; c) l'apparition d'une puissante force d'adhésion entre les deux types cellulaires via les interactions LFA1/ICAM-1 et VLA-4/VCAM-1 ; d) la migration du lymphocyte dans le tissu via les jonctions entre les cellules endothéliales [49].

La sécrétion d'interleukines 17 et 22 par les lymphocytes TH17 augmente aussi la perméabilité de la BHE par la rupture des jonctions serrées de l'endothélium. [41]

De plus, la perméabilité de la BHE peut être altérée par l'effet des métalloprotéinases matricielles (MMPs), enzymes protéolytiques qui participent au remodelage tissulaire [50]. Les MMPs sont exprimées par les monocytes, les macrophages, et les cellules endothéliales. Elles sont aussi retrouvées à la surface de cellules du SNC comme les neurones, les astrocytes, les oligodendrocytes, et les cellules de la microglie [51].

Physiologiquement l'activité des MMPs est régulée par des inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases (TIMPS) [52]. Le déséquilibre entre l'activité des MMPs et l'activité des TIMPS est impliqué dans le développement de la SEP par un processus de dégradation des protéines de collagène de la lame basale et des points d'ancrage des pieds astrocytaires [41]. Ce mécanisme perturbe l'intégrité de la BHE et favorise la progression des cellules immunitaires vers le SNC.

Des études analysant le sérum, le LCR et les tissus du cerveau de patients atteints de SEP ont révélées une augmentation anormale de l'activité de certaines MMPs, plus particulièrement de MMP-2, MMP-7 et MMP-9. [52]

Les métalloprotéinases peuvent aussi intervenir au niveau de la gaine de myéline en participant à sa dégradation.

Plus récemment, l'implication des espèces réactives de l'oxygène dans la pathogénèse de la SEP est le sujet de nombreuses études. Il s'agit de petites molécules très réactives par la présence d'électrons non appariés. Au cours d'une réaction inflammatoire la production de radicaux libres peut augmenter et dépasser les capacités antioxydantes physiologiques ; il se produit alors un stress oxydatif. L'activité oxydante modifie la structure des jonctions serrées de la BHE et facilite ainsi l'extravasation des leucocytes [53]. Les leucocytes infiltrés dans le SNC produisent à leur tour des éléments oxydants qui vont favoriser la destruction de la myéline. [54]

Par leur forte teneur intracellulaire en fer et leur faible concentration en anti oxydants naturels (enzymes, glutathion, ...), les oligodendrocytes constituent aussi des cibles privilégiées des radicaux libres [53].

Ainsi, ces différents acteurs jouent un rôle dans le passage des cellules immunitaires vers le SNC, à l'origine de la perte neuronale caractéristique de la SEP via la dégradation de la myéline. Cependant un rétablissement de l'axone peut être observé après un phénomène de remyélinisation.

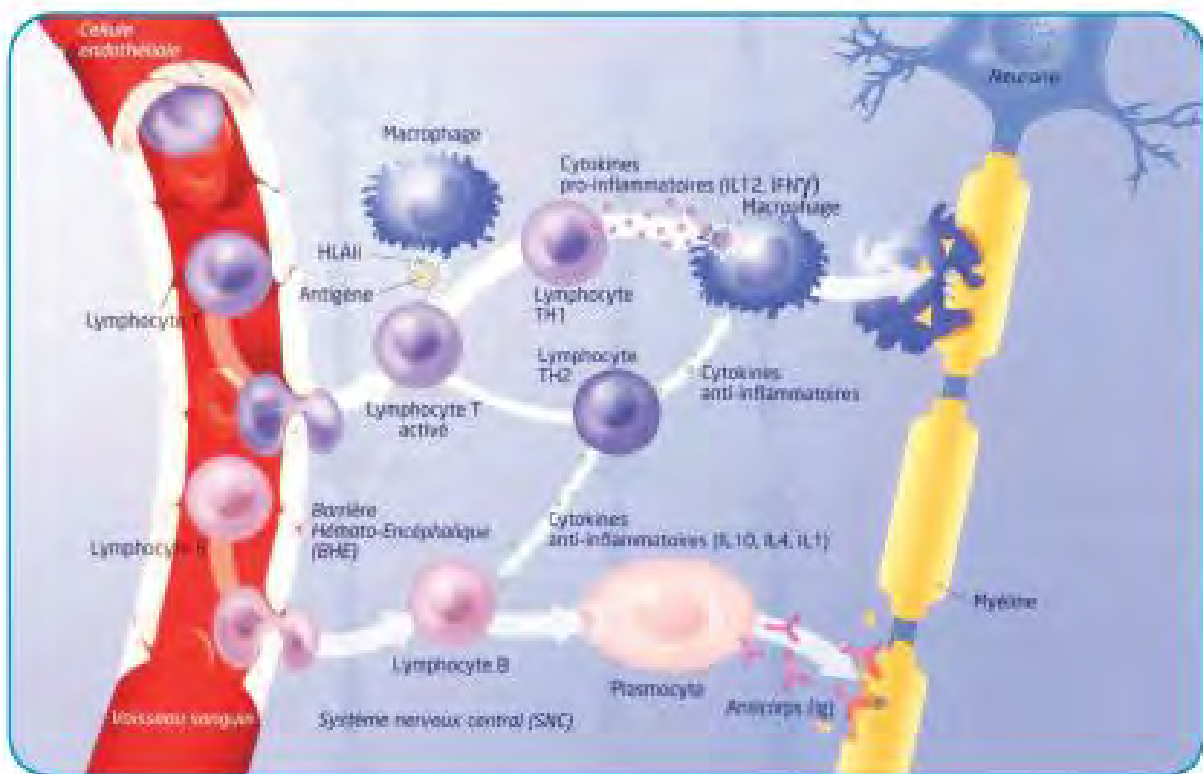


Figure 12. Schéma du dysfonctionnement immunitaire dans la SEP [55]

c. La remyélinisation

La remyélinisation des axones est associée à une récupération de la conduction nerveuse [56] même si la gaine de myéline est reconstituée en couche plus mince et plus courte. Cette étape est réalisée par des « cellules précurseurs d'oligodendrocytes » (CPO), qui résident à l'état de repos dans le SNC [57].

Les CPO sont activées en réponse à la démyélinisation. Elles vont alors se multiplier et migrer au niveau des zones lésées [58]. Les dommages créés au niveau de la BHE améliorent l'activation de ces cellules. Les astrocytes et les cellules de la microglie appuient le phénomène de prolifération des CPO en sécrétant divers facteurs de croissance [57]. Les CPO vont alors se différencier en oligodendrocytes et reconstituer la gaine de myéline.

Cependant, ce mécanisme a ses limites : il semblerait que les débris de myéline présents après la démyélinisation aient une action inhibitrice sur le développement des oligodendrocytes. L'élimination de ces débris par les macrophages serait une étape clé pour une remyélinisation efficace [58].

De plus, l'implication de molécules protéiques appelées sémaphorines dans le recrutement des CPO est décrite. La sémaphorine 3F facilite le recrutement des précurseurs tandis que la sémaphorine 3A inhibe leur différenciation. Dans la sclérose en plaques l'équilibre régulateur est rompu et l'activité dominante de la sémaphorine 3A régule négativement l'entrée des cellules réparatrices dans les sites de démyélinisation. [58]

Enfin, l'efficacité de la remyélinisation diminue avec le temps. En effet, à un certain stade, les CPO ne sont plus capables de se différencier en oligodendrocytes myélinisants [58]. Il y a donc un épuisement des mécanismes de réparation qui conduit à une perte axonale définitive.

III. LE DIAGNOSTIC

En termes de diagnostic il n'existe pas un marqueur clinique ou biologique spécifique de la sclérose en plaque et susceptible d'affirmer la présence de la pathologie chez un patient. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments permettant de suspecter la maladie. Il s'agit essentiellement d'une dissémination dans le temps et dans l'espace des lésions du SNC, de la survenue de signes neurologiques compatibles avec un phénomène inflammatoire chez un sujet jeune et de l'absence d'autres maladies évolutives [59].

Plusieurs examens peuvent être nécessaires pour confirmer le diagnostic : un examen clinique du patient, une imagerie par résonance magnétique (IRM) et d'autres examens complémentaires tels qu'une analyse du LCR ou la recherche de potentiels évoqués.

A. La dissémination spatio-temporelle

Le principe de la dissémination spatio-temporelle est un élément clé du diagnostic de la sclérose en plaques.

La dissémination spatiale caractérise le fait que la maladie affecte différentes zones du SNC. La dissémination temporelle démontre qu'il existe une succession d'évènements neurologiques au fil des ans [59].

L'examen clinique, les différents symptômes évoqués par le patient à des moments distincts, et l'IRM permettent de mettre en évidence cette dissémination dans l'espace et dans le temps.

B. L'examen clinique

L'examen clinique du patient et l'interrogatoire permettent de rechercher un symptôme ou un ensemble de symptômes évocateurs de la sclérose en plaques, comme une baisse de l'acuité visuelle par exemple. Dans la plupart des cas, le premier évènement clinique est mono symptomatique [60].

L'examen neurologique peut permettre la mise en évidence d'atteintes de structures anatomiques distinctes par différents tests. Devant un tableau clinique évocateur, des examens supplémentaires peuvent être réalisés.

C. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est l'outil d'imagerie le plus utilisé dans le diagnostic de la sclérose en plaques [61]. Le principe de l'IRM repose sur le fait que les différents tissus de l'organisme émettent des rayonnements différents lorsqu'ils sont soumis à un champ magnétique puissant. Une fois recueillis et transformés en signaux visuels, ces rayonnements permettent la reconstitution d'une image du cerveau.

La réalisation d'une IRM cérébrale et médullaire permet d'obtenir des informations sur la localisation des lésions et de valider le critère « dissémination spatiale » si l'examen clinique ne le permettait pas à lui seul [59].

L'image, obtenue en noir et blanc, est pondérée en fonction d'un contraste T1 ou T2. En T1, les lésions apparaissent en hyposignaux (noirs) alors qu'en T2 elles apparaissent en hypersignaux (blancs). Une injection intraveineuse de produit de contraste, le gadolinium, est possible et permet de localiser les lésions récentes qui se rehaussent en T1 traduisant une rupture de la BHE et par conséquent un foyer inflammatoire actif récent (de moins de trois mois), alors que les lésions plus anciennes restent hypointenses [62]. Cette séquence permet alors de valider le critère de dissémination temporelle. De plus, une autre séquence est réalisable en T2 « FLAIR » (Fluid Attenuated Inversion Recovery) qui permet de supprimer le signal provenant du LCR pour mieux visualiser les lésions.

Ces dernières sont fréquemment observées dans la substance blanche au niveau de la zone péri ventriculaire et sont de formes rondes ou ovales. Elles peuvent aussi confluer et devenir irrégulières [63]. Au niveau médullaire, les lésions touchent le plus souvent l'étage cervical et sont peu étendues [64].

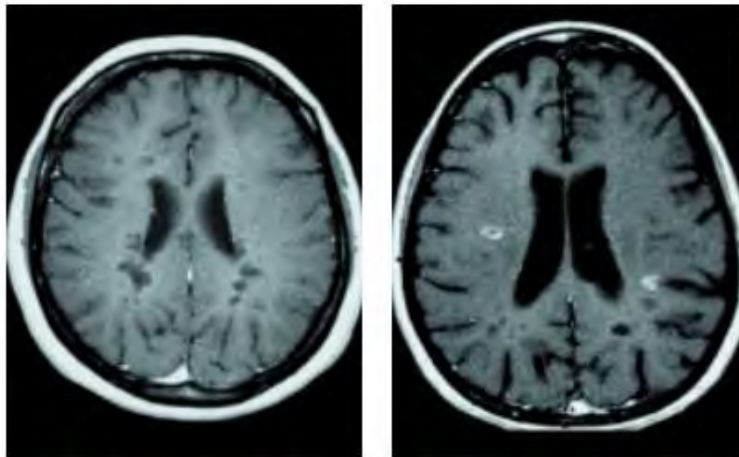


Figure 13. Coupe axiales en séquence pondérée en T1 après injection de gadolinium [63]
Nombreuses zones apparaissant en hyposignal et correspondant à des trous noirs à gauche.
Certaines lésions sont rehaussées par le produit de contraste, alors que d'autres restent en hyposignal à droite.

La réalisation d'IRM peut aussi permettre d'effectuer plusieurs mesures afin de connaître le volume cérébral global, le volume de substance blanche ou le volume de substance grise. Ceci est utilisé pour mettre en évidence une atrophie cérébrale, phénomène précoce et progressif au cours de la SEP. En effet, le taux d'atrophie moyen chez les patients ayant la SEP est d'environ 0,5 % à 1,3 % par an, contre 0,1 % à 0,3 % chez les individus sains [65].

D. Les critères diagnostic de McDonald

Les critères diagnostic de McDonald (tableau 2) établis en 2001, révisés en 2005 puis dernièrement en 2010 permettent d'établir un diagnostic de sclérose en plaques rapide tout en maintenant un haut degré de fiabilité [66]. En effet, ils autorisent le diagnostic de SEP dès la première poussée à condition qu'il y ait une dissémination spatiale et une dissémination temporelle. Ils simplifient ainsi le processus du diagnostic en diminuant le nombre d'IRM nécessaires et permettent de débiter un traitement le plus tôt possible.

Présentation clinique	Données supplémentaires afin de poser le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion ET un antécédent caractéristique de SEP (sémiologie, évolution)	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion	La dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire
1 poussée avec des signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés) - ou si le patient présente une nouvelle poussée
1 poussée avec des signes cliniques objectifs d'une lésion (SCI)	La dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant *si le patient présente une symptomatologie médullaire ou du tronc cérébral, la(les) lésion(s) symptomatiques n'est (ne sont) pas prise(s) en compte dans ce calculle gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés) - ou si le patient présente une nouvelle poussée

Aggravation progressive de symptômes neurologiques évocateurs de SEP (primaire progressive)	Présence d'une aggravation de la maladie sur un an (de manière rétrospective ou dans le cadre d'un suivi) ET deux des trois critères suivants : - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau encéphalique (≥ 1 lésion T2 dans au moins 1 région caractéristique de la SEP (périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle) - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau médullaire (≥ 2 lésions T2 médullaires) - Mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (présence d'une augmentation de l'index IgG et/ou de bandes oligoclonales)
*si le patient présente une symptomatologie médullaire ou du tronc cérébral, la(les) lésion(s) symptomatique(s) n'est (ne sont) pas prise(s) en compte dans ce calcul	

Tableau 1. Les critères révisés de McDonald pour le diagnostic de la SEP [64]

E. L'analyse du liquide céphalo rachidien (LCR)

L'inflammation du système nerveux central peut être mise en évidence par l'analyse du LCR après une ponction lombaire, mais celle-ci n'est pas réalisée systématiquement. Chez les personnes atteintes de sclérose en plaques la composition du LCR peut être modifiée et contenir plus de protéines (25 % des cas) et de cellules (30 % des cas) que la normale [59].

En conditions physiologiques il est possible que des immunoglobulines diffusent du sang vers le LCR mais en quantités infimes. Dans la SEP, les lymphocytes B qui prolifèrent localement au niveau des lésions inflammatoires du SNC, produisent des anticorps qui ne sont pas retrouvés dans le sang [67].

La technique d'immuno électrofocalisation permet de prouver l'existence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines représentatives des IgG sécrétées dans les foyers de SEP en mettant en évidence des bandes oligoclonales dans le LCR [67] dans 70% des cas [59], alors qu'elles sont absentes du sérum. De même s'il existe plus de bandes oligoclonales dans le LCR que dans le sérum, le résultat est positif.

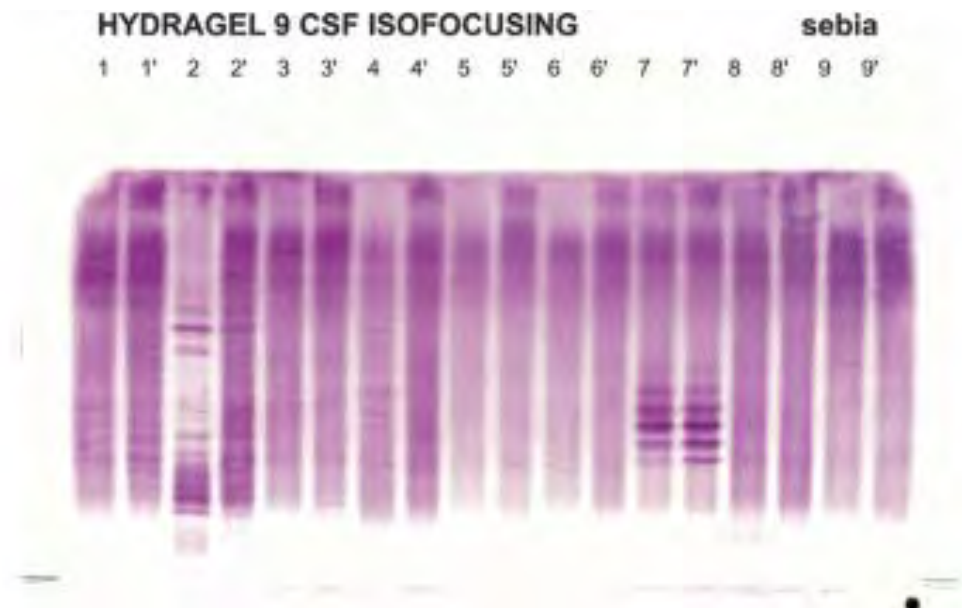


Figure 14. Recherche des bandes oligoclonales dans le LCR et le sérum [67]

Résultats : 1/1' : bandes en miroir dans le LCR et le sérum (négatif). 2/2' : plus de bandes dans le LCR que dans le sérum (positif). 4/4' : bandes dans le LCR, pas dans le sérum (positif). 6/6' : pas de bande (négatif).

Ces résultats peuvent donc apporter une aide au diagnostic de la SEP ; cependant le LCR peut également demeurer normal.

F. Les potentiels évoqués

La réalisation de tests électriques des voies nerveuses aussi appelés « potentiels évoqués » est un élément du diagnostic de la SEP. Il s'agit d'évaluer la vitesse de conduction d'un influx nerveux vers le cerveau après la stimulation d'une voie nerveuse auditive, visuelle, motrice ou sensitive. Pour cela des électrodes sont placées sur le corps du patient au niveau de la zone à stimuler et sur le haut du crâne. Les potentiels évoqués visuels sont les plus étudiés en raison de la fréquence de la névrite optique rétrobulbaire chez les patients atteints de la SEP [68].

L'enregistrement de ces potentiels évoqués permet de mettre en évidence un ralentissement ou une rupture de la transmission de l'influx nerveux vers le SNC, en comparaison avec ceux obtenus chez des personnes saines. Dans la SEP, ces anomalies de transmission sont dues à la dégradation de la gaine de myéline qui entoure les axones des neurones.

IV. LES DIFFERENTES FORMES DE SEP

L'expression clinique de la physiopathologie de la sclérose en plaques se traduit par des poussées qui correspondent aux phases d'inflammation et de démyélinisation et par une progression du handicap due à la dégénérescence neuronale. Du point de vue symptomatique, il existe une grande variabilité individuelle ce qui rend l'évolution du handicap imprévisible et variable selon les formes de sclérose en plaques.

Quatre formes de sclérose en plaques ont été identifiées. Il s'agit de la forme récurrente-rémittente, la forme secondairement progressive avec ou sans poussées et la forme progressive primitive.

A. La forme récurrente-rémittente (RR)

Il s'agit de la forme la plus fréquemment retrouvée chez les patients ayant une SEP. Elle concerne en effet 85 % des formes initiales [69]. Elle se manifeste par des poussées successives bien individualisées avec une rémission complète ou incomplète.

Une poussée se caractérise par l'apparition ou l'aggravation de symptômes neurologiques pendant plus de 24 heures, en l'absence de fièvre ou d'infection [70]. L'intensité et la durée de chaque poussée est aléatoire. En moyenne une poussée dure de quelques heures à quelques jours. Les symptômes observés peuvent être variables en fonction des nerfs touchés ou des zones du SNC atteintes par la démyélinisation ; par exemple une atteinte du nerf optique occasionnera des troubles visuels. Pour qu'une nouvelle poussée soit identifiée en tant que telle, un délai de 30 jours minimum est nécessaire par rapport à la précédente [71].

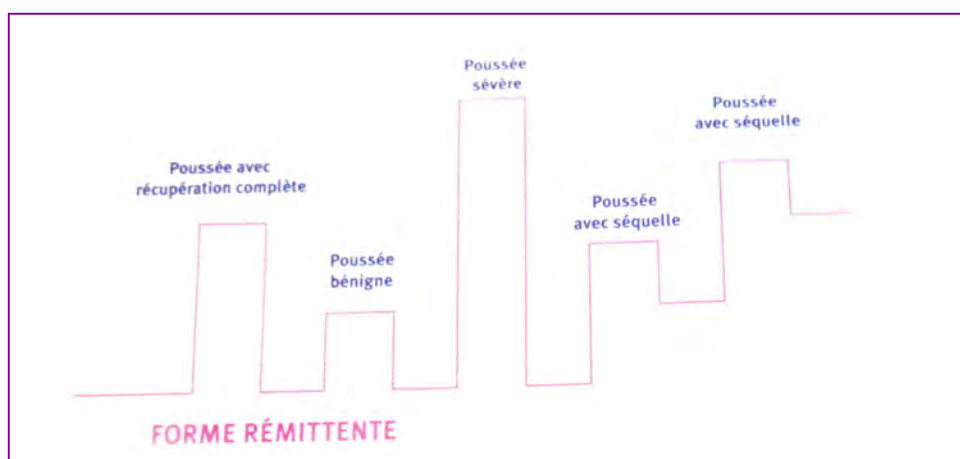


Figure 15 : Schéma de la forme rémittente de la sclérose en plaques [69]

Cette forme de SEP dure environ une quinzaine d'années avant d'évoluer vers une forme secondairement progressive.

B. Les formes secondairement progressives

Ces formes concernent les personnes ayant d'abord présenté une forme de sclérose en plaques récurrente-rémittente. Elles atteignent environ 50 % des patients entre 5 à 20 ans après le début de la forme récurrente rémittente [72]. L'évolution de la maladie est alors progressive et régulière et le niveau de handicap devient de plus en plus important au fil des années.

Deux catégories de formes secondaires progressives existent : la forme où des poussées peuvent persister, et à l'opposé la forme où les poussées ont complètement disparues.

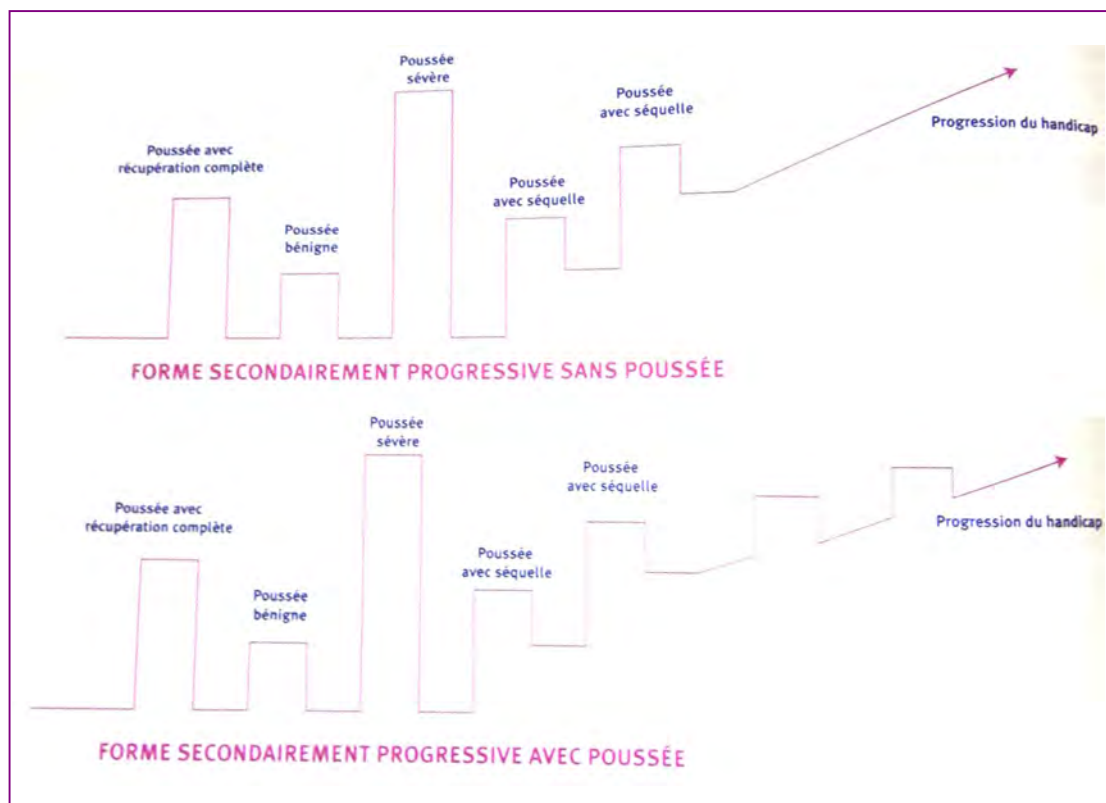


Figure 16 : Schéma des formes secondairement progressives de la sclérose en plaques [69]

C. La forme progressive primitive

Cette dernière forme est plus rare ; elle concerne environ 15 % des patients [72]. Elle se définit par une dégradation progressive des fonctions neurologiques dès le début de la pathologie. Il n'y a ni poussées ni phase de rémission. L'apparition de la maladie se fait à un âge plus tardif que pour la forme récurrente rémittente, environ 10 ans plus tard [69].



Figure 17 : Schéma de la forme progressive primitive de la sclérose en plaques [69]

V. LES SYMPTOMES CLINIQUES

Les symptômes de la SEP sont liés à la localisation des plaques de démyélinisation. Ils sont donc variables d'un patient à un autre. Beaucoup de symptômes peuvent être soulagés s'ils sont pris en charge rapidement. Il est alors important de les identifier et de les verbaliser auprès des professionnels de santé d'autant plus que le retentissement de l'incapacité et du handicap est souvent important sur la vie quotidienne du patient, autant sur le plan familial que professionnel.

A. La fatigue

La fatigue est un symptôme très fréquent dans la sclérose en plaques : 75 % de personnes atteintes par cette pathologie se déclarent fatiguées [73]. L'origine de ce symptôme est multifactorielle : la fatigue est souvent présente lors des poussées, il est donc possible que l'inflammation du SNC y participe. L'atteinte des voies motrices et les déséquilibres musculo-squelettiques provoquent de la fatigue. La prise de certains traitements peut aussi engendrer une fatigue passagère. Les différents symptômes associés à la SEP (douleurs, spasticité, ...) peuvent également perturber le sommeil et avoir un impact sur la qualité de vie [73]. A la fatigue physique peut également s'ajouter une fatigue psychologique souvent liée à la dépression rencontrée au cours de la maladie.

Cette fatigue peut engendrer un ralentissement dans le quotidien au travail comme dans la vie privée. Le patient doit pouvoir exprimer ce symptôme afin d'être mieux compris par son entourage et éviter un épuisement trop important qui pourrait conduire à un repli social.

B. Les douleurs

Toutes les formes de SEP sont susceptibles d'engendrer des douleurs à un moment ou à une autre de leur évolution. Comme pour la fatigue, 75% des patients se plaignent de douleurs [74]. Il existe quatre types de douleurs dans la SEP : les douleurs neurogènes ou neuropathiques, secondaires et iatrogènes, auxquelles il faut rajouter les douleurs inflammatoires observées lors des poussées [75].

Les douleurs survenant lors du phénomène inflammatoire sont décrites comme des décharges électriques pouvant atteindre la face (névralgie faciale) ou partant du cou et descendant le long de la moelle épinière (signe de Lhermitte). Une douleur oculaire peut aussi être présente. [76]

Les douleurs neuropathiques sont une conséquence directe de la pathologie car en rapport avec l'atteinte des fibres nerveuses. Elles peuvent être ressenties comme une sensation de brûlure, une décharge électrique, des picotements ou des fourmillements. Parfois même un simple contact avec une zone de la peau peut provoquer une douleur [69].

Les douleurs secondaires ne sont pas spécifiques de la SEP mais liées au handicap qu'elle engendre. Ce sont des douleurs musculo-squelettiques résultantes des déficits moteurs observés au cours de la maladie. Une difficulté à la marche peut aussi provoquer un mal de dos et/ou des courbatures. Des lombalgies et des tendinites du fessier sont aussi associées à de mauvaises postures de marche.

Enfin, les douleurs iatrogènes sont liées au traitement. Le plus souvent le patient ressent un syndrome pseudo grippal – effet indésirable des interférons bêta prescrits en traitement de fond - associant des courbatures musculaires et des maux de tête. Les douleurs au point d'injection sont aussi fréquentes [75].

C. Les troubles moteurs

La faiblesse musculaire et la spasticité sont les troubles moteurs les plus importants. Le déficit moteur atteint majoritairement les membres inférieurs [69].

La spasticité se caractérise par des contractions musculaires involontaires pouvant provoquer une gêne allant d'une simple raideur à des spasmes douloureux. La spasticité concerne 80% des patients [77]. Ces contractures sont invalidantes et peuvent altérer la mobilité du patient. Ce symptôme peut être aggravé par des changements de positions ou des extrêmes de températures. Les membres inférieurs sont les plus touchés par la spasticité, mais elle peut aussi atteindre les membres supérieurs et alors gêner pour l'écriture.

D. Les troubles cérébelleux

Ils résultent d'une atteinte du cervelet et regroupent les symptômes suivants : troubles de l'équilibre, tremblements et dysarthrie (trouble de la parole).

Les tremblements peuvent survenir en station debout ou bien il peut s'agir de tremblements d'intention lorsque le patient veut saisir un objet. Ces tremblements concernent la tête, les cordes vocales, le tronc, et les membres. Environ 25 % des patients sont concernés par ces tremblements [78] invalidants qui perturbent la précision des gestes et par conséquent la réalisation d'actes quotidiens comme l'habillage, l'écriture ou l'alimentation. Il n'existe pas de tremblement de repos.

E. Les troubles cognitifs

Entre 40 à 60 % des patients connaissent des troubles cognitifs quel que soit le stade de leur SEP. L'altération des performances cognitives est corrélée au niveau d'atrophie cérébrale observable sur des images d'IRM [79]. Les fonctions les plus perturbées sont l'attention, la vitesse de traitement de l'information, et la mémoire sur des faits plutôt récents. Les patients peuvent aussi rencontrer des difficultés d'organisation [80] ce qui réduit leur qualité de vie aussi bien professionnelle que familiale.

F. Les troubles sexuels

Bien que les dysfonctionnements sexuels puissent toucher tout homme et toute femme de la population générale, la sclérose en plaques est associée à une incidence plus élevée de ces troubles. En effet, plus de 50 % des hommes souffrent de dysfonction érectile, contre 31% dans la population générale. Chez les femmes la fréquence de troubles sexuels est de 75 % (contre 43 % dans la population générale), avec pour principales plaintes une réduction de la libido et une sécheresse vaginale [81].

Dans la sclérose en plaques, les troubles sexuels sont liés à l'atteinte des voies nerveuses régulant la fonction physiologique mais aussi à un retentissement psychologique de la maladie sur le patient (fatigue, dépression, incontinence).

G. Les troubles sphinctériens

Les symptômes urinaires sont fréquents chez les patients ayant la SEP : 90 % des patients évoquent une forme de dysfonction mictionnelle (impériosité, pollakiurie, rétention) et/ou une incontinence [82]. Ils résultent soit d'une perte de coordination entre la contraction de la vessie et le relâchement du détrusor (sphincter lisse de la vessie) ; soit d'une hyperactivité du muscle vésical. Les mictions incomplètes peuvent favoriser l'apparition d'infection urinaire par stagnation des urines dans la vessie.

Au niveau digestif, une anomalie de relâchement du sphincter anal est responsable de l'apparition d'une constipation, complication fréquente de la sclérose en plaques. A l'opposé, une perturbation de la commande volontaire du sphincter anal causée par une lésion centrale est responsable d'une incontinence fécale. Ces deux troubles sont fréquemment associés [69].

H. Les troubles psychiques

Au cours de la SEP, les troubles psychiques se manifestent essentiellement par une anxiété ou une dépression. 40 % des patients développent des symptômes dépressifs [83]. Cette dépression peut être liée à l'incertitude de pronostic face à la maladie chronique et altère considérablement la qualité de vie et les relations sociales. La fatigue peut aussi engendrer une dépression ou la majorer.

L'état dépressif est à distinguer de l'apathie qui peut se manifester chez les patients atteints de SEP. L'apathie est un syndrome regroupant des manifestations cognitives, comportementales et émotionnelles qui se définit par un déficit persistant acquis de la motivation du sujet [84]. Il existe des signes d'appel tels qu'une démotivation, un manque d'initiatives, un désintéressement ou une perte d'émotions concernant des événements positifs ou négatifs. Cet état constitue des changements notables avec l'état antérieur du patient. Des échelles d'évaluation sont disponibles pour repérer les troubles psycho-comportementaux et confirmer la présence de l'apathie.

I. Les troubles visuels

Les troubles oculomoteurs sont une caractéristique bien connue dans la sclérose en plaques : plus d'un tiers des patients en souffrent [85]. Lorsque la démyélinisation touche le nerf optique, des perturbations visuelles apparaissent. La névrite optique rétrobulbaire est une des manifestations les plus fréquentes. Elle se traduit par une perte d'acuité visuelle majoritairement unilatérale avec une douleur péri-oculaire majorée par les mouvements des yeux [76]. D'autres perturbations peuvent être présentes comme une dyschromatopsie - mauvaise perception des couleurs- et une gêne de la vision des contrastes. Généralement la récupération de la vision est complète en 4 à 8 semaines [86].

D'autres troubles, comme une diplopie -vision double- ou une oscilloscopie -vision tremblée- sont aussi rapportés [87].

J. La sensibilité à la chaleur

Certains des troubles neurologiques associés à la sclérose en plaques peuvent survenir ou être aggravés suite à une élévation de la température corporelle. Il s'agit du phénomène d'Uhthoff. Cela peut se produire après une douche ou un bain chaud, après une activité physique, un bain de soleil, ou en réponse à une situation de stress [88]. Il s'agit d'un déficit de conduction attribué à la sensibilité à la chaleur des nœuds de sécurité situés sur les axones. Les axones normaux myélinisés ont un facteur de sécurité d'environ 3 à 5, c'est-à-dire que le potentiel d'action à un nœud génère environ trois à cinq fois plus de courant que ce qui est nécessaire pour « allumer » le nœud suivant le long de l'axone. Dans les axones démyélinisés, le facteur de sécurité est réduit à l'unité. Si le facteur de sécurité est supérieur à 1, la conduction se fait avec succès. Mais à l'inverse, si des conditions défavorables réduisent le facteur de sécurité en dessous de l'unité, la conduction échoue. Ce facteur est très sensible à la température et l'exercice physique induit une augmentation du passage de l'influx nerveux. Ce dernier entraîne un afflux intracellulaire de sodium. Normalement, la pompe Na^+/K^+ ATPase permet la repolarisation de l'axone. En cas d'axone démyélinisé, l'augmentation de l'intensité et la fréquence de l'influx nerveux vont dépasser les capacités d'extrusion du sodium par la pompe Na^+/K^+ ATPase, entraînant un dysfonctionnement de la transmission nerveuse [89].

VI. L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE

L'évolution clinique de la SEP est suivie en parallèle par le neurologue et le médecin généraliste du patient. Pour cela, une échelle d'évaluation du handicap est utilisée : l'EDSS (Expanded Disability Statue Scale), répartie en 20 niveaux. Elle permet d'établir un score entre 0 (examen normal) et 10 (décès lié à la SEP) et progresse par demi-point en évaluant des paramètres fonctionnels et les capacités ambulatoires du patient [72]. Chaque fonction est notée de 0 (normale) à 5 ou 6 (déficit maximal) en fonction de la sévérité croissante de l'atteinte [90]. A partir du score 4, les troubles de la marche sont également pris en compte. Le score augmente avec l'évolution du handicap (tableau 1).

Les 8 paramètres fonctionnels testés sont :

- la fonction cérébelleuse (exemples : normale, ataxie débutante, ataxie sévère)
- la fonction sensitive, (exemples : normale, diminution légère, modérée ou sévère de la sensibilité au toucher ou à la douleur, diminution de la sensibilité proprioceptive)
- la fonction pyramidale (exemples : normale, paraparésie, hémiplégie, paraplégie, quadriplégie)
- la fonction du tronc cérébral (exemples : normale, nystagmus modéré ou sévère, dysarthrie)
- la fonction urinaire et le transit intestinal (exemples : normale, rétention urinaire légère, modère, ou incontinence fréquente, nécessité de sondage, ou incontinence urinaire et fécale)
- la fonction visuelle (exemples : normale, diminution de l'acuité visuelle, scotome)
- la fonction mentale (exemples : normale, altération de l'humeur, diminution légère, modérée ou marquée de l'idéation, démence sévère)
- Autre fonction (exemple : pas d'altération ou toute autre perturbation neurologique pouvant être associée à la SEP).

Cotation	Caractéristiques
0	Examen neurologique normal (tous scores à 0).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'une des fonctions.
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'au moins 2 fonctions.
2.0	Handicap fonctionnel minime dans une des fonctions (1 fonction score 2 ; les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap fonctionnel minime dans 2 fonctions (2 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap fonctionnel modéré dans une fonction ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions, mais malade totalement ambulateur (1 fonction score 3, les autres 0 ou 1 ; ou 3 ou 4 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
3.5	Totalement ambulateur ; comme 3.0, mais atteintes combinées différentes (1 fonction score 3 et 1 ou 2 score 2, ou 2 fonctions score 3 ; ou 5 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12 h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 fonction à 4, les autres 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3.5. Le patient peut marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : 1 fonction à 4, les autres à 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3.5. Le patient peut marcher sans aide ni repos 300 m environ.
5.0	Peut marcher seul 200 m sans aide ni repos, handicap fonctionnel suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale ; en général une fonction à 5, les autres 0 ou 1, ou combinaisons diverses supérieures à 4.5.
5.5	Peut marcher 100 m seul, sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale.
6.0	Aide unilatérale (canne, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire.
6.5	Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) 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 seul le transfert, est en fauteuil roulant au moins 12 h par jour.

7.5	Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; 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.

Tableau 2. Echelle EDSS [72]

VII. LES TRAITEMENTS

Les traitements de la sclérose en plaques se divisent en trois catégories. Il existe des traitements spécifiques de courte durée pour les poussées, des traitements de fond c'est-à-dire pris au long cours dès le diagnostic de la maladie, et des traitements symptomatiques.

A. Le traitement des poussées

Le traitement des poussées est important dans la mesure où il permet de raccourcir la durée de l'inflammation du système nerveux et par conséquent de réduire la formation de lésions nouvelles et diminuer le handicap résiduel [91]. Un bilan pré thérapeutique est systématiquement réalisé car un foyer infectieux intercurrent pourrait aggraver la poussée ou s'aggraver avec la corticothérapie [92].

Pour les poussées paucisymptomatiques ou rapidement régressives l'abstention thérapeutique est retenue. Les patients ayant une poussée modérée ou intense sont généralement traités avec des doses élevées de corticoïdes sur une courte durée. Les protocoles varient mais le plus largement réalisé est une injection intraveineuse de méthylprednisolone à raison de mille milligrammes par jour pendant trois jours [93]. L'utilisation de corticoïdes est généralement bien tolérée mais les effets indésirables peuvent inclure des troubles gastro-intestinaux, un état d'excitation, et une rétention hydrosodée [94].

B. Les traitements de fond

Dès que le diagnostic de sclérose en plaques est établi pour un patient, un traitement est mis en place le plus rapidement possible. En effet, les résultats de quatre études réalisées contre placebo chez des patients présentant un premier événement démyélinisant avec des signes IRM évocateurs de SEP (aussi appelé « syndrome clinique isolé » ou SCl), ont indiqué que l'efficacité du traitement de fond de première ligne (interféron β ou acétate de glatiramère) est plus importante si le traitement est initié au stade de SCl par rapport au stade d'une SEP récurrente confirmée [95].

L'objectif des traitements de fond est de réduire la fréquence des poussées et de retarder l'évolution de la maladie vers la phase progressive.

La prescription initiale et les renouvellements des traitements de fond de la sclérose en plaques sont réservés aux spécialistes neurologues. Ce sont des médicaments d'exception dont la durée de prescription ne peut dépasser 6 mois.

Depuis la mise sur le marché de l'interféron bêta-1b en 1993, l'arsenal thérapeutique de la sclérose en plaques s'est élargi avec la découverte de nouveaux médicaments. En 2015

douze médicaments ont été approuvés pour retarder l'évolution de la maladie selon différents mécanismes d'action, mode et fréquence d'administration [96], et d'autres sont encore à l'étude.

A ce jour, les molécules ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe sont : l'interféron β -1a (Avonex®, Rebif®), l'interféron β -1b (Betaferon®, Extavia®), le peg-interféron (Plegridy®), l'acétate de glatiramère (Copaxone®), la natalizumab (Tysabri®), la mitoxantrone (Elsep®), le fingolimod (Gilenya®), le teriflunomide (Aubagio®), le diméthyl fumarate (Tecfidera®), et l'alemtuzumab (Lemtrada®).

1. Les traitements injectables et perfusables

a. Les interférons bêta

Les interférons (IFN) sont des protéines qui appartiennent à la famille des cytokines. Il en existe deux groupes : les interférons de type I (IFN- α et IFN- β), et les interférons de type II (IFN- γ). La majorité des cellules de l'organisme produisent des faibles taux d'IFN de type I mais cette synthèse augmente considérablement lors d'une réponse immune innée [97].

L'interféron β a été étudié dans la sclérose en plaques sur l'hypothèse que la maladie était liée à un virus et que les propriétés anti virales de l'interféron justifiaient ces recherches. Aujourd'hui il constitue le traitement de référence des formes rémittentes de la maladie [98].

a.1. Présentations

Deux formulations d'interféron bêta existent pour le traitement de la sclérose en plaques [98] : IFN β -1a et IFN β -1b, commercialisés sous quatre dénominations de spécialités pharmaceutiques, disponibles en pharmacies de ville :

- Avonex® (Biogen Idec) : Interféron β -1a glycosylé 30 μ g IM
- Rebif® (Merck Serono) : Interféron β -1a glycosylé 22 μ g ou 44 μ g SC
- Betaféron® (Bayer) : Interféron β -1b non glycosylé 250 μ g SC
- Extavia® (Novartis) : Interféron β -1b non glycosylé 250 μ g SC non reconstitué

En juillet 2014, une nouvelle molécule a obtenu une AMM en France ; il s'agit du peg-interféron bêta-1a, première forme pégylée de l'interféron indiquée dans le traitement de fond des patients atteints de SEP-RR. Il est commercialisé sous la spécialité Plegridy® (Biogen Idec).

Les IFNs sont produits par technique de génie-génétique dans des systèmes bactériens d'*Escherichia coli* (IFN β -1b) ou dans des cellules de mammifères (IFN β -1a). Ils diffèrent par leur séquence d'acides aminés et la présence ou non d'une glycosylation. L'interféron β -1a est identique à l'interféron bêta endogène humain.

Les spécialités Avonex®, Rebif® et Plegridy® doivent être conservés au réfrigérateur, Betaféron® et Extavia® doivent être conservés à température ambiante.

La forme pégylée de l'interféron présente l'intérêt de disposer d'une demi-vie plus longue, et permet donc de réduire la fréquence d'administration à une injection toutes les deux semaines, au lieu d'une à sept par semaine [99]

a.2. Mécanisme d'action

La voie de signalisation par laquelle l'interféron β exerce ses effets est établie. Il se fixe sur ses récepteurs (IFNAR) présents à la surface des cellules de l'organisme. Ce récepteur est composé de deux sous unités IFNAR-1 et IFNAR-2 qui ont une activité d'auto phosphorylation ATP dépendante. La fixation de l'IFN sur son récepteur entraîne la phosphorylation des deux sous unités et l'activation de Janus kinases (JAK1) et Tyrosine kinases (TYK2) par auto phosphorylation. Le complexe formé par le récepteur, JAK1 et TYK2 est capable de phosphoryler à son tour des facteurs de transcriptions appelés STAT (*Signal Transducers and activators of transcription*), et présents dans le cytoplasme sous forme inactive.

STAT 1 et STAT 2 phosphorylés s'associent et se lient à IRF9 (*facteur régulateur d'interféron 9*) pour former un complexe ISGF3 à la propriété de facteur de transcription qui va migrer vers le noyau et activer la transcription de gènes cibles. Ces derniers codent pour l'expression des molécules du CMH de classe I, la $\beta 2$ -microglobuline, et pour MxA (*Human myxovirus resistance protein A*) et 2'-5'-OAS (*2'-5'-oligoadénylate synthétase*) qui ont des effets anti viraux et anti inflammatoires [100].

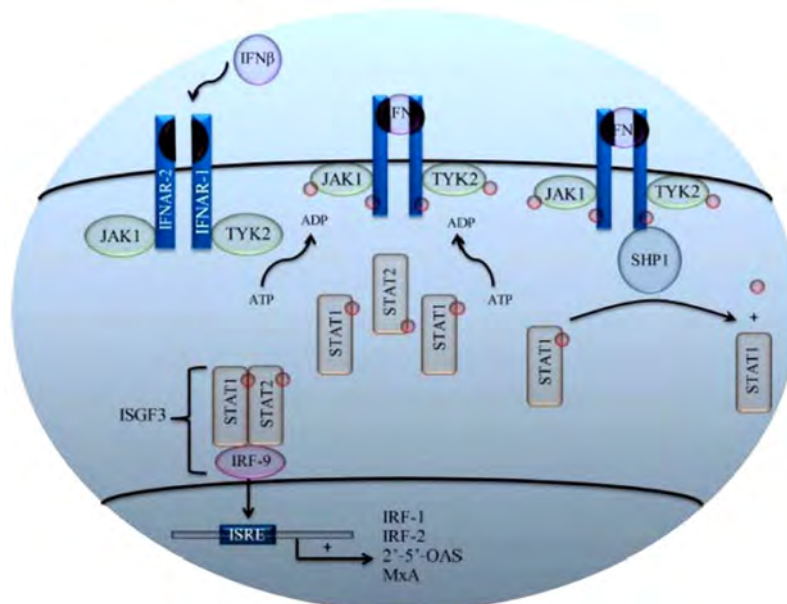


Figure 18. L'interféron bêta : voie de signalisation [100]

Cependant, les mécanismes moléculaires précis par lesquels les IFN de type I exercent leurs effets anti inflammatoires restent encore à élucider malgré leur utilisation de longue date et des résultats bénéfiques [97]. Il existe plusieurs mécanismes d'action proposés.

Dans la sclérose en plaques, l'interféron β affecte la voie de régulation positive du CMH de classe II [100] et modifie ainsi la fonction des CPA en régulant à la baisse la présentation des antigènes de myéline par les cellules dendritiques et donc la capacité de ces cellules à stimuler les L_T [101].

Les interférons bêta possèdent des caractéristiques immunomodulatrices. Cette propriété est mise en évidence par un contrôle du processus inflammatoire. En effet, l'IFN β favorise l'augmentation de la production de cytokines anti inflammatoires telles que l'IL-4 et l'IL-10 en faveur d'une réponse Th2, et la diminution de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires dont IL-2, IL-12, TNF α et IFN γ , impliquées dans le développement et l'activation des L_T Th1, acteurs principaux de la pathogénèse de la sclérose en plaques [102].

Le passage de la BHE est aussi compromis grâce aux effets de l'IFN β qui diminue l'expression de la molécule d'adhésion VLA-4 à la surface des lymphocytes d'une part et clive les molécules d'adhésion VCAM d'autre part. Il en résulte une diminution de la fixation des lymphocytes aux cellules endothéliales.

La fonction de barrière de la BHE est également améliorée sous l'effet de l'interféron qui diminue le taux de métalloprotéinase MMP-9 et augmente celui des TIMPs. Les protéines de jonction de la BHE sont également régulées à la hausse ce qui en diminue la perméabilité [101].

Les interférons réduisent la fréquence des poussées de 30 % et réduisent les lésions observées à l'IRM [103].

a.3. Etudes comparatives

Les différentes préparations d'interférons ont fait l'objet d'études comparatives (tableau 3) afin de déterminer s'il existait une différence d'efficacité ou de tolérance.

<u>Etudes</u>	<u>Traitements comparés</u>	<u>Année</u>
PRISMS	IFN- β 1a SC 22 μ g 3inj/semaine IFN- β 1a SC 44 μ g 3inj/semaine Placebo	1998
OWINS	IFN- β 1a SC 22 μ g 1inj/semaine IFN- β 1a SC 44 μ g 1inj/semaine Placebo	1999
INCOMIN	IFN- β 1a IM 30 μ g 1inj/semaine IFN- β 1b SC 250 μ g 1inj/2jours	2002

EVIDENCE	IFN-β 1a IM 30 µg 1inj/semaine IFN-β 1a SC 44 µg 3inj/semaine	2002
ADVANCE	Peginterféron SC 125 µg 1inj/2semaines Peginterféron SC 125 µg 1inj/4semaines Placebo SC 1inj/2 ou 4 semaines	2014

Tableau 3 : Traitements comparés lors des études réalisées sur les interférons.

Concernant l'efficacité, l'étude PRISMS met en évidence une faible différence d'efficacité entre les deux dosages de Rebif® administrés trois fois par semaine, mais un taux annuel de poussées diminué par rapport au placebo : 1,82 pour la dose 22 µg, 1,73 pour la dose 44 µg et 2,56 pour le groupe placebo. A contrario, la différence d'efficacité entre les deux doses est significative sur les paramètres IRM [95].

La fréquence d'administration de l'interféron β-1a semble avoir un impact sur l'évolution de la maladie. En effet, dans l'étude OWINS aucune réduction du taux annuel de poussées n'a été observée avec l'interféron administré une fois par semaine par rapport au placebo bien que la dose de 44 µg diminue l'activité de la maladie sur les critères IRM. Ces résultats sont à comparer avec ceux de l'étude PRISMS décrite précédemment : administré trois fois par semaine l'interféron β-1a diminue considérablement l'évolution de la maladie.

Les études INCOMIN et EVIDENCE réalisées en 2002 ont comparé respectivement l'efficacité et la tolérance de Rebif® 44 µg et Betaferon® à la spécialité Avonex®.

Les résultats de l'étude INCOMIN ont révélé une efficacité plus importante pour Betaferon® sur la réduction du nombre de poussées, les mesures IRM, ainsi que sur le score EDSS.

Les résultats de l'étude EVIDENCE concluent à une efficacité supérieure de REBIF 44 µg avec un pourcentage de patients sans poussée plus élevé et une diminution des lésions IRM à 24 et 48 semaines de traitement plus importante que dans le groupe traité par Avonex® [95].

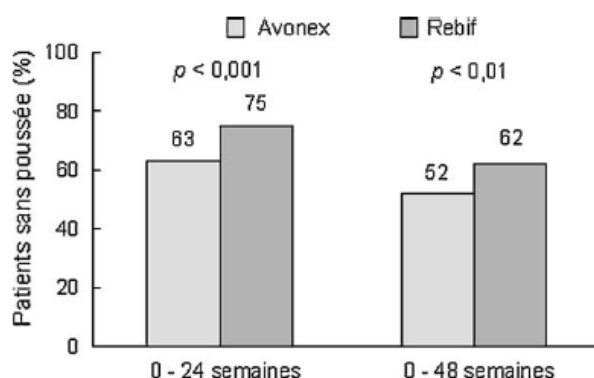


Figure 19 : Proportion des patients sans poussées dans l'étude EVIDENCE [95]

L'étude ADVANCE a comparé l'efficacité du peginterféron bêta-1a 125 µg, administré toutes les 2 ou 4 semaines par voie SC pendant 1 an, à celle du placebo. Les résultats ont montré une diminution relative par rapport au placebo du taux annuel de poussées, de la

progression de l'invalidité et du nombre de lésions [99]. A la fin de la première année, les patients sous placebo sont de nouveau randomisés pour une étude de tolérance de 2 ans, l'étude ATTAIN. Après 48 semaines d'étude, les résultats étaient nettement favorables pour les traitements avec le peginterféron ; mais la progression du handicap et des lésions au gadolinium au terme des deux années d'étude n'ont pas été significativement améliorées avec une injection toutes les quatre semaines alors qu'elles l'étaient pour le groupe recevant une injection toutes les deux semaines [104].

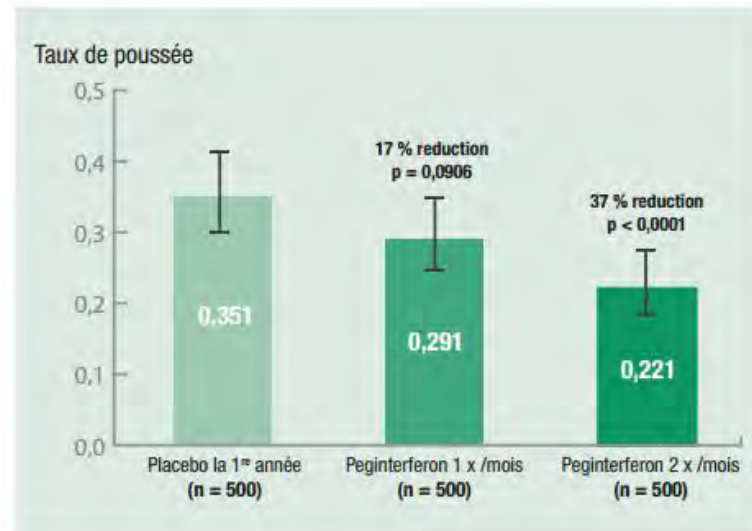


Figure 20 : Taux de poussées de SEP dans l'étude ADVANCE [105]

Ces différents résultats sont à pondérer car la supériorité d'efficacité est contrecarrée par l'apparition fréquente d'effets indésirables pour les injections sous cutanées par rapport aux injections intra musculaires.

a.4. Effets secondaires

La thérapie par interféron β est généralement bien tolérée. Cependant, un effet secondaire très fréquent est l'apparition après l'injection d'un syndrome pseudo grippal avec fièvre, maux de tête, frissons, et fatigue.

Dans certains cas des lésions du foie sont constatées avec une élévation du taux d'enzymes hépatiques. Des anomalies de formule sanguine peuvent aussi apparaître. Le cas échéant il conviendra de réduire la dose d'interféron ou de changer de molécule thérapeutique. Il est donc nécessaire d'effectuer une surveillance biologique pour ces différents paramètres tout au long du traitement.

Les réactions au site d'injection ne sont pas rares, particulièrement lors d'injections sous cutanées, avec apparition de rougeur, douleur, hématome, ou nécrose [102].

L'inconvénient majeur du traitement par interféron est la production d'anti corps anti interféron qui neutralisent les effets bénéfiques de l'IFN. Dans ce cas, les patients sont dits « non répondeurs » au traitement. Cet effet indésirable est moins fréquent avec le peginterféron (inférieur à 1 %) [105].

L'absence d'efficacité du traitement chez certains patients pourrait aussi s'expliquer par une diminution du taux de récepteur à l'interféron [103].

b. L'acétate de glatiramère

b.1. Présentation

L'acétate de glatiramère (AG) est une molécule de synthèse composée d'un enchainement de 40 à 100 acides aminés dont la constitution est basée aléatoirement sur quatre acides aminés naturels (acide L-glutamique, L-lysine, L-alanine, et L-tyrosine) [106].

Initialement, l'acétate de glatiramère a été développé il y a plus de 40 ans pour induire l'EAE chez les souris, en imitant un composant majeur de la myéline : la protéine basique de myéline (MBP) [107]. Finalement les chercheurs se sont aperçus que l'acétate de glatiramère inhibait le développement de l'EAE. C'est ainsi que la molécule a été proposée pour le traitement de la sclérose en plaques, et approuvée en 1996 par la Food Drug Administration [106]. En France l'AMM a été obtenue en 2004.

Aujourd'hui l'acétate de glatiramère est disponible en solution injectable sous la dénomination commerciale de Copaxone® (Teva), 20mg/ml, injection sous cutanée. Le médicament doit être conservé au réfrigérateur. La posologie est d'une injection quotidienne. Copaxone® est disponible en pharmacie d'officine. L'AG constitue le traitement de première ligne de la sclérose en plaques récurrente rémittente avec les interférons beta.

b.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action proposé pour expliquer l'efficacité de l'acétate de glatiramère est le suivant : l'AG se fixe aux molécules du CMH de classe II présentes à la surface des CPA et entre ainsi en compétition avec les antigènes MBP de myéline. Le complexe CMH II – AG peut être reconnu par les L_T périphériques spécifiques de la MBP, et peut induire un passage des L_T Th1 pro inflammatoires à un état Th2 anti inflammatoire [102]. Le complexe est capable de migrer à travers la BHE et de pénétrer dans le SNC où lorsque les cellules Th2 seront réactivées par la présentation d'antigènes de myéline, elles seront capables de sécréter des cytokines anti inflammatoires telles que l'IL-4 et l'IL-10 [107]. Cette étape permet d'inhiber les cellules Th1 présentes dans le SNC et donc de limiter les dommages inflammatoires causés à la gaine de myéline.

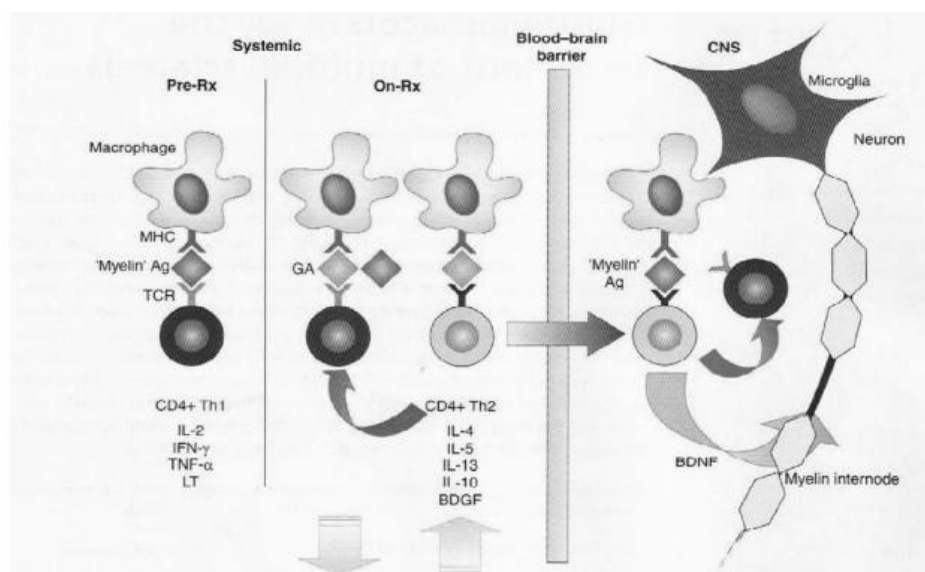


Figure 21. Représentation schématique du mécanisme d'action de l'acétate de glatiramère dans la sclérose en plaques [107]

En plus de ses propriétés anti inflammatoires, l'AG possède un effet neuroprotecteur. Les lymphocytes Th2 activés dans le SNC augmentent la sécrétion du BDNF (*Brain Deriver Neurotrophic Factor*) qui participe à la survie des neurones et des cellules gliales [102]. A la suite d'une lésion démyélinisante, le BDNF améliore la différenciation des oligodendrocytes et favorise la réparation neuronale [106].

b.3. Etudes comparatives

Trois études ont été réalisées afin de comparer l'efficacité des interférons et l'acétate de glatiramère. Il s'agit des études BECOME, BEYOND et REGARD (tableau 4).

<u>Etudes</u>	<u>Traitements comparés</u>	<u>Année</u>
BECOME	IFN-β 1b SC 250 µg 1inj/2jours AG SC 20mg 1inj/jour	2007
BEYOND	IFN-β 1b SC 250 µg 1inj/2jours IFN-β 1b SC 500 µg 1inj/2jours AG SC 20mg 1inj/jour	2008
REGARD	IFN-β 1a SC 44 µg 3inj/semaine AG SC 20mg 1inj/jour	2008

Tableau 4. Traitements comparés lors des études réalisées sur l'acétate de glatiramère.

L'étude BECOME comparait les molécules sur le critère des lésions IRM : aucune différence significative n'a été mise en évidence ; ni sur le taux annuel de poussées. Le critère d'évaluation de l'étude BEYOND était le risque de nouvelles poussées. Là encore aucune

différence n'a été observée entre les trois groupes où le taux annuel de poussée a diminué de 80 % par rapport au taux mesuré avant l'initiation du traitement.

L'étude REGARD n'a pas démontré de différence significative concernant le délai avant la première poussée, le taux annuel de poussée, ou la progression du handicap entre les deux molécules étudiées. En revanche, Copaxone® est plus efficace concernant la réduction du taux d'atrophie cérébrale par rapport à Rebif® [95].

b.4. Effets indésirables

Comparativement aux interférons, l'acétate de glatiramère présente peu d'effets indésirables dont le plus important est la réaction au site d'injection avec apparition d'un érythème, d'une douleur, ou d'une inflammation [95]. Les autres effets secondaires les plus fréquemment ressentis par les patients comprennent des douleurs thoraciques, une anxiété, ou des nausées [108].

c. Le natalizumab (Tysabri®)

c.1. Présentation

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti- α 4-intégrine utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente rémittente. Il s'agit d'un traitement de deuxième ligne pour les patients qui gardent une forme active de la maladie malgré un traitement par interféron ou acétate de glatiramère [109], ou dans le cas d'une SEP-RR sévère et d'évolution rapide.

Le natalizumab est disponible sous la spécialité Tysabri® (Biogen Idec) 300mg, solution à diluer pour perfusion. Il doit être conservé au réfrigérateur jusqu'à son utilisation. Cette molécule est réservée à l'usage hospitalier. L'administration intra veineuse de natalizumab a lieu une fois toutes les quatre semaines. L'AMM européenne a été obtenue en 2006 [110], et il est commercialisé en France depuis avril 2007.

c.2. Mécanisme d'action

En se fixant à la chaîne α 4 de la molécule d'adhésion VLA-4, le natalizumab empêche l'interaction avec VCAM et inhibe ainsi le passage des lymphocytes à travers la BHE.

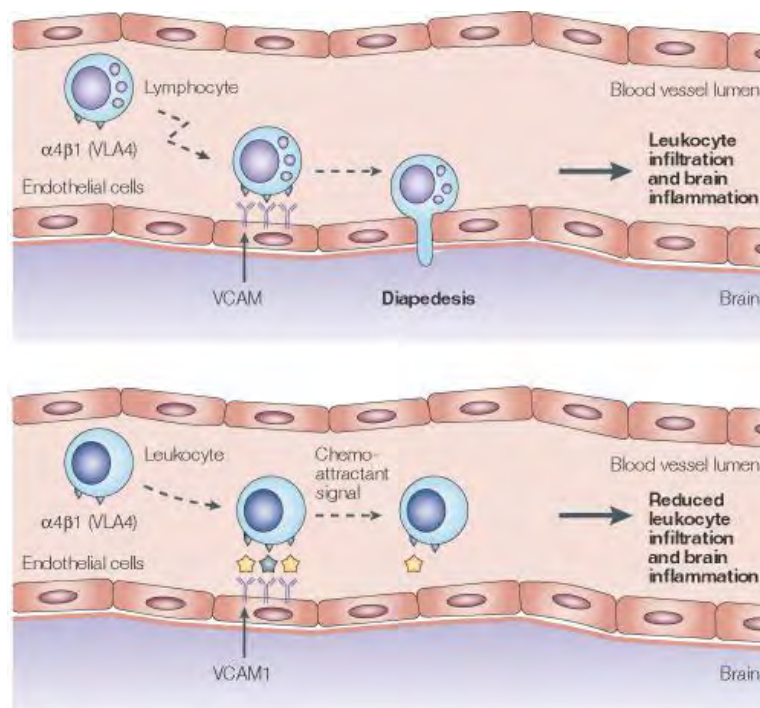


Figure 22. Mécanisme d'action du natalizumab [111].

c.3. Etudes comparatives

Deux grands essais thérapeutiques ont été réalisés pour démontrer l'efficacité du natalizumab dans la SEP-RR : l'étude AFFIRM et l'étude SENTINEL.

Etudes	Traitements comparés	Année
AFFIRM	Natalizumab 300mg 1inj/28jours Placebo	2006
SENTINEL	Natalizumab 300mg 1inj/28jours + IFN- β 1a IM 30 μ g 1inj/semaine Placebo + IFN- β 1a IM 30 μ g 1inj/semaine	2006

Tableau 5. Traitements comparés lors des études réalisées sur le natalizumab.

L'étude AFFIRM a évalué le taux annuel de poussées à 12 mois de traitement et le taux de progression du handicap à 24 mois du traitement. Les résultats ont démontré une efficacité du natalizumab avec une réduction de 68 % pour le premier paramètre et une réduction de 42 % pour le second [112].

L'étude SENTINEL a démontré une efficacité supérieure du natalizumab lorsqu'il est associé à l'interféron β -1a avec un taux annuel de poussées de 0,34 contre 0,75 pour le groupe traité par interféron seul [109].

Pour ces deux études, le nombre de nouvelles lésions visibles à l'IRM a diminué de 83 % avec l'utilisation du natalizumab [109].

c.4. Effets secondaires

Certains effets indésirables sont aujourd'hui connus pour être associés au traitement par natalizumab, à savoir une apparition de fièvre, de céphalées, d'infections nasopharyngées ou des voies urinaires, de nausées ou vomissements, d'urticaire ou encore d'arthralgies [109]. Des réactions d'hypersensibilité ont aussi été recensées pendant la perfusion ou dans l'heure suivant la fin de la perfusion [113].

Actuellement, l'effet indésirable le plus grave du natalizumab est le développement d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Il s'agit d'une pathologie infectieuse grave, liée à la réactivation du virus John Cunningham (VJC), qui touche les cellules gliales du SNC. Le virus détruit les oligodendrocytes et entraîne une démyélinisation. La LEMP se manifeste cliniquement par une détérioration neuropsychique et cognitive progressive et rapide avec notamment des troubles du langage [114]. Trois facteurs sont associés à un risque accru de développer une LEMP à savoir :

- la prise d'un traitement immunosuppresseur avant le traitement par Tysabri®
- la durée du traitement par Tysabri®, notamment au-delà de 2 ans.
- la présence d'anticorps contre le virus JC.

Par conséquent, il est recommandé de pratiquer une IRM trois mois avant l'instauration de Tysabri® et au moins une fois par an pendant la durée du traitement. Un dosage d'anticorps anti-VJC peut aussi être réalisé à tout moment [110].

En février 2016, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) a publié de nouvelles recommandations suite à l'identification d'un nouveau critère pour évaluer le risque d'apparition de LEMP. Il s'agit de l'index reflétant le titre d'anticorps anti-VJC.

- Si cet index est inférieur ou égal à 0,9 le risque de LEMP est faible ;
- S'il est > 1,5 le risque de LEMP augmente de façon importante chez les patients traités par Tysabri® depuis plus de deux ans.

Combiné aux facteurs de risque déjà connus, cet index permet d'identifier les patients à risque élevé de LEMP. Il s'agit des patients traités par Tysabri® depuis plus de 2 ans :

- Et présentant des anticorps anti-VJC et traités préalablement par immunosuppresseurs
- Ou ayant un index élevé d'anticorps, mais sans avoir reçu de traitement immunosuppresseur préalable.

Ainsi de nouvelles recommandations sont dès à présent à suivre selon l'ANSM :

- Pour les patients dont l'index d'anticorps anti-VJC est bas et qui n'ont pas d'antécédent de traitement immunosuppresseur, une surveillance biologique de l'index doit avoir lieu tous les 6 mois dès que la durée de traitement par Tysabri® a atteint 2 ans.

- Pour les patients à risque élevée de LEMP, une surveillance IRM plus fréquente, tous les 3 à 6 mois, devra être instaurée [115].

L'apparition de LEMP est un évènement qui reste rare mais potentiellement mortel. Au mois de novembre 2013, 399 cas de LEMP ont été recensés dans le monde depuis la commercialisation de Tysabri® [116]. En cas de suspicion de LEMP, le traitement par natalizumab devra être interrompu.

Comme pour les interférons, il peut apparaître des anticorps anti-natalizumab qui diminuent l'efficacité du traitement et augmentent le risque de réactions d'hypersensibilité. L'arrêt du traitement est alors recommandé [109].

d. La mitoxantrone

d.1. Présentation

La mitoxantrone est un agent immunomodulateur qui possède une structure proche de celles des anthracyclines.

L'autorisation de mise sur le marché de la mitoxantrone a été obtenue en 2003 pour le traitement des formes agressives de SEP. Celles-ci se caractérisent par au moins deux poussées annuelles avec séquelles ou une progression de deux points sur le score EDSS en 12 mois [117], et par la présence de nouvelles lésions visibles à l'IRM depuis moins de trois mois. Cette molécule est utilisée en traitement de seconde ligne.

La mitoxantrone est disponible sous la dénomination commerciale ELSEP® (Meda Pharma) 2mg/ml solution à diluer pour perfusion. Son usage est réservé au milieu hospitalier. Les perfusions ont lieu une fois par mois sur une durée totale de six mois.

d.2 Mécanisme d'action

La mitoxantrone possède une activité cytotoxique qui lui confère des indications dans le traitement des leucémies, lymphomes et cancers du sein ou de la prostate. Elle s'intercale entre les bases d'ADN, inhibe l'action de la topoisomérase II, et perturbe la synthèse de l'ADN. Elle inhibe ainsi la prolifération des lymphocytes T et B. Dans la sclérose en plaques, ses propriétés immunomodulatrices s'exercent aussi par une inhibition de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN γ , le TNF et l'IL-2 [118].

d.3. Etude comparative

L'étude MIMS (Mitoxantrone In Multiple Sclerosis) a évalué l'utilisation de la mitoxantrone à différentes doses contre placebo, à raison d'une administration tous les trois mois pendant 24 mois.

<u>Etudes</u>	<u>Traitements comparés</u>	<u>Année</u>
MIMS	Mitoxantrone 5mg/m ² 1inj/trois mois Mitoxantrone 12mg/m ² 1inj/trois mois Placebo 1inj/trois mois	2002

Tableau 6. Traitements comparés lors de l'étude réalisée sur la mitoxantrone.

Les résultats ont montré une bonne tolérance générale du traitement à la dose de 12mg/m² avec une diminution des poussées de 68 % à deux ans et une réduction de la progression du handicap [118] par rapport au placebo.

d.4. Effets indésirables

Les toxicités cardiaques et hématologiques constituent les principaux effets indésirables de la mitoxantrone et justifient sa limite d'utilisation aux formes agressives de SEP [117]. De ce fait une surveillance cardiaque par échocardiographie et électrocardiogramme est indispensable avant et pendant le traitement. Un hémogramme devra aussi être réalisé avant chaque perfusion et dix jours après pour surveiller le risque d'apparition d'une leuconéutropénie évalué de 0,07 % à 0,8 % [118]. Une surveillance de ces deux paramètres reste nécessaire pendant 5 ans après la fin du traitement par mitoxantrone.

D'autres évènements indésirables peuvent apparaître tels que des nausées, une alopecie, des troubles menstruels ou une aménorrhée, ainsi que des infections urinaires. En général ces troubles, d'intensité légère à modérée, disparaissent à l'arrêt du traitement ou suite à un traitement pharmacologique adapté [119].

e. L'alemtuzumab

e.1. Présentation

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé récemment approuvé par l'Agence Européenne des médicaments (EMA) pour le traitement de la SEP-RR active [120]. Il est commercialisé sous la dénomination Lemtrada® (Genzyme Therapeutics Ltd) et réservé à l'usage hospitalier. L'originalité de ce traitement est sa posologie qui se compose de deux cycles de perfusions intra veineuses de courte durée : 12mg/jour pendant 5 jours, puis 12 mois plus tard 12mg/jour pendant 3 jours [121].

e.2. Mécanisme d'action

L'alemtuzumab cible la glycoprotéine CD25 présente à la surface des lymphocytes T et B matures mais pas sur les précurseurs hématologiques [122]. Le traitement entraîne la lyse de ces cellules provoquant une lymphopénie. Les lymphocytes B se régénèrent assez rapidement contrairement aux lymphocytes T CD4 qui peuvent mettre jusqu'à 5 ans pour revenir à leur valeur initiale [122]. La repopulation des cellules T est possible par la maturation des précurseurs au niveau du thymus mais aussi par le phénomène d'« homéostasie » à partir de lymphocytes T matures qui ont échappé au traitement [120].

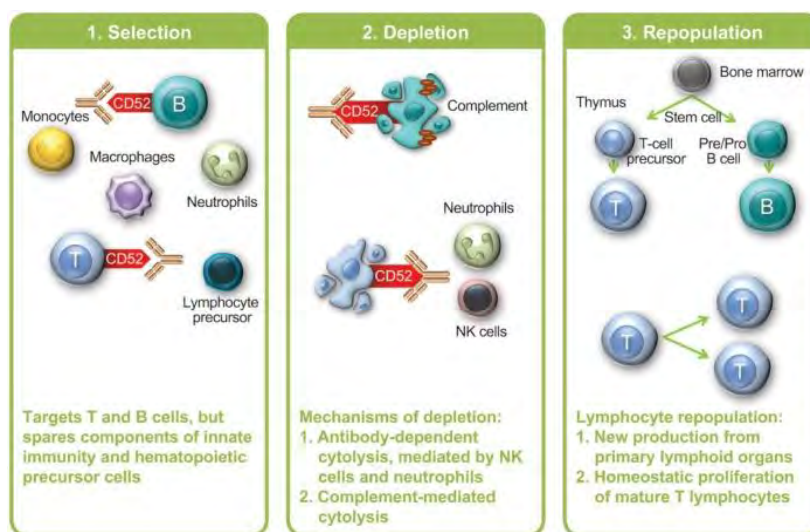


Figure 23. Mécanisme d'action de l'alemtuzumab [120]

L'analyse des sérums de patients traités a montré une diminution du taux de cytokines pro inflammatoires telles que l'IFN γ , IL-12 et IL-17 [120].

e.3. Etudes comparatives

Etudes	Traitements comparés	Année
CARE-MS I	Alemtuzumab IV 12mg/jour 2 cycles/an IFN β -1a SC 44 μ g 3inj/semaine	2007
CARE-MS II	Alemtuzumab IV 12mg/jour 2 cycles/an IFN β -1a SC 44 μ g 3inj/semaine	2007

Tableau 7. Traitements comparés lors des études réalisées sur l'alemtuzumab.

L'alemtuzumab a été étudié versus Rebif® 44 μ g lors de deux essais : CARE-MS I et CARE-MS II. Les participants de la première étude étaient naïfs de tout traitement tandis que ceux de la seconde étude avaient présenté une rechute dans le cadre d'un traitement antérieur de première ligne. Lemtrada® a révélé une efficacité statistiquement supérieure à l'interféron concernant le taux annuel de rechutes dans les deux études [123]. Pour ce qui

concerne l'accumulation du handicap, celle-ci a été significativement réduite dans l'étude MS II par rapport à l'interféron.

e.4. Effets indésirables

Les réactions associées à la perfusion sont les effets indésirables les plus souvent rapportés par les patients ayant reçu l'alemtuzumab, avec la survenue d'une éruption cutanée, de maux de tête ou d'un syndrome pseudo grippal [124]. Les infections pulmonaires ou urinaires sont également fréquentes, ainsi que les infections herpétiques. Des maladies auto immunes de la thyroïde et un purpura thrombopénique idiopathique peuvent aussi se développer chez des patients traités par Lemtrada® [121]. Des cas d'atteintes rénales ont été recensés. De ce fait, les fonctions rénale et thyroïdienne et les plaquettes doivent être étroitement surveillées.

2. Les traitements oraux

Les traitements par voie orale ont considérablement enrichi l'arsenal thérapeutique et ont ouvert une nouvelle ère dans la prise en charge de la sclérose en plaques.

a. Le fingolimod

a.1. Présentation

Le fingolimod est le premier médicament par voie orale approuvé pour le traitement de fond des formes agressives de la SEP-RR, ou après échec d'un traitement de fond. Il s'agit d'un dérivé synthétique d'un produit naturel aux propriétés immunosuppressives : la myriocine, métabolite isolé à partir du champignon *Isaria sinclairii* [125].

Le fingolimod est un analogue structural de la sphingosine naturelle. Il est commercialisé sous la dénomination Gilenya® (Novartis Pharma) depuis 2011 et est disponible en pharmacie d'officine.

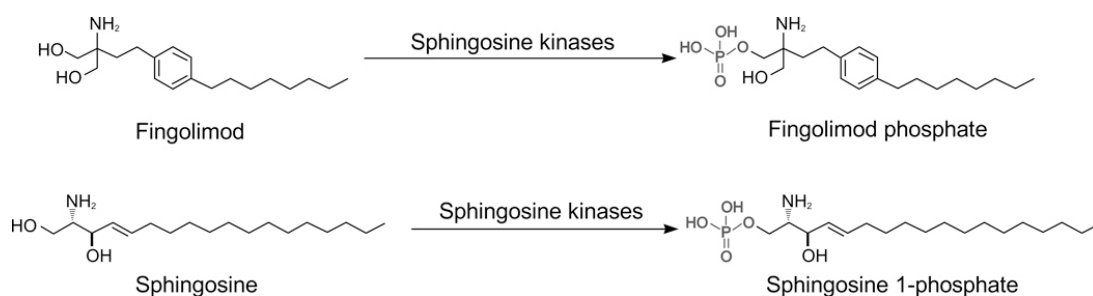


Figure 24. Analogie structurale du fingolimod et de la sphingosine naturelle, tous deux pouvant être phosphorylés par les sphingosine kinases [126]

a.2 Mécanisme d'action

De tous les médicaments disponibles actuellement pour traiter la sclérose en plaques, le fingolimod possède un mécanisme d'action unique. Une fois phosphorylé, le fingolimod possède une similarité structurelle avec la sphingosine naturelle phosphate (S1P) dont les effets sont régis par des récepteurs couplés à une protéine G. Il existe cinq sous types de récepteurs de la S1P, nommés S1P₁ à S1P₅, et présents notamment à la surface des lymphocytes et des cellules du SNC [126].

Lorsqu'un antigène est détecté dans les ganglions lymphatiques, les cellules T y sont maintenues pour être activées, puis elles retournent dans la circulation sanguine pour rejoindre le site inflammatoire. Le récepteur S1P₁ majoritairement exprimé à la surface des lymphocytes a une fonction de régulation de la circulation de ces cellules entre le sang et les tissus lymphoïdes.

La fixation du fingolimod phosphorylé sur S1P₁ provoque l'internalisation du récepteur et prive les lymphocytes du signal de la S1P nécessaire à leur sortie ; ils sont alors séquestrés au niveau des tissus lymphoïdes [127]. Le fingolimod entraîne donc une diminution du taux de lymphocytes activés circulants, et plus particulièrement des cellules T naïves et mémoires y compris les L_T TH17, et réduit ainsi la disponibilité de cellules pouvant s'infiltrer à travers la BHE [126].

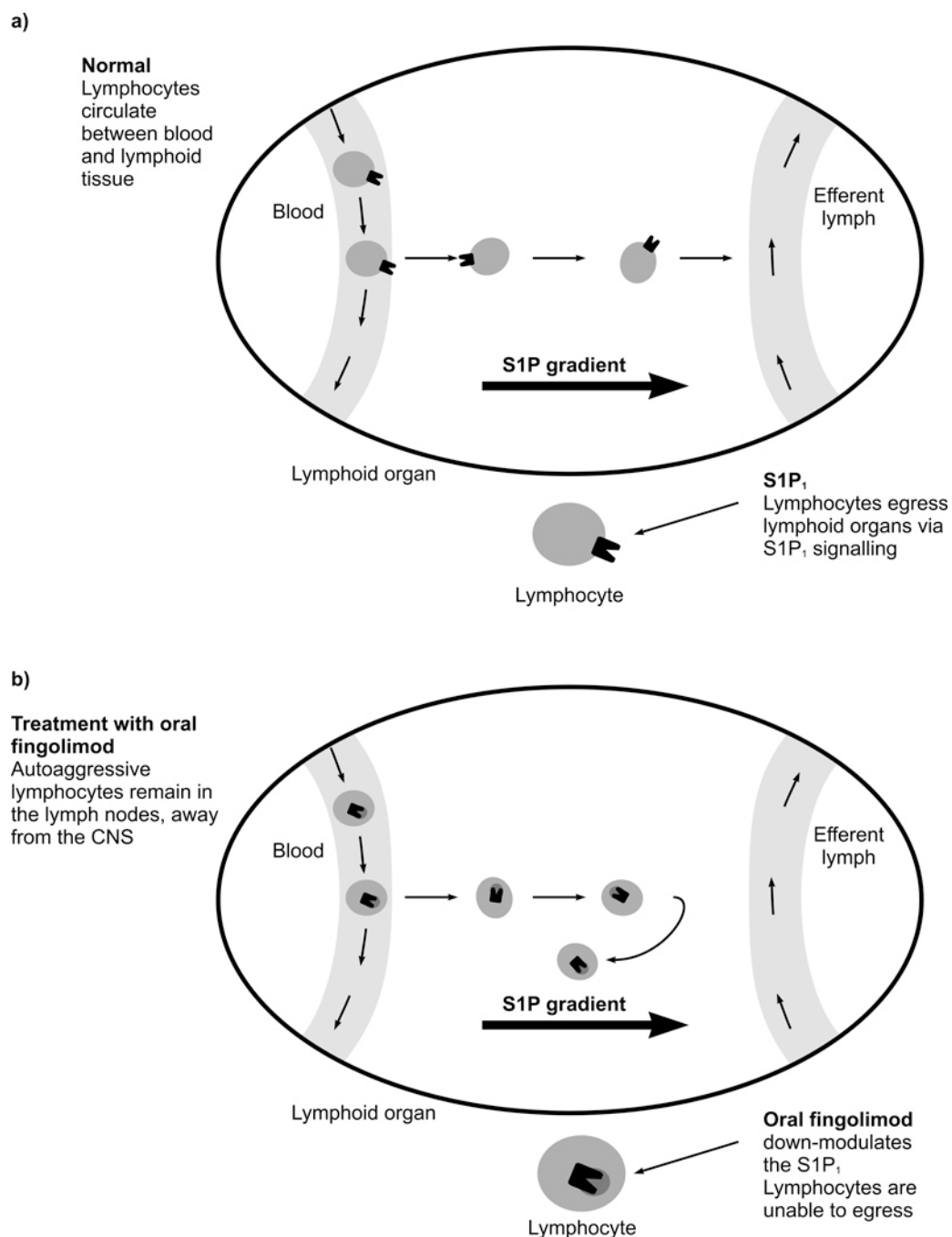


Figure 25. Mécanisme d'action du fingolimod [126]

Par sa structure lipophile le fingolimod traverse facilement la BHE et peut agir au niveau du SNC où le récepteur S1P₁ est également présent à la surface des oligodendrocytes et des neurones. De ce fait, via la voie de signalisation S1P₁, l'utilisation de fingolimod augmente le nombre d'oligodendrocytes matures et les protège de la mort cellulaire, favorise la migration de cellules souches neurales vers les zones endommagées du SNC, et augmente la sécrétion du BDNF [126]. En agissant à ces différents niveaux, le fingolimod a un impact direct sur le processus de remyélinisation et la restauration de la conduction nerveuse.

a.3. Etudes comparatives

Le fingolimod a fait l'objet de deux études cliniques : l'étude TRANSFORMS et l'étude FREEDOMS afin d'évaluer son efficacité.

Etudes	Traitements comparés	Année
TRANSFORMS	Fingolimod 0,5mg 1prise/jour Fingolimod 1,25mg 1prise/jour IFN β -1a 30mg 1inj/semaine	2006
FREEDOMS	Fingolimod 0,5mg 1prise/jour Fingolimod 1,25mg 1prise/jour Placebo	2006

Tableau 8. Traitements comparés lors des études réalisées sur le fingolimod.

Le critère principal de l'étude TRANSFORMS était le taux annuel de rechutes chez des patients ayant une SEP-RR. Les résultats à 12 mois ont montré une réduction significativement plus importante dans les groupes utilisant le fingolimod. Le traitement par fingolimod a également permis de diminuer le nombre de lésions observables à l'IRM par rapport au groupe traité par interféron [125]. Gilenya® réduit significativement le taux d'atrophie cérébrale de 33 % chez les patients atteints de sclérose en plaques par rapport à Avonex® [128].

L'étude FREEDOMS a démontré une efficacité supérieure dans les deux groupes traités par fingolimod avec des taux annualisés de poussées à deux ans de 0,16 et 0,18 pour les doses respectives de 1,25mg et de 0,5mg par rapport au traitement par interféron dont le taux est de 0,40 [129]. La progression du handicap et le nombre de lésions visibles à l'IRM ont considérablement diminué chez les patients traités par fingolimod pendant 24 mois. En revanche aucune différence significative d'efficacité n'a été mise en évidence entre les deux doses de fingolimod [125].

a.4. Effets indésirables

Les données cliniques ont montré que l'administration de fingolimod s'accompagnait d'une bradycardie transitoire et parfois d'un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire. Cet effet serait imputable à la présence du sous récepteur S1P₁ sur les myocytes auriculaires [126] mais est rapidement résolu malgré la poursuite du traitement. Pour ces raisons l'utilisation de Gilenya® est déconseillée chez les patients ayant des antécédents cardio-vasculaires, et la première administration de fingolimod devra être suivie d'une surveillance de la fonction cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures pendant une durée de six heures.

L'action du fingolimod induit une diminution de 30 % du taux habituel de lymphocytes circulants. Par conséquent, la survenue d'infections est un effet indésirable fréquent chez les patients traités avec ce médicament [126]. Des infections de l'appareil respiratoire sont survenues majoritairement et il existe un risque de réactivation du virus herpétique ou du virus varicelle zona potentiellement létale [129]. Une mesure de la numération de la formule sanguine (NFS) est donc nécessaire avant l'initiation du traitement et devra être réalisée régulièrement pendant la durée de l'exposition à la molécule. Dans le cas où le taux de lymphocytes devient trop faible, le traitement sera interrompu.

Deux cas de syndrome hémophagocytaire d'issue fatale ont été rapportés par le laboratoire commercialisant Gilenya® [130].

Les autres effets indésirables imputables au traitement par fingolimod sont pour les plus fréquents l'apparition d'un œdème maculaire, d'un état grippal, d'une diarrhée, des anomalies du bilan hépatique, des dorsalgies, une toux et des céphalées.

b. Le teriflunomide

b.1. Présentation

Le tériflunomide est le métabolite actif du léflunomide, molécule aux effets immunosuppresseurs déjà approuvée depuis 1999 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde [131]. Disponible sous forme de comprimé pelliculé, il est commercialisé depuis septembre 2014 sous le nom d'Aubagio® (Sanofi aventis), au dosage de 14 mg. Il est indiqué pour les patients présentant une SEP-RR.

b.2. Mécanisme d'action

Le tériflunomide agit par inhibition réversible d'une enzyme mitochondriale (la dihydro-orotate deshydrogénase = DHODH) responsable de la synthèse de la pyrimidine, composé constitutif de l'ADN. Il exerce ainsi un effet cytostatique sur les cellules T et B qui ont en temps normal une prolifération rapide en réponse aux antigènes [131]. Les lymphocytes au repos ne sont pas affectés par l'action du teriflunomide ; ils s'auto renouvellent sans exigence de la synthèse de novo de la pyrimidine, car ils peuvent répondre à leurs besoins grâce à l'existence d'une voie dit « de sauvetage » [132].

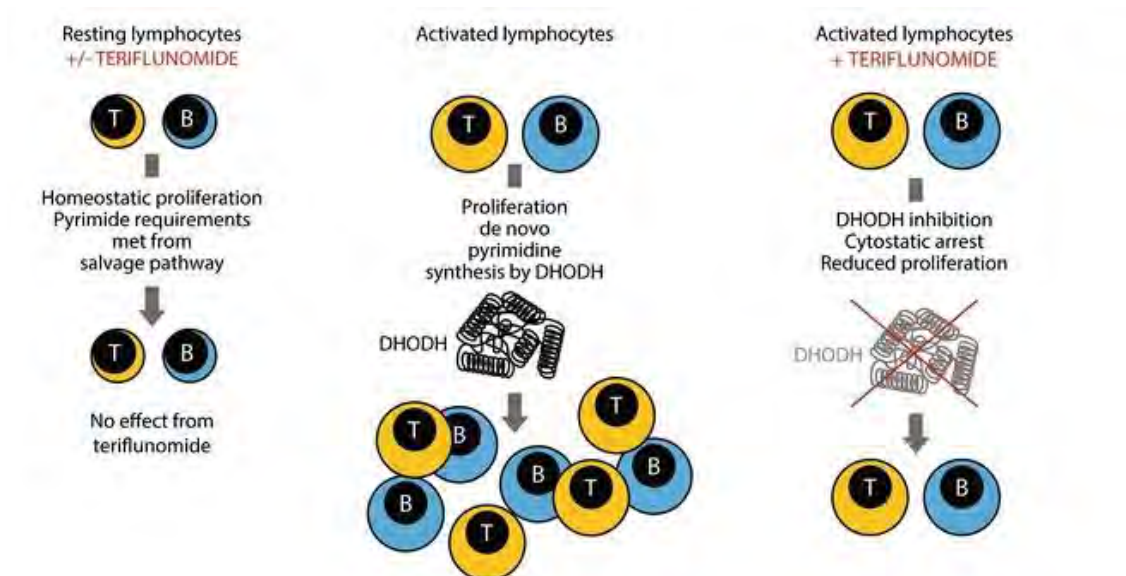


Figure 26. Mécanisme d'action du teriflunomide [132]

b.3. Etudes comparatives

Utilisée sur des modèles d'EAE en études pré cliniques, la molécule a montré des effets bénéfiques en retardant l'apparition de la maladie et en diminuant le nombre de poussées. Cela a été déterminant pour l'induction d'essais cliniques [131] (tableau 9).

Etudes	Traitements comparés	Année
TEMPO	Teriflunomide 7mg 1prise/jour Teriflunomide 14mg 1prise/jour Placebo 1prise/jour	2005
TOPIC	Teriflunomide 7mg 1prise/jour Teriflunomide 14mg 1prise/jour Placebo	2008
TENERE	Teriflunomide 7mg 1prise/jour Teriflunomide 14mg 1prise/jour IFN β -1a 44 μ g 3inj/semaines	2009

Tableau 9. Traitements comparés lors des études réalisées sur le teriflunomide.

Les résultats de l'étude TEMPO démontrent une réduction de 31 % du taux de poussées annuel pour les deux doses de tériflunomide par rapport au placebo. Le risque de progression du handicap et le nombre de lésions à l'IRM ont considérablement diminué chez les patients traités par tériflunomide, avec une diminution plus importante pour la dose de 14 mg [133].

L'essai TOPIC a été mené chez des patients présentant un SCI pour évaluer le délai d'apparition d'une seconde poussée définissant la conversion en une SEP cliniquement définie [134]. Le tériflunomide s'est montré significativement plus efficace que le placebo concernant

ce critère avec un taux de 24 % dans le groupe traité par teriflunomide contre 35,9 % pour le groupe placebo [135].

L'étude TENERE a été réalisée pour évaluer le risque d'échec du traitement par teriflunomide défini par le délai d'apparition de la première rechute sous traitement ou par l'arrêt du traitement pour cause quelconque, en comparaison avec un traitement par interféron β -1a (Rebif®). Sur ce critère, la supériorité du tériflunomide n'a pas été mise en évidence [136].

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le tériflunomide n'a pas d'avantage clinique démontré dans le traitement de fond de la sclérose en plaques de forme rémittente récurrente par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence reconnaît cependant l'intérêt de la mise à disposition d'une spécialité par voie orale en alternative aux interférons bêta et à l'acétate de glatiramère [136].

b.4. Effets indésirables

L'utilisation d'Aubagio® peut entraîner l'apparition d'effets indésirables dont les plus fréquents concernent une augmentation du taux de l'enzyme hépatique alanine transférase et de la pression artérielle ainsi qu'un risque d'apparition d'une leucopénie. Cela impose une réalisation régulière de tests hépatiques et d'une numération de la formule sanguine, ainsi qu'une surveillance de la pression artérielle chez les patients recevant le traitement [131]. L'apparition de diarrhées et de nausées est aussi souvent recensée ainsi que la survenue d'une alopecie observée chez 13,9 % des patients traités [135].

Une tératogénicité de la molécule a été observée lors des études réalisées chez les animaux [132]. De ce fait les femmes doivent utiliser une méthode de contraception efficace avant et pendant le traitement par teriflunomide. Les hommes sont également mis en garde car le tériflunomide a été détecté dans le sperme [137].

c. Le dimethyl fumarate

c.1. Présentation

Le dimethyl fumarate (DMF) est un ester de l'acide fumarique commercialisé en Europe depuis 2013 sous le nom de Tecfidera® (Biogen Idec). Il est indiqué dans le traitement de la SEP –RR et se présente sous forme de gélules disponibles aux dosages de 120 mg et 240 mg [138]. Sa délivrance est possible en officine depuis le 30 juin 2015.

c.2. Mécanisme d'action

Le dimethyl fumarate a montré des effets bénéfiques dans le traitement de l'EAE. Même si son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé, il semblerait que le médicament exerce un effet neuroprotecteur au niveau du SNC par l'activation de voies anti oxydantes [112]. En effet, le DMF permettrait la translocation nucléaire du facteur NRF2 (*erythroid-derived 2-like 2*) qui active la transcription de gènes anti oxydants [139]. En piégeant les espèces réactives de l'oxygène dues au stress oxydatif, le DMF exerce un effet cytoprotecteur sur les neurones et les astrocytes [140].

Le DMF présente aussi un effet anti inflammatoire en inhibant l'action du facteur NF- κ B qui régule la production de cytokines pro inflammatoires et de molécules d'adhésion [140].

c.3. Etudes comparatives

Etudes	Traitements comparés	Année
CONFIRM	Dimethyl fumarate 240mg 2prises/jour Dimethyl fumarate 240mg 3prises/jour Acétate glatiramère Placebo	2007
DEFINE	Dimethyl fumarate 240mg 2prises/jour (BID) Dimethyl fumarate 240mg 3prises/jour (TID) Placebo	2007

Tableau 10. Traitements comparés lors des études réalisées sur le dimethyl fumarate.

Après 24 semaines de traitement, les résultats de l'étude CONFIRM ont révélé une diminution significative du taux de poussées annuel avec le diméthyl fumarate en 2 prises (0,22) ou trois prises par jour (0,20) et avec l'acétate de glatiramère (0,29) en comparaison au placebo (0,40) [112]. Une diminution du nombre de lésions à l'IRM a également été constatée.

Dans l'essai DEFINE, une réduction statistiquement significative du taux annuel de poussées a été mise en évidence (53 % pour BID et 48 % pour TID) comparativement au placebo [139]. Le DMF a un impact sur la progression du handicap : après deux ans de traitement avec deux prises par jour ce critère est réduit de 38 % pour BID par rapport au placebo.

En plus de résultats positifs obtenus sur les paramètres IRM, des données démontrent l'effet remarquable du DMF (2 prises par jour) sur l'atrophie cérébrale avec une diminution de 21% sur deux ans de traitement par rapport au placebo [139].

L'étude du traitement par DMF chez des patients diagnostiqués il y a moins d'un an et naïfs de tout traitement a obtenu des résultats très satisfaisants, avec une réduction du taux de poussées, de la progression du handicap et des lésions visibles à l'IRM. L'administration

précoce de DMF permet d'obtenir de meilleures statistiques concernant ces différents paramètres et suggère que l'initiation du traitement dès le début de la pathologie a un impact sur son activité et permet, à long terme, de meilleurs résultats.

Selon la HAS, le diméthyl fumarate est une alternative aux autres médicaments indiqués dans le traitement de fond de la SEP-RR ; cependant la Commission de la transparence reconnaît l'intérêt de la mise à disposition d'une spécialité par voie orale supplémentaire [92].

c.4. Effets indésirables

Les symptômes les plus courants dus au traitement par DMF sont des bouffées congestives dans 34 % des cas [138] et des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales).

Le traitement diminue le taux de lymphocytes circulants d'environ 30 % par rapport à la valeur initiale. Il est recommandé de pratiquer une NFS régulièrement afin d'éviter une déplétion trop importante qui favoriserait l'apparition d'infections opportunistes. Un cas de LEMP létale a été déclaré chez un patient traité par DMF [139].

Lors des essais cliniques, une cétonurie a fréquemment été observée chez les patients traités par Tecfidera®. Bien que celle-ci n'ait pas eu de conséquence clinique, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant et pendant le traitement. Une surveillance de la fonction hépatique est aussi conseillée [138].

3. Les traitements hors AMM

Certaines molécules sont parfois utilisées pour le traitement de la sclérose en plaques alors que cette indication n'est pas spécifiée dans leurs RCP. Il s'agit d'une prescription dite « hors AMM ». C'est le cas notamment du cyclophosphamide ou du rituximab.

a. Le cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est un immunosuppresseur indiqué dans le traitement de tumeurs cancéreuses et de certaines maladies auto-immunes. Il s'est également révélé efficace dans le traitement de l'EAE. Les premiers essais cliniques réalisés ont montré un effet bénéfique sur la SEP-RR et la SEP secondairement progressive.

Il s'agit d'un agent alkylant qui empêche la réplication de l'ADN en y ajoutant des groupements alkyles. Ce phénomène conduit à la mort cellulaire. Les cellules à prolifération rapide sont sensibles aux effets de la molécule.

Le cyclophosphamide diminue le taux de lymphocytes B et T et essentiellement des L_T CD4+ [141]. Il est aussi favorable au développement d'une réponse immune Th2 anti-inflammatoire au détriment d'une réponse Th1. Les taux de sécrétion d'IL-12 (cytokine pro inflammatoire) et de l'IFN γ sont également diminués avec le cyclophosphamide.

Lors d'une comparaison restropective, le cyclophosphamide administré à la dose de 700mg/m² par mois pendant 12 mois puis une administration tous les deux mois pendant 24 mois s'est montré aussi efficace que la mitoxantrone sur le temps écoulé avant l'apparition d'une poussée et sur les paramètres IRM. Les effets secondaires signalés comprennent une cystite hémorragique, l'apparition d'infection, de cancer de la vessie, une infertilité, des nausées ou vomissements, et une alopécie [141].

b. Le rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal développé initialement pour le traitement des lymphomes à cellules B et indiqué également dans la polyarthrite rhumatoïde. C'est une molécule qui cible les protéines CD20 exprimées par les lymphocytes pré-B et B matures. Le traitement par rituximab entraîne une déplétion du taux de cellules B via des mécanismes provoquant la lyse cellulaire (apoptose, cytotoxicité cellulaire et cytotoxicité dépendante du complément) [142].

Lors d'un essai comparatif entre le rituximab et un placebo, aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le délai de progression de la SEP, bien que les patients ayant reçu le rituximab présentaient moins de nouvelles lésions à l'IRM [143]. Malgré ce résultat, l'étude montre que ce délai était retardé chez les patients de moins de 51 ans et chez ceux présentant des lésions rehaussées au gadolinium avant l'initiation du traitement. Cela laisse suggérer que rituximab pourrait avoir un intérêt tant que les processus inflammatoires sont présents chez les patients.

De rares cas de LEMP ont été rapportés suite à un traitement par rituximab. Les effets indésirables les plus recensés sont des infections, des leucopénies, des nausées, et des réactions liées à la perfusion avec un syndrome pseudo grippal [142].

4. Traitements symptomatiques

La sclérose en plaques est responsable de nombreux symptômes qui altèrent considérablement la qualité de vie des patients. La qualité de vie liée à la santé est un concept qui réunit des dimensions médicales, psychologiques et sociales. Il est essentiel que les patients expriment leur inconfort car des traitements existent pour réduire la gêne quotidienne. La prise en charge symptomatique repose également sur des règles hygiéno-diététiques et sur des médecines complémentaires.

a. La rééducation

La rééducation fonctionnelle est une composante essentielle de la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques. Elle repose essentiellement sur la kinésithérapie et l'ergothérapie qui sont des thérapeutiques qui s'intéressent aux conséquences de la pathologie, et sur l'auto rééducation.

La kinésithérapie a pour objectif principal le maintien ou l'amélioration de l'autonomie fonctionnelle du patient. Les séances réalisées peuvent réduire les symptômes moteurs, sensitifs, algiques et les troubles de l'équilibre ou les troubles sphinctériens [144]. Cette rééducation est basée sur des techniques manuelles à type d'étirements, de travail des chaînes musculaires ou par des massages.

L'auto rééducation consiste à réaliser, en suivant les conseils d'un kinésithérapeute, des séances quotidiennes d'étirements et à développer des postures adaptées pour optimiser les fonctions sensitives et motrices [145]. L'implication du patient est primordiale et il devient en cela acteur de sa prise en charge.

L'ergothérapie permet aux patients de garder leur indépendance et leur autonomie dans leur environnement quotidien. Il s'agit d'une thérapeutique non médicamenteuse complémentaire des interventions rééducatives.

L'ergothérapeute utilise des exercices, des jeux, ou des mises en situations d'actions quotidiennes pour évaluer l'activité du patient dans son environnement. Il peut alors apporter des conseils pour favoriser une activité adaptée et sécurisée, et lutter contre les situations de handicap. Il peut aussi proposer aux patients d'utiliser des dispositifs médicaux disponibles en pharmacie d'officine qui constituent des aides techniques pour faciliter certains gestes de la vie quotidienne [146].

La kinésithérapie se réfère prioritairement à l'autonomie gestuelle du patient, là où l'ergothérapie privilégie l'activité, ce qui en fait deux techniques complémentaires [147].

b. La fatigue

Dans la sclérose en plaques la fatigue est associée à une qualité de vie réduite. Les patients doivent trouver un nouveau rythme de vie et des mesures simples peuvent leur permettre de mieux gérer leur fatigue. En planifiant judicieusement ses activités quotidiennes le patient a une meilleure gestion de son énergie et est moins fatigué en cours de journée [148]. Il est également important de s'accorder un temps de récupération d'une vingtaine de minutes au cours de la journée. Un sommeil de bonne qualité, un régime alimentaire équilibré et une activité physique progressive et non violente peuvent aussi s'avérer très utiles [149].

Pour les patients présentant un phénomène d'Uhthoff, les bains ou douches froides (17°C) peuvent également réduire la fatigue en améliorant la conduction nerveuse [150]. Il

leur est aussi conseillé d'éviter la pratique d'activité physique aux heures les plus chaudes de la journée.

Le médecin peut apprécier le retentissement de la fatigue dans la vie quotidienne de chaque patient et éventuellement proposer un traitement pharmacologique adapté. A ce jour les médicaments les plus prescrits en France sont l'amantadine (Mantadix®) – dont le mécanisme d'action pour le traitement de la fatigue n'est pas élucidé - et le modafinil (Modiodal®) ; bien que leur efficacité soit mal documentée et que les essais cliniques concernant le modafinil n'aient pas montré d'avantage dans cette indication par rapport au placebo [151].

Des approches non pharmacologiques telles que la relaxation, la gestion du stress ou encore la kinésithérapie et l'ergothérapie peuvent aussi s'avérer utiles pour limiter la fatigue des patients.

c. Les douleurs

Les douleurs aggravent le handicap des patients en particulier sur le plan professionnel et altèrent leur qualité de vie. Le traitement pharmacologique de la douleur dans la sclérose en plaques est essentiel mais peut s'avérer difficile en raison des différentes étiologies possibles.

La douleur oculaire liée au phénomène inflammatoire est soulagée par une administration intraveineuse de méthylprednisone et l'adjonction de paracétamol. Les douleurs neuropathiques chroniques ou apparaissant lors des poussées sont généralement traitées avec des antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine, lamotrigine) [152].

Les douleurs lombaires et musculo squelettiques liées à l'évolution de la maladie sont soulagées par la prise d'anti inflammatoires non stéroïdiens et des soins de kinésithérapie. Des dispositifs d'aide à la marche peuvent améliorer la posture des patients et limiter ces douleurs.

La prise en charge des syndromes pseudo grippaux et des douleurs localisées au site d'injection est basée sur la prescription d'antalgiques, essentiellement du paracétamol [152].

d. Les troubles moteurs

Les troubles de la marche dans la SEP sont fréquents mais améliorés par une rééducation fonctionnelle et une activité physique régulière. Un nouveau médicament, la fampridine, est disponible pour améliorer la capacité de marche chez les patients adultes atteints de SEP.

d.1. La fampridine

i. Présentation

La fampridine ou 4-aminopyridine (4-AP) est un dérivé du noyau pyridine caractérisé par un groupement amine en position 4. Il s'agit d'une molécule lipophile qui traverse facilement la BHE [153]. Elle est commercialisée sous la dénomination Fampyra® (Biogen Idec), comprimés à libération prolongée 10 mg. Sa prescription est indiquée chez les patients présentant un handicap à la marche (score EDSS compris entre 4 et 7) [154], et ce quelle que soit la forme de la SEP. Il s'agit de la première molécule dont l'AMM, obtenue en 2011, est établie pour ce critère dans la prise en charge de la SEP. Sa dispensation s'effectue en pharmacie de ville.

La prescription initiale de fampridine est réservée aux neurologues et limitée à deux semaines car les bénéfices cliniques sont généralement observés dès le début du traitement. Un test d'efficacité est nécessaire pendant ces 15 jours. Il s'agit d'une épreuve de marche chronométrée afin d'évaluer l'amélioration de la marche. En l'absence d'amélioration le traitement sera stoppé.

ii. Mécanisme d'action

Les études animales ont démontré que la fampridine améliore la conduction de l'influx nerveux [155]. Le phénomène de démyélinisation conduit à l'exposition de régions axonales riches en canaux potassiques entraînant une fuite de potassium qui perturbe le phénomène saltatoire de l'influx nerveux. Le mécanisme présumé des effets thérapeutiques de la fampridine dans la SEP est la restauration de la conduction par le blocage de ces canaux potassiques [156].

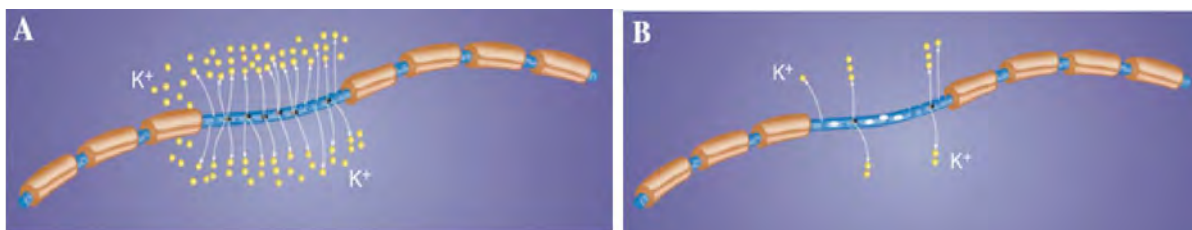


Figure 27. Mécanisme d'action de la fampridine : exposition des canaux potassiques suite à la démyélinisation (A) et blocage des canaux potassiques par la fampridine (B) [156]

iii. Etudes comparatives

Deux études MS-F203 et MS-F204 ont été réalisées avec la fampridine (10 mg deux prises par jour) versus placebo (tableau 11).

Etudes	Traitements comparés	Année
MS-F203	Fampridine 10mg 2prises/jour Placebo	2006
MS-F204	Fampridine 10mg 2 prises/jour Placebo	2007

Tableau 11. Traitements comparés lors des études réalisées sur la fampridine.

Au cours de ces deux études le critère principal d'évaluation était l'amélioration de la vitesse de marche mesurée par l'épreuve chronométrée sur 8 mètres aussi appelée « Timed 25-foot walk ». Un patient était qualifié de répondeur au traitement si sa vitesse de marche était augmentée sur trois des quatre visites réalisées pendant l'essai par rapport aux mesures obtenues pendant cinq visites réalisées avant l'initiation du traitement [153].

Les deux études ont permis de constater qu'un nombre plus important de patients traités par Fampyra étaient répondeurs comparativement au groupe traité avec le placebo (MS-F203 : 34,8 % vs. 8,3 %, $p < 0,001$; MS-F204 : 42,9 % vs. 9,3 %, $p < 0,001$) [154]. La vitesse de marche était augmentée en moyenne de 25 % dans les deux études par rapport aux bras placebo de MS-F203 et MS-F204 dont les taux respectifs de l'amélioration étaient 5,3 % et 7,8 % [154].

La prise de fampridine permet également une amélioration de la force des membres inférieurs chez les patients répondeurs [153].

iv. Effets indésirables

Les effets indésirables recensés sont des troubles de l'équilibre, une insomnie, des crises d'épilepsie, des infections des voies urinaires et des voies respiratoires, des vertiges, des céphalées, des douleurs dorsales, une asthénie et des paresthésies [156]. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant le traitement et régulièrement pendant la prise du médicament car en cas d'insuffisance rénale, même légère, le traitement devra être arrêté [154].

e. La spasticité

La spasticité perturbe souvent la réalisation d'activités quotidiennes et représente un risque majeur d'aggravation du handicap à long terme, c'est pourquoi sa prise en charge et son traitement sont importants. La spasticité peut être soulagée par des soins de kinésithérapie. Des médicaments myorelaxants sont disponibles pour réduire l'incommodité associée à la spasticité : le baclofène (Lioresal®), le dantrolène (Dantrium®) et la tizanidine (Sirdalud®). Leur efficacité semble cependant modeste et les effets indésirables principaux sont une somnolence excessive et des sensations vertigineuses [157].

Il est parfois possible d'avoir recours à une administration intrathécale continue de baclofène par l'intermédiaire d'une pompe implantable sous cutanée. Cette technique utilise

des doses inférieures à celles utilisées lors de l'administration orale. Les effets indésirables sont alors diminués, mais comme il s'agit d'une procédure lourde celle-ci est réservée aux formes sévères de spasticité après échec des traitements oraux [158].

L'injection intramusculaire de toxine botulinique A (Botox®) peut aussi être une alternative thérapeutique efficace en cas de spasticité.

Si la réponse aux traitements anti spastiques est jugée insuffisante, il existe désormais une nouvelle alternative pour les patients atteints de sclérose en plaques souffrant de spasticité modérée à sévère : le Sativex®.

e.1. Sativex®

i. Présentation

La spécialité Sativex® (GW Pharmaceuticals) se compose d'un mélange de 2,7 mg delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et de 2,5 mg de cannabidiol (CBD), extraits de la plante *Cannabis sativa L.* [159]. Le médicament se présente sous la forme d'une solution buccale en spray.

Le 8 janvier 2014, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a délivré l'AMM pour le Sativex®. Cependant la date de commercialisation en France n'est toujours pas connue. Le médicament est indiqué pour soulager la spasticité dans la sclérose en plaques après échec des autres thérapeutiques [160]. Il sera utilisé en association au traitement anti spastique déjà en cours. La première prescription sera réservée aux neurologues hospitaliers et la délivrance se fera en pharmacie de ville suivant la réglementation des produits stupéfiants.

ii. Mécanisme d'action

Les substances de Sativex® ciblent les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. Les récepteurs CB1 sont largement distribués dans le système nerveux central et les récepteurs CB2 sont exprimés à des niveaux élevés sur les cellules immunitaires. De part cette distribution les effets psychoactifs des cannabinoïdes sont associés à CB1, tandis que CB2 est responsable essentiellement d'effets anti inflammatoires et immunomodulateurs [161].

Les mécanismes par lesquels le médicament exerce ses effets ne sont pas clairement élucidés mais la fixation des cannabinoïdes sur les récepteurs CB2 diminue la libération de facteurs pro inflammatoires tels que l'oxyde nitrique et le TNF α et active celle des cytokines anti inflammatoires IL-4 et IL-10 [161]. Les cannabinoïdes ont donc un effet sur la polarisation des cellules T helpers : ils favorisent une réponse immunitaire Th2 au détriment d'une réponse Th1 [162].

iii. Etudes comparatives [163]

Etudes	Traitements comparés	Année
GWMS 0106	2,7 mg THC + 2,5 mg CBD (dose maximale autorisée : 48 doses / jour) Placebo	2004
GWCL 0403	2,7 mg THC + 2,5 mg CBD (dose maximale autorisée : 24 doses / jour) Placebo	2005
GWSP 0604	2,7 mg THC + 2,5 mg CBD pendant 4 semaines Puis 2,7 mg THC + 2,5 mg CBD versus Placebo pendant 12 semaines chez les patients ayant une diminution du score initial de spasticité d'au moins 20 % à l'issue du premier traitement. (dose maximale autorisée : 12 doses par jour)	2009

Tableau 12. Traitements comparés lors des études réalisées sur le 2,7 mg THC + 2,5 mg CBD.

La variation du score de spasticité était le critère d'évaluation principal de ces différentes études. Il s'agit d'une auto évaluation réalisée par le patient à l'aide d'une échelle numérique allant de 0 à 10 (0 = pas de spasticité ; 10 = spasticité +++). Cela permet au patient d'évaluer chaque jour à heure constante la sévérité moyenne de la spasticité ressentie durant les 24 heures précédentes.

Les évaluations ont eu lieu à 6 semaines de traitement pour les deux premières études et à 16 semaines de traitement pour l'étude GWSP 0604, puis comparées aux scores initiaux.

Les patients étaient dits « répondeurs » au traitement lorsque leur score de spasticité était diminué d'au moins 30 % par rapport au score initial. Pour les trois études présentées, les résultats ont mis en évidence un pourcentage de patients répondeurs plus important dans le groupe ayant reçu le traitement que dans le groupe ayant reçu le placebo.

Une diminution du score de spasticité a été observée dans les trois études avec respectivement des valeurs de - 0.52 pour GWMS 0106, - 0.23 pour GWCL 0403 et - 0.84 pour GWSP 0604.

Cependant, la Haute Autorité de Santé a jugé que le service médical rendu par Sativex® est faible dans l'indication de l'AMM en raison des critères de sélection des patients lors des différentes études.

iv. Effets indésirables

L'un des risques majeurs de l'utilisation de Sativex® est l'accoutumance qui peut entraîner un usage abusif du produit et l'apparition d'une dépendance.

L'incidence des effets secondaires liés à l'utilisation de Sativex® varient considérablement en fonction de la dose nécessaire pour limiter efficacement la spasticité. Les principaux effets indésirables sont des effets psychiques (étourdissements, somnolence, sensations vertigineuses, céphalées) réversibles à l'arrêt du traitement [157].

f. Les troubles cérébelleux

Actuellement il n'existe pas de traitement spécifique pour les tremblements observés dans la SEP. Des études ont montré un effet bénéfique de l'utilisation du propranolol ou de l'isoniazide, mais il s'agit d'études réalisées sur un petit échantillon de patients avec un manque d'informations sur l'utilisation à long terme [164].

Pour faciliter les activités quotidiennes telles que l'écriture ou l'alimentation, l'utilisation de stylos lestés et de couverts ergonomiques est conseillée aux patients car le poids de ces aides techniques permet de réduire les tremblements en stabilisant les mouvements.

La rééducation est très importante dans la considération des troubles de l'équilibre. Des exercices multiples concernant les déplacements, les tenues de positions, et l'appréciation des changements de position en situation de chutes permettent aux patients d'accomplir des progrès fonctionnels [165].

Les troubles de l'élocution associés au syndrome cérébelleux peuvent être pris en charge par un orthophoniste. La rééducation orthophonique permet le travail de l'articulation et un contrôle du débit des mots.

g. Les troubles cognitifs

Tout comme pour les troubles cérébelleux, il n'y a pas de traitement pharmacologique défini pour les troubles cognitifs de la SEP. Cependant les traitements de fond peuvent réduire le phénomène d'atrophie cérébrale et donc limiter la progression des troubles cognitifs à long terme [166].

Certaines molécules comme le donépézil, la mémantine ou la rivastigmine utilisées contre la maladie d'Alzheimer ont été étudiées mais les résultats fournis pour le traitement des troubles cognitifs de la SEP sont inconstants [167]. De plus vastes études sont nécessaires pour confirmer leur efficacité dans cette indication.

La réadaptation cognitive, assurée par des neuropsychologues ou des orthophonistes, aide les patients à compenser leurs troubles de la mémoire ou le ralentissement de leurs processus d'apprentissage par des exercices de mémorisation ou par la mise en place de « stratégies compensatoires ». Cette méthode permet d'améliorer le sens de l'organisation de la personne, le but étant de faciliter l'exécution d'une tâche devenue difficile [167]. Il s'agit d'adopter de nouvelles habitudes comme par exemple la tenue d'un agenda ou la réalisation d'une liste des tâches à réaliser.

h. Les troubles sexuels

La fonction sexuelle peut être altérée au cours de la sclérose en plaques. Une prise en charge médicale du déficit peut être proposée, aussi bien chez l'homme que chez la femme.

La gestion des dysfonctions érectiles chez l'homme est maintenant bien au point avec la disponibilité de médicaments par voie orale. La thérapie de première ligne repose sur des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 comme le sildénafil (Viagra®) ou le tadalafil (Cialis®) qui facilitent l'érection [81]. En cas d'échec ou de contre-indication aux traitements oraux, des injections intracaverneuses de prostaglandines E1 peuvent aussi être réalisées. L'injection d'alprostadil (Edex®, Caverject®) doit avoir lieu immédiatement avant le rapport sexuel [168]. Seul le traitement injectable est aujourd'hui remboursé par la Sécurité Sociale.

Chez les femmes la sécheresse vaginale et la dyspareunie – douleur lors des rapports sexuels- peuvent être soulagées par l'utilisation de lubrifiants ou d'œstrogènes par voie locale [169].

Quel que soit le trouble sexuel observé, une prise en charge psychologique renforce la relation du couple en améliorant la communication et l'image corporelle du patient, ce qui influence positivement la satisfaction sexuelle.

i. Les troubles sphinctériens

La prescription de médicaments anticholinergiques (oxybutynine : Ditropan®, chlorure de trospium : Cériss®, solifénacine : Vesicare®, ...) permet de diminuer l'hyperactivité de la vessie à l'origine d'une incontinence urinaire. Ces molécules aident aussi à prévenir la pollakiurie et l'urgence [170]. La limite d'utilisation des anticholinergiques est la fréquence de leurs effets indésirables : sécheresse buccale, constipation, confusion et rétention urinaire [171]. Des injections de toxine botulinique type A dans le détrusor peuvent être réalisées en cas d'échec des anticholinergiques [170].

Des dispositifs médicaux peuvent assurer une aide à la prise en charge de l'incontinence : il existe des absorbants pour incontinence légère (protection périodique chez les femmes et coquilles absorbantes ou étui pénien avec poche de recueil chez les hommes) ou pour incontinence modérée (change complet super absorbant). Des appareils de recueil d'urines et des protections de literie (alèses imperméables) peuvent également être proposés aux patients. Le pharmacien a un rôle d'information et peut prodiguer des conseils pratiques : éviter la consommation de boissons diurétiques le soir (tisane au thé vert par exemple), privilégier des vêtements faciles à retirer, faciliter l'accès aux toilettes en dégagant l'espace de tout obstacle potentiel. Il faut aussi veiller à conserver une hygiène en changeant souvent les protections, ce qui permet d'éviter les odeurs désagréables.

Lorsque le mode mictionnel du patient n'est plus adapté et qu'il existe une rétention urinaire, la réalisation d'un autosondage intermittent sera proposée afin d'éviter tout risque infectieux de l'appareil urinaire bas ou haut [69]. Cette technique consiste à vider la vessie par

l'intermédiaire d'une sonde introduite dans l'urètre jusqu' dans la vessie, puis enlevée dès que la vessie est vidée.

Concernant les troubles digestifs, la prise en charge a pour but de lutter contre le ralentissement du transit afin d'éviter la constipation qui, accentuée par une anomalie de relâchement du sphincter anal, peut conduire à des fécalomes. Pour cela des règles diététiques peuvent être rappelées par le pharmacien au comptoir : favoriser une alimentation riche en fibres grâce à une consommation de fruits et légumes ou encore de céréales, et boire minimum 1,5 litres d'eau par jour. La verticalisation et la pratique d'une activité physique quotidienne favorise aussi le réflexe d'exonération [172]. Lorsque les changements d'habitudes de vie ne suffisent pas pour maîtriser la constipation, des médicaments laxatifs peuvent être utilisés.

En privilégiant des exonérations régulières, le traitement de la constipation permet de lutter contre la stagnation des matières fécales dans le rectum et donc contre l'incontinence fécale [69]. L'utilisation d'un obturateur anal se présentant sous forme d'un tampon en mousse peut être proposée par un médecin, et être d'un secours non négligeable pour les patients incontinents.

j. Les troubles psychiques

La prise en charge de la dépression chez les patients qui ont une SEP implique une psychothérapie et un traitement pharmacologique [83]. Il est tout d'abord essentiel que le patient puisse communiquer ouvertement avec son entourage en cas de baisse de moral. La psychothérapie constitue une aide à l'acceptation de la maladie et de ses conséquences, et peut éviter l'apparition d'une dépression authentique [173]. Dans les cas de dépressions modérées ou sévères, une aide médicamenteuse est proposée. Il existe de nombreux antidépresseurs ; les traitements de première intention font appel aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, en raison de leur meilleure tolérance [174].

Lorsqu'il s'agit d'une anxiété, le traitement fait appel le plus souvent à des anxiolytiques.

Dans le cas de l'apathie, des techniques de soins appropriées s'adressant aux aidants sont à mettre en place. Il s'agit d'adapter une attitude bienveillante à l'égard du patient, de rechercher, solliciter et valoriser les potentialités préservées, et de solliciter le patient sur ces centres d'intérêts en fonction de ses capacités, tout en privilégiant un environnement familial et rassurant. Des thérapies de stimulation cognitive ou de réhabilitation psycho-sociale peuvent être proposées et pratiquées par un personnel formé. Le traitement pharmacologique s'il existe devra être réévalué surtout si celui-ci comprend des médicaments à risque d'effets secondaires favorisant l'apathie tels que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, galantamine, rivastigmine), la mémantine ou les anti psychotiques [84].

k. Les troubles visuels

Le traitement de la névrite optique rétrobulbaire est celui des poussées de sclérose en plaques, c'est-à-dire la corticothérapie. La diplopie sera corrigée en utilisant un cache œil partiel ou total. A terme la pose d'un prisme sur le verre de lunette offre un bon moyen de traitement de la vision double. Si elle persiste, une intervention chirurgicale pour renforcer les muscles dont la commande est déficitaire et affaiblir ceux qui sont trop actifs peut être proposée [87].

Enfin, une rééducation orthoptique permet d'améliorer les troubles visuels. A travers d'exercices, l'orthoptiste apprend au patient à mieux faire travailler ses yeux et atténue les gênes ressentis. Des conseils peuvent être donnés comme avoir un éclairage suffisant dans la pièce où l'on se trouve, porter des verres colorés (jaunes ou orangés) pour réduire l'éblouissement, et avoir recours à des loupes ou des systèmes grossissants pour la lecture quotidienne [175].

5. Les thérapies expérimentales pour la remyélinisation [176]

Comme vu précédemment, le phénomène de remyélinisation qui permet de reconstituer une nouvelle gaine de myéline autour des axones lésés lors des poussées de SEP a ses limites. Des nouvelles stratégies de régénération de myéline sont actuellement étudiées.

La remyélinisation peut être stimulée par voie endogène ou par voie exogène. Par voie endogène, il s'agit de provoquer la réparation spontanée de la myéline. Une technique utilisant un anticorps monoclonal humanisé est notamment à l'étude. Cet anticorps cible une protéine LINGO-1 qui est un inhibiteur de la différenciation des cellules oligodendrogiales immatures. Dans des modèles animaux de démyélinisation, l'utilisation de cet anticorps favorise la remyélinisation en créant un environnement favorable pour l'activation des CPO. Un essai clinique est actuellement en cours pour déterminer la capacité réelle de l'anti-LINGO-1 à stimuler la régénération neuronale.

La voie exogène de remyélinisation concerne la transplantation de cellules souches. Les cellules souches sont des cellules ayant la capacité de s'auto renouveler et de générer des types cellulaires très spécialisés. L'objectif de cette stratégie est de recréer des oligodendrocytes producteurs de myéline dans les lésions. Les difficultés résident dans la migration limitée des cellules transplantées sur de nombreux sites de lésions, ou encore le rejet immunitaire des cellules transplantées. Actuellement il n'existe pas de traitement validé utilisant les cellules souches dans la SEP mais cela suscite un grand intérêt scientifique.

6. Les thérapeutiques alternatives

Les thérapeutiques alternatives peuvent aider à soulager certains symptômes. En aucun cas elles ne peuvent prétendre guérir la SEP, et les effets bénéfiques rapportés sont très souvent subjectifs.

a. La naturopathie

La naturopathie est un ensemble unique de principes qui met l'accent sur la prévention des maladies et qui encourage la responsabilité individuelle pour obtenir une santé optimale. Les méthodes utilisées par les naturopathes incluent entre autres l'alimentation, la relaxation, l'homéopathie, la phytothérapie [177].

a.1. L'alimentation

Une bonne nutrition est le fondement de la prévention des maladies. De façon générale les naturopathes préconisent une alimentation saine et équilibrée, mais ils peuvent aussi proposer des régimes individualisés à chaque patient. Dans le cas de la SEP il est établi qu'une consommation d'aliments riches en acides gras oméga 3 (poissons, huiles de colza, noix, etc...) permet de réduire le niveau de cytokines pro inflammatoires et de métalloprotéinases [178].

a.2. La relaxation

La sophrologie, l'hypnose ou encore le yoga sont des méthodes de relaxation qui visent à développer la sensation de « lâcher prise ». Ces techniques, basées sur une prise en compte globale du corps et du psychisme, ont pour but de se réapproprier et de se réconcilier avec son corps.

La sophrologie cherche à réaliser l'harmonie entre le corps et l'esprit. Elle s'appuie sur la respiration contrôlée, la relaxation profonde, et la concentration. Cette technique permet aux patients de mieux surmonter la peur et l'anxiété, et peut réduire la douleur chronique [179].

L'hypnose est un état de conscience particulier entre la veille et le sommeil induit par les suggestions du thérapeute. Elle est souvent utilisée pour modifier des comportements, comprendre des problèmes émotionnels ou psychologiques, et pour soulager la douleur.

Le yoga consiste essentiellement en l'enchaînement de postures, un travail respiratoire et un travail sur les capacités de concentration. Les résultats d'une méta analyse réalisée en 2014 concluent à un effet bénéfique du yoga sur la fatigue et l'humeur des patients ayant la sclérose en plaques [180]. Il peut être considéré comme une alternative pour les personnes n'ayant pas une activité physique régulière.

a.3. L'homéopathie

L'homéopathie est une thérapeutique basée sur le principe de similitude : toute substance capable de provoquer chez un individu sain des symptômes, peut à très faibles doses faire disparaître ces mêmes symptômes chez un individu malade. L'homéopathie emploie des doses infinitésimales obtenues par des dilutions successives d'une substance naturelle de base qui peut être d'origine végétale, minérale ou animale. Un autre principe de l'homéopathie est la globalité : le choix du traitement va également dépendre du « terrain » du patient, c'est-à-dire de ses caractéristiques personnelles [181]. Ceci dit, il y a quelques médicaments homéopathiques pour lesquels il est possible de faire une généralisation et qui sont fréquemment utilisés dans les symptômes de la SEP (tableau 13) [182].

Symptômes	Souches utilisées
Anxiété	<i>Ignatia amara</i>
Constipation	<i>Opium</i>
Diplopie	<i>Gelsemium sempevirens</i>
Fatigue musculaire	<i>Arnica montana</i>
Fourmillements, engourdissements	<i>Secale</i>
Névrite optique	<i>Phosphorus</i>
Rétention urinaire	<i>Causticum</i>
Spasmes	<i>Cuprum metallicum</i>

Tableau 13 : Exemples de souches utilisées en fonction des symptômes [182]

a.4 La phytothérapie

Pratique ancestrale et culturelle, la phytothérapie a accompagné toutes les civilisations. Les plantes médicinales ont constitué les premiers médicaments, mais avec le développement de la chimie de synthèse leur utilisation a fortement régressée. Depuis quelques décennies, la phytothérapie connaît un regain d'intérêt porté par le désir du grand public de se tourner vers des médecines naturelles [183]. Certaines plantes ont prouvé leurs effets dans les modèles expérimentaux et sur les symptômes de la SEP (tableau 14).

Plainte	Plante utilisée
Fatigue	Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)
Troubles dépressifs	Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)
Troubles du sommeil	Valériane (<i>Valeriana officinalis</i>)

Tableau 14. Exemples de plantes utilisées en fonction des plaintes exprimées par le patient [184]

Toutefois l'utilisation thérapeutique des plantes n'est pas sans danger. Des interactions entre plantes médicinales et produits pharmaceutiques sont rapportées ; c'est le

cas par exemple du millepertuis qui, par son action d'inducteur enzymatique, peut réduire l'efficacité de certains médicaments (anticoagulants, contraceptifs oraux, etc...).

D'autres plantes comme l'échinacée ou l'algue spiruline sont contre indiquées chez les patients SEP en raison de leurs propriétés immunostimulantes [178].

a.5 L'aromathérapie

L'aromathérapie désigne l'utilisation médicale des extraits aromatiques de plantes sous forme d'huiles essentielles. Cette thérapie fait avant tout appel au sens olfactif. Les huiles essentielles peuvent être utilisées en diffusion atmosphérique, en inhalation ou en application cutanée par exemples. Dans ce dernier cas elles doivent être diluées dans une huile végétale comme l'huile d'amande douce. Chez les patients SEP l'aromathérapie peut être efficace pour soulager les douleurs, les spasmes, améliorer le sommeil, la relaxation et la mobilité des articulations [178]. Elle favorise également la sensation de bien-être.

Indications	Huiles essentielles pouvant être utilisées
Anxiété, nervosité Troubles du sommeil	Camomille romaine (<i>Chamaemelum nobile</i>) Lavande fine (<i>Lavendula angustifolia</i>) Lavandin super (<i>Lavendula hybrida</i>) Mandarine (<i>Citrus reticulata</i>) Marjolaine (<i>Origanum majorana</i>) Petit grain Bigaradier (<i>Citrus x aurantium</i>) Ylang-ylang (<i>Cananga odorata</i>)
Contractures musculaires	Eucalyptus citronné (<i>Eucalyptus citriodora</i>) Gaulthérie couchée (<i>Gaultheria procumbens</i>) Romarin à camphre (<i>Rosmarinus officinalis</i>)

Tableau 15 : Exemple d'huiles essentielles pouvant être utilisées pour soulager certains troubles de la SEP
[185]

a.6. La réflexologie

La pratique de la réflexologie consiste à exercer une pression sur des zones spécifiques des pieds et des mains pour agir, par l'intermédiaire de récepteurs, sur des régions correspondantes de l'organisme. La réflexologie favorise la relaxation et, en atténuant certains symptômes, peut améliorer la qualité de vie des patients. En effet, elle peut être utile en cas de SEP pour diminuer la douleur, les spasmes et la constipation [178].

b. L'acupuncture

L'acupuncture est une méthode thérapeutique très ancienne. Son utilisation est assez commune chez les patients atteints de SEP mais la preuve de son efficacité reste relativement controversée [186]. La théorie de l'acupuncture est telle : les maladies sont liées à une perturbation de l'équilibre énergétique. La thérapie repose sur la stimulation de points spécifiques de l'organisme pour rétablir la bonne circulation de cette énergie. Cette stimulation est essentiellement réalisée via l'implantation et la manipulation de fines aiguilles [187]. Les patients ayant recours à cette méthode déclarent ressentir une amélioration de leur bien-être. Parfois l'acupuncture peut améliorer la marche ou l'équilibre, peut réduire la douleur, la fatigue, la spasticité, l'incontinence urinaire, ou encore la dépression [186].

VIII. LES STRUCTURES D'ACCEUIL ET D'INFORMATIONS DES PATIENTS

La constitution d'associations et de réseaux de santé contribuent à la prise en charge du patient et à son information, et apportent une aide pour la gestion de la vie quotidienne des patients. Des structures médico-sociales offrent une possibilité d'hébergement et de soins pour les personnes contraintes, par leur handicap, à une situation de forte dépendance. Enfin, divers documents et services sont mis à disposition des patients pour répondre aux mieux à leurs questions.

A. Les associations nationales de la SEP

Les associations représentent les patients et défendent leurs droits. Elles ont de nombreuses missions dont celles d'accompagner les patients et leur entourage, d'apporter une information actualisée, de soutenir la recherche scientifique sur la sclérose en plaques, et de sensibiliser le grand public à la SEP. Par leur rôle précieux d'aide et d'écoute, elles offrent un soutien considérable aux patients et à leurs proches [188].

Depuis de nombreuses années, l'Association Française des Sclérosés en Plaques (**AFSEP**), l'Association des Paralysés de France – Sclérose en plaques (**APF-Sclérose en plaques**), la Ligue Française contre la Sclérose en Plaques (**LFSEP**), et la Fondation pour l'Aide à la Recherche sur la Sclérose En Plaques (**Fondation ARSEP**) exercent leurs missions au niveau national.

L'Union pour la lutte contre la sclérose en plaques (**UNISEP**) est une fédération d'associations œuvrant pour un même objectif : le combat contre la SEP par le soutien à la recherche et l'aide aux personnes atteintes de SEP.



Figure 28. Les différentes associations de sclérose en plaques en France [189] [190] [191] [192] [193]

B. Les réseaux de santé

1. Définition [194]

« Les réseaux de santé ont pour objet de favoriser l'accès aux soins, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge sanitaires, notamment de celles qui sont spécifiques à certaines populations, pathologies ou activités sanitaires. Ils assurent une prise en charge adaptée aux besoins de la personne tant sur le plan de l'éducation à la santé, de la prévention, du diagnostic que des soins. Ils peuvent participer à des actions de santé publique. Ils procèdent à des actions d'évaluation afin de garantir la qualité de leurs services et prestations.

Ils sont constitués entre les professionnels de santé libéraux, les médecins du travail, des établissements de santé, des groupements de coopération sanitaire, des centres de santé, des institutions sociales ou médico-sociales et des organisations à vocation sanitaire ou sociale, ainsi qu'avec des représentants des usagers. [...] » (*Article L 6321-1 du Code la Santé Publique*).

2. Les réseaux de santé de la SEP

En France il existe de nombreux réseaux de santé spécialisés dans la SEP. Ce ne sont pas des centres de soins mais ils constituent d'excellentes interfaces d'écoute et de réponses au service des patients et de leur entourage. Ils assurent une prise en charge du patient au plus proche de son domicile. Ces réseaux inscrivent leur action dans une dynamique régionale et nationale. Il existe actuellement 17 réseaux sur le territoire français (tableau 16).

Réseaux	Départements	Contact	Téléphone
 ADNA RAPIDFR-NAT	25-39-70-90	Dr Claudine PORTHA, Présidente Mme ROY, Secrétaire, Mr J. GALMICHE Coordinateur.	ADNA/RAPIDFR-NAT 26 rue de Vesoul 25000 BESANCON Tél : 03 81 61 28 99 Fax : 03 81 61 41 37 adna@orange.fr www.adna-fc.com/index.html

	03-15-43-63	Dr M. LAUXEROIS Médecin coordinateur Mme Mady DEFLISQUE Cadre Médico administrative Mme Christine GAILLOT, Secrétaire Sociale	73 Avenue du Mont Doré 63110 BEAUMONT 04.73.15.14.45 reseausepauvergne@wanadoo.fr
 SEP-BOURGOGNE	21-58-89-71	Pr Th. MOREAU Responsable Dr Dominique Audry Présidente	Dr Dominique Audry Point Médical Rond-Point de la Nation 21000 DIJON Tél : 03.80.70.38.44 Fax : 03 80.70.38.41.
 (Lorraine)	54-55-57-52 88	Dr Livia LANOTTE Médecin coordinateur	1 rue du Vivarais 54500 VANDOEUVRE LES NANCY Tél : 03.83.30.27.78 Fax : 03.83.30.26.17 lorsep@wanadoo.fr www.lorsep.org
 (Nord)	59-62-02-80	Dr D. BARBIEUX-VAQUEZ Présidente	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 www.gsep.fr
	31-32-82-81 09-12-46-65	Dr Michel BENAZET Président	3, rue Lavoisier 31700 BLAGNAC Tél : 05.62.74.18.79 Fax : 05.62.74.17.52 contact@mipsep.org www.mipsep.org
 (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	Dr V. JAILLON RIVIERE Médecin Coordinateur Mme SUSANNE Secrétaire	Résidence des Lavandières 29 rue du Général Moulin 14000 CAEN Tél 02 31 08 16 00 Fax : 02 31 08 16 17 rbn-sep@wanadoo.fr www.rbn-sep.org/

 (Ile de France)	75-77-91 93-94	Pr A CREANGE Fondateur, Directeur médical Dr C SAINT-VAL Directeur médical Fabienne PANZER Directrice administrative	Immeuble l'Expansion 2^{ème} étage, 9/11 rue Georges Enesco 94000 CRETEIL  Fax : 01 42 07 93 68 coordination@sindefi.org www.sindefi.org
	78-92-95	Docteur Olivier Heinzlef Président Catherine Mouzawak Cadre de santé coordination	CHI Poissy-St-Germain – 20 rue Armagis - Pavillon Courtois – 4^{ème} étage 78100 St Germain en Laye Tél : 01 39 21 81 reseau.sep.idf.ouest@orange.fr
	04-05-06-13 83-84	M. Jean PELLETIER Président	CHU La Timone Service Neurologie 6^{ème} étage 264, rue Saint Pierre 13005 MARSEILLE Tél : 04 91 42 00 96 pacasep@free.fr www.pacasep.org
 SEP BRETAGNE	22-29-35-56	Dr Véronique DE BURGHGRAEVE médecin coordinateur	Association Neuro-Bretagne, réseau SEP Neurologie CHU Pontchaillou Rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES CEDEX Tél. : 02 99 28 37 09 reseausep@neurobretagne.org www.neurobretagne.org
	18-28-36-37 41-45	Dr J GRIMAUD Président Dr AM GUENNOG Médecin coordinateur	3 rue de Chantepie 37304 JOUE LES TOURS CEDEX Tel : 02 47 77 06 45 Fax : 02 47 77 06 44 secretariat@reseauneurocentre.fr www.reseauneurocentre.fr
	33	Dr A.LAPORTE Président Mme Catherine QUEMENEUR coordonnatrice réseau	44, bld du Président Wilson 33000 BORDEAUX Tél : 05 56 17 48 71 Fax : 05 56 17 48 73 aquisep@wanadoo.fr http://www.aquisep.fr

	01-07-26-38 42-69-73-74	Dr Dominique LATOMBE Présidente Dr ANDRODIAS, Dr GIGNOUX, Dr ROGGERONE Médecins coordinateurs	Cellule de coordination Service de Neurologie A Hôpital Neurologique 59, boulevard Pinel 69500 BRON Tél : 04.72.68.13.14 Fax : 04.27.86.92.50 coordination@rhone-alpes-sep.org www.rhone-alpes-sep.org
	67 et 68	JC ONGAGNA Coordinateur médical Mme Delphine SCHIRMER Secrétaire Coordinatrice	Hôpitaux Civils de Colmar Bât 18 – niveau -1 39 av de la Liberté 68024 COLMAR CEDEX Tél 03 89 30 54 17 Fax 03 89 30 17 44 infos@alsacep.org www.alsacep.org
	44-49-53-72-85	Dr M. LE FORT Président Dr S. WIERTLEWSKI Médecin coordinateur	CHU Nantes Hôpital LAENNEC Boulevard Jacques MONOD 44800 Saint Herblain

Tableau 16. Liste des réseaux existants en France actualisé en avril 2015 [195]

Depuis 2005, le regroupement national des réseaux de santé suivant des patients atteints de sclérose en plaques a pour objectif de formaliser et de renforcer la coordination entre les différents réseaux de France afin d'améliorer la prise en charge des patients [195].

C. La maison de la SEP [196]

Les associations de patients et les réseaux de santé dédiés à la sclérose en plaques ont créé les manifestations « Maison de la SEP » avec le soutien institutionnel de *Biogen Idec France*. Des journées d'informations sont organisées dans différentes villes de France à l'occasion de la journée mondiale de la sclérose en plaques. Leur objectif est de favoriser les rencontres entre professionnels de santé, les patients, et les associations de patients. Lors de ces journées, un aspect théorique (épidémiologie, nouveautés thérapeutiques, ...) et pratique (sous forme d'ateliers) de la SEP est offert aux personnes présentes. Les aidants peuvent aussi

trouver du soutien et un accompagnement, ce qui n'est pas toujours le cas dans le cadre de la consultation.

La maison de la SEP est un lieu unique d'échanges et d'informations pour les patients atteints de sclérose en plaque et leur entourage.



Figure 29. Logo maison de la SEP [196]

D. Les établissements spécialisés

L'accueil des patients en établissement spécialisé offre une prise en charge adaptée à leurs besoins. Il existe différentes structures auprès desquelles peuvent se rapprocher les patients : les centres de rééducation fonctionnelle, les maisons départementales des personnes handicapées, et les foyers d'accueil médicalisé ou les maisons d'accueil spécialisé.

1. Les soins de suite et de réadaptation (SSR)

Les établissements de soins de suite et de réadaptation ont pour mission de prévenir ou réduire les conséquences physiques, fonctionnelles, physiques, cognitives, psychologiques ou sociales des déficiences et des limitations de capacité des patients et de promouvoir leur réadaptation et leur réinsertion. L'objectif de la prise en charge est axé sur le retour du patient vers son domicile, en faisant appel aux méthodes de rééducation, de réadaptation, et de réinsertion [197].

2. Les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH)

Il s'agit d'un lieu unique de service public visant à accueillir, informer, orienter et accompagner les personnes handicapées (quelles que soient l'origine et la nature du handicap) et leurs familles. Il existe une MDPH dans chaque département de France. Une équipe pluridisciplinaire est présente au cœur de l'établissement pour évaluer les besoins de chaque personne sur la base de son projet de vie.

Les patients peuvent s'adresser à ces structures pour effectuer les démarches liées aux diverses situations de handicap (Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé, délivrance de carte d'invalidité ou de priorité, instructions des demandes relatives aux prestations et allocations, etc...) [198].

3. Maison d'accueil spécialisé et foyer d'accueil médicalisé [199]

Les maisons d'accueil spécialisé (MAS) et les foyers d'accueil médicalisé (FAM) sont des structures d'hébergement et de soins accueillant des adultes dont le handicap, ou les handicaps, les rendent inaptes à réaliser seuls les actes de la vie quotidienne et qui nécessitent une surveillance médicale et des soins constants. Ces structures proposent majoritairement un hébergement permanent, mais un accueil en journée et des prises en charge temporaires sont aussi possibles.

Les foyers d'accueil médicalisé sont des structures plus petites que les MAS. Ils sont destinés à accueillir des adultes qui, malgré une relative autonomie, nécessitent des prises en charge spécifiques en termes de soins. Ils se situent entre la MAS, qui prend en charge des personnes fortement dépendantes, et le foyer de vie / foyer occupationnel qui accueille des personnes relativement autonomes physiquement et intellectuellement mais qui n'ont pas les capacités pour exercer une activité.

E. Documentation

De nombreux documents informatifs sur la SEP sont disponibles au travers de brochures ou de livrets réalisés par les différents laboratoires pharmaceutiques (*Novartis, Biogen Idec, Teva, Merck,...*). Les associations éditent aussi des revues comme « Facteur Santé » (AFSEP) ou « Le Courrier de la Sclérose en plaques » (LFSEP) qui abordent de nombreux thèmes ainsi que des aspects sociaux et juridiques. Ces documents sont distribués dans les services de neurologie des hôpitaux et auprès des neurologues et infirmières. Ils peuvent être mis à disposition directe des patients dans la salle d'attente par exemple ou être remis par le neurologue lors de la consultation.

F. Services téléphoniques

A l'heure où internet est la source d'information la plus utilisée, certaines personnes préfèrent encore entrer en contact avec un interlocuteur pour répondre à leurs questions. Parler est aussi un moyen de rompre l'isolement social engendré par le handicap. Certaines associations disposent de lignes téléphoniques. C'est le cas notamment de l'**APF écoute infos SEP** : 0800 85 49 76, et de la ligne **Ecoute SEP** de la LFSEP : 0 810 080 953 qui offrent une écoute attentive à toute personne désirant obtenir des informations sur la sclérose en plaques [188].

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE DE PERCEPTION DE L'ENCADREMENT PHARMACEUTIQUE EN VILLE PAR LES PATIENTS ATTEINTS DE SCLÉROSE EN PLAQUES

INTRODUCTION

Cette enquête réalisée auprès de personnes atteintes de la sclérose en plaques a pour objectif d'évaluer la place du pharmacien dans l'éducation, l'information et le suivi de ces patients.

I. MATÉRIEL ET MÉTHODE

A. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la perception de l'encadrement pharmaceutique par les patients atteints de sclérose en plaques.

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

- Comparer les résultats obtenus aux données de la littérature.
- Déterminer les attentes des patients envers l'implication du pharmacien dans la sclérose en plaques.
- Définir le rôle et les objectifs du pharmacien pour répondre aux attentes des patients.

B. Matériel et méthode

1. Déroulement de l'étude

a. Diffusion du questionnaire

La diffusion du questionnaire s'est déroulée de novembre 2013 à mai 2015.

Pour cela, j'ai démarché :

- dix-huit pharmacies de la banlieue toulousaine (31) et neuf ont accepté de distribuer le questionnaire à leur(s) patient(s) ; les autres n'avaient pas de patients atteints de SEP dans leur patientèle,
- une kinésithérapeute de Villeneuve-Tolosane (31),
- le service neurologie du C.H.U Purpan de Toulouse (31),
- le réseau MIPSEP de Blagnac (31),
- l'association AFSEP de Blagnac (31)

b. Recueil des questionnaires

Suite à la diffusion du questionnaire, j'ai obtenu 252 réponses réparties comme suit (tableau 17).

Lieux	Nombre de questionnaires obtenu
Pharmacies	16
Kinésithérapeute	5
C.H.U.	8
Réseau MIPSEP	10
Association AFSEP	213

Tableau 17 : Nombre de questionnaires obtenus en fonction du lieu de diffusion.

c. Le questionnaire

Les patients ont été interrogés à l'aide d'un questionnaire (annexe 1) qui se compose de trois parties. La première aborde des informations générales sur le patient, la seconde sur le patient et sa maladie dans la vie quotidienne, et enfin le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la pathologie.

Pour la distribution des questionnaires en pharmacie, une note est rédigée à l'attention des pharmaciens titulaires (annexe 2) ; et pour chaque questionnaire donné au patient une lettre est jointe pour souligner l'objectif de sa participation (annexe 3).

Le questionnaire se présente sous forme de questions à choix multiples. Des espaces de libre expression sont à disposition lorsque la réponse peut être davantage détaillée ou si elle concerne l'opinion personnelle du patient.

Pour le questionnaire diffusé sur internet une question a été ajoutée pour connaître le département de résidence des participants.

d. Analyse des données

Après anonymisation des questionnaires (numérotation de 1 à 252), les données ont été collectées dans un tableur Microsoft Excel® et analysées en utilisant les fonctionnalités de ce même logiciel.

L'analyse des résultats montre un taux de réponse variable en fonction des items du questionnaire ; le taux de patients répondants sera donc précisé pour chaque question (n=nombre de patients).

C. Résultats

Les différentes démarches m'ont permis d'obtenir 252 questionnaires au total. Le nombre de réponses obtenues a été comptabilisé afin de déterminer le taux de participation de chaque région de France.

	Départements	Nombre de questionnaires	Taux de participation
Alsace	67-68	11	4,36 %
Aquitaine	24-33-40-47-64	10	3,97 %
Auvergne	03-15-43-63	1	0,40 %
Basse Normandie	14-50-61	5	1,98 %
Bourgogne	21-58-71-89	4	1,59 %
Bretagne	22-29-35-56	16	6,35 %
Centre	18-28-36-37-41-45	7	2,78 %
Champagne Ardenne	08-10-51-52	6	2,38 %
Corse	2A – 2B	0	0 %
Franche-Comté	25-39-70-90	6	2,38 %
Haute-Normandie	27-76	6	2,38 %
Ile-de-France	75-77-78-91-92-93-94-95	35	13,89 %
Languedoc-Roussillon	11-30-34-48-66	13	5,16 %
Limousin	19-23-87	1	0,40 %
Lorraine	54-55-57-88	17	6,75 %
Midi-Pyrénées	09-12-31-32-46-65-81-82	48	19,05 %
Nord-Pas-de-Calais	59-62	18	7,14 %
Pays de la Loire	44-49-53-72-85	9	3,57 %
Picardie	02-60-80	10	3,97 %
Poitou-Charentes	16-17-79-86	6	2,38 %
Provence-Alpes-Côte-d'Azur	04-05-06-13-83-84	9	3,57 %
Rhône-Alpes	01-07-26-38-42-69-73-74	11	4,36 %
Départements d'outre-mer	971-972-973-974-976	3	1,19 %

Tableau 18. Tableau récapitulatif du nombre de réponse(s) obtenue(s) par régions de France avec le taux de participation équivalent.

Les différents résultats sont disponibles sous forme de tableaux en annexe 4.

1. Données des patients

a. Caractéristiques de la population étudiée

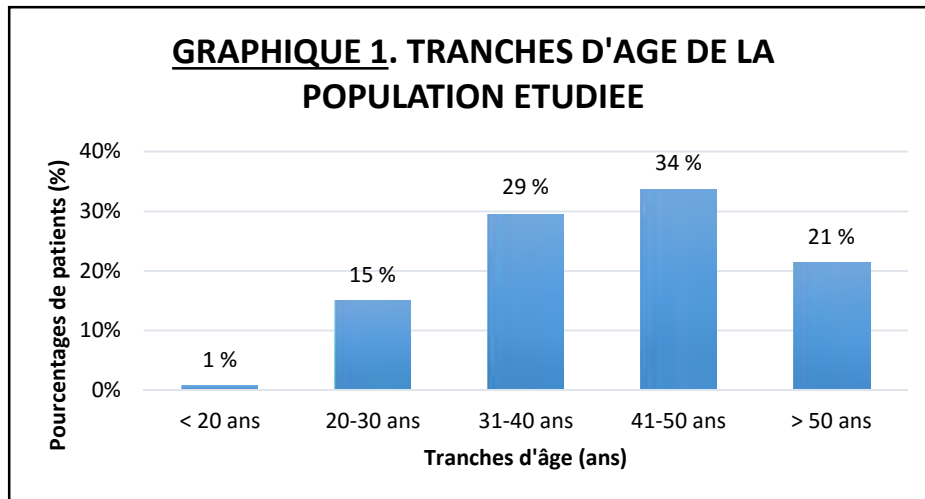
Le taux de réponse est de **100 %** (n=252).

Sur les 252 personnes ayant répondu au questionnaire, 34 (13 %) étaient des hommes et 218 (87 %) étaient des femmes.

b. Age de la population étudiée en 2015

Le taux de réponse est de **100 %** (n=252).

Avec l'item sur les dates de naissance, l'âge de chaque patient en 2015 a pu être déterminé. Des tranches d'âge ont été créées pour une analyse plus aisée.



La moyenne d'âge est de 42 ans.

c. Age des patients lors du diagnostic

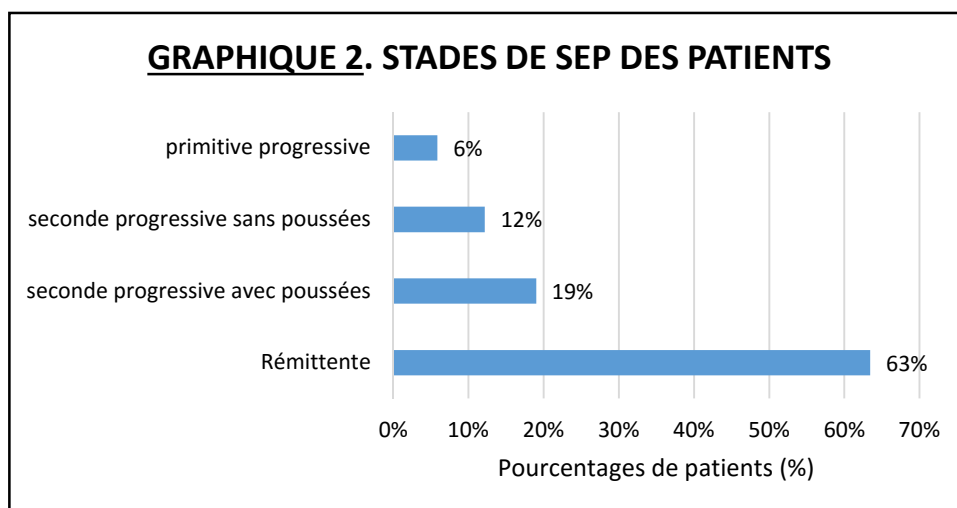
Le taux de réponse est de **100 %** (n=252).

Plus de 70 % des patients (n=186) avaient entre 20 et 40 ans lors de l'annonce du diagnostic. Le diagnostic a eu lieu après 40 ans dans 21 % des cas (n=52) et avant 20 ans pour 5 % des cas (n=14).

L'âge moyen du diagnostic est de 34 ans dans cette étude, avec un écart type de 2 ans.

d. Stades de la SEP au moment du questionnaire

Le taux de réponse est de **94 %** (n=238).



e. Connaissance du terme « Sclérose en Plaques »

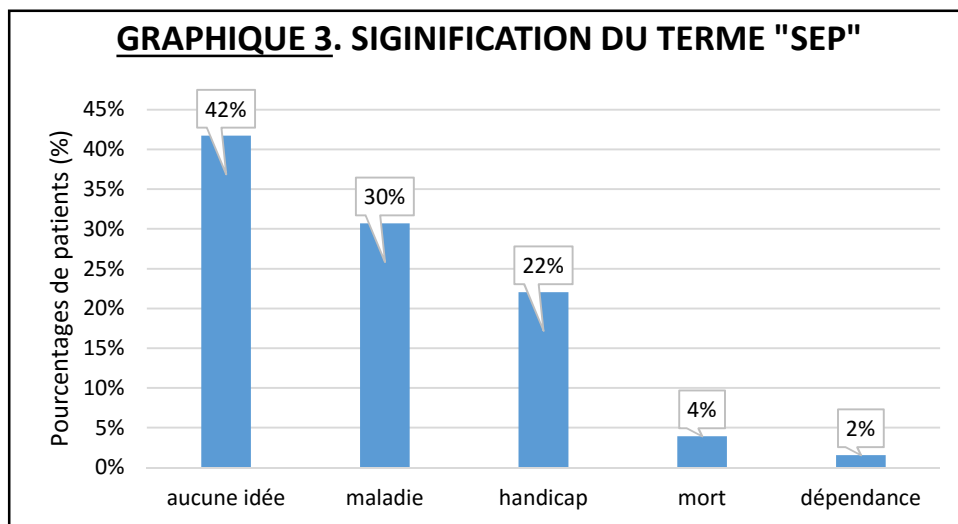
Le taux de réponse est de **100 %** (n=252).

Au moment du diagnostic, 45 % des patients avaient déjà connaissance de la SEP.

f. Signification du terme « Sclérose en plaques »

Le taux de réponse est de 50 % (n=127).

Cette question s'adressait aux patients ayant répondu « non » à l'item précédent. Sur les 138 personnes n'ayant pas connaissance de la SEP avant l'annonce du diagnostic, 127 ont exprimé ce que signifiait ce terme pour eux. Rapporté à cette remarque, le taux de réponse est de **92 %**.



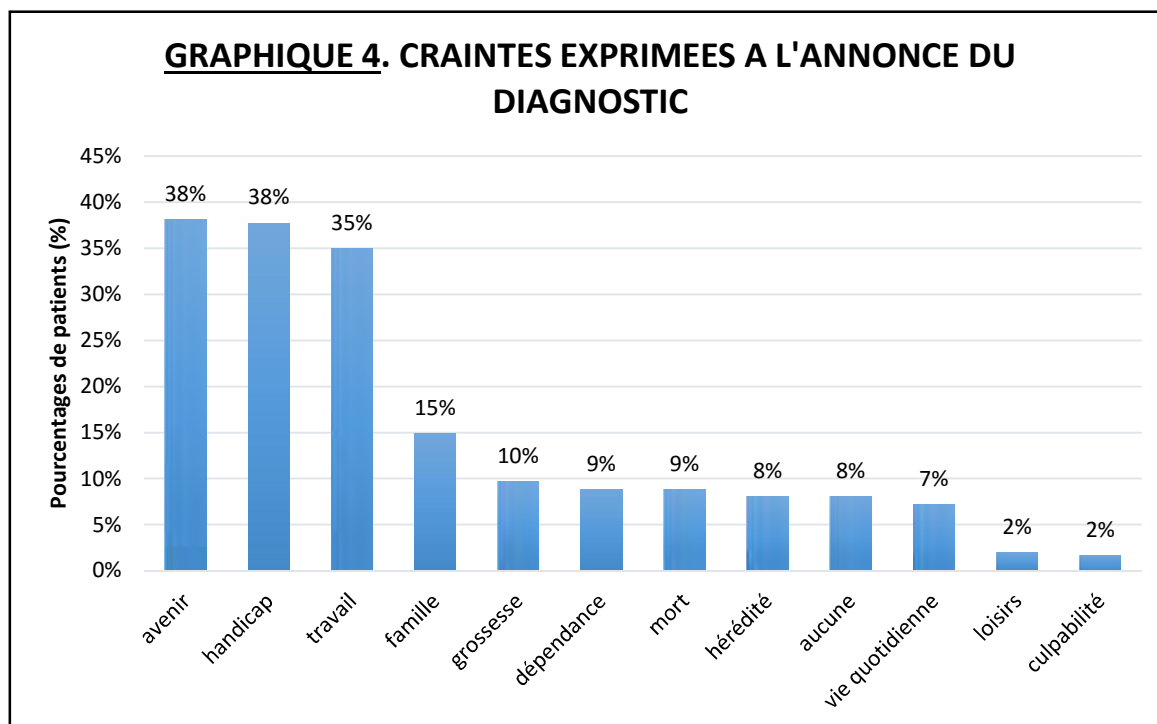
Les patients qui savaient que la SEP était une maladie ne connaissaient pas nécessairement le caractère neurodégénératif de la pathologie. En effet pour certaines personnes la sclérose en plaques correspondait à une maladie de peau, des os ou encore à une pathologie musculaire, même si les termes « maladie grave » et « maladie invalidante » étaient majoritaires.

La catégorie « handicap » regroupe les réponses contenant les termes « maladie invalidante », « handicap » ou encore « fauteuil roulant ».

g. Les craintes à l'annonce du diagnostic

Le taux de réponse est de **95 %** (n=240).

Pour répondre à cette question les patients disposaient d'un espace de libre expression. Les réponses obtenues ont été classées dans différentes catégories : handicap, avenir, travail,... en fonction des termes employés. Par exemple le terme « perte d'autonomie » est classé dans la catégorie « dépendance » ; et le terme « fauteuil roulant » dans la catégorie « handicap ».

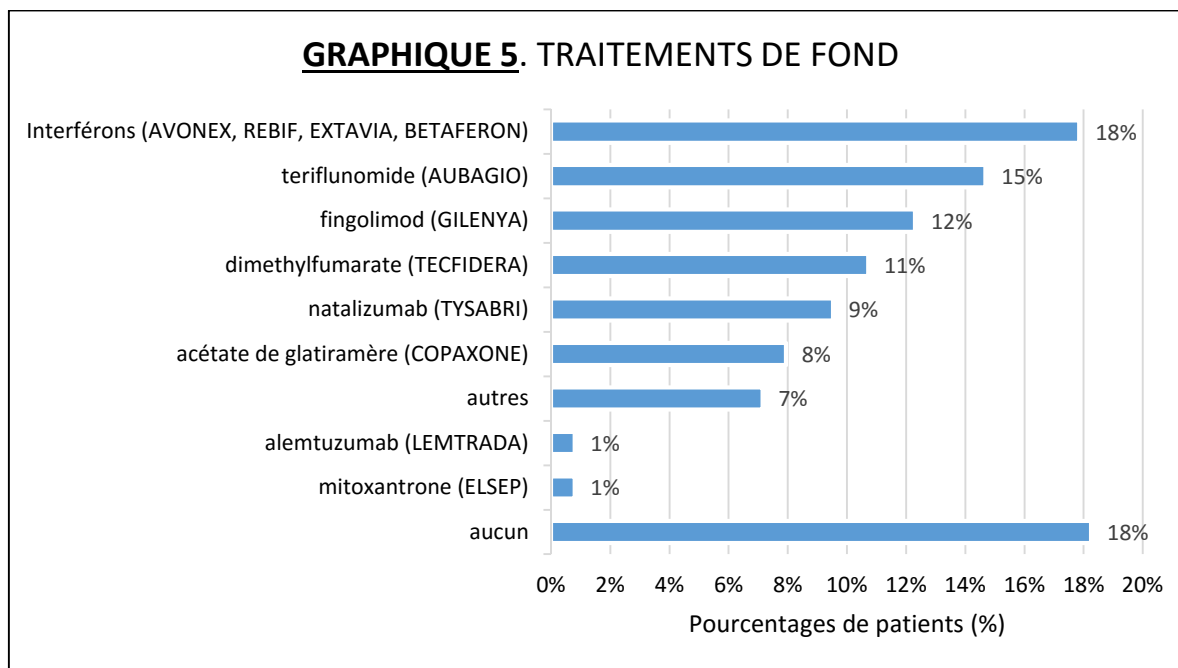


A taux égal avec la crainte du handicap, 38 % des patients ont eu peur pour leur avenir à l'annonce du diagnostic, notamment par anticipation de l'évolution de la maladie. Pour 35 % des patients (n=87), c'est leur vie professionnelle qui semblait compromise.

2. Vie quotidienne et SEP

a. Traitement de fond

Le taux de réponse est de **100 %** (n=252).



Le taux de prescription des nouveaux traitements par voie orale (Aubagio® et Tecfidera®) dans la population sondée rejoint celui des traitements injectables de référence de la SEP-RR (interférons et Copaxone®) avec un taux de 26 % pour chacun des groupes. La majorité des patients du groupe « interférons » sont traités par Avonex® (62 %). Rebif® et Betaféron® représentent respectivement 20 % et 16 % des prescriptions d'interférons chez les patients répondeurs, tandis qu'un seul patient est traité par Extavia® (2 %).

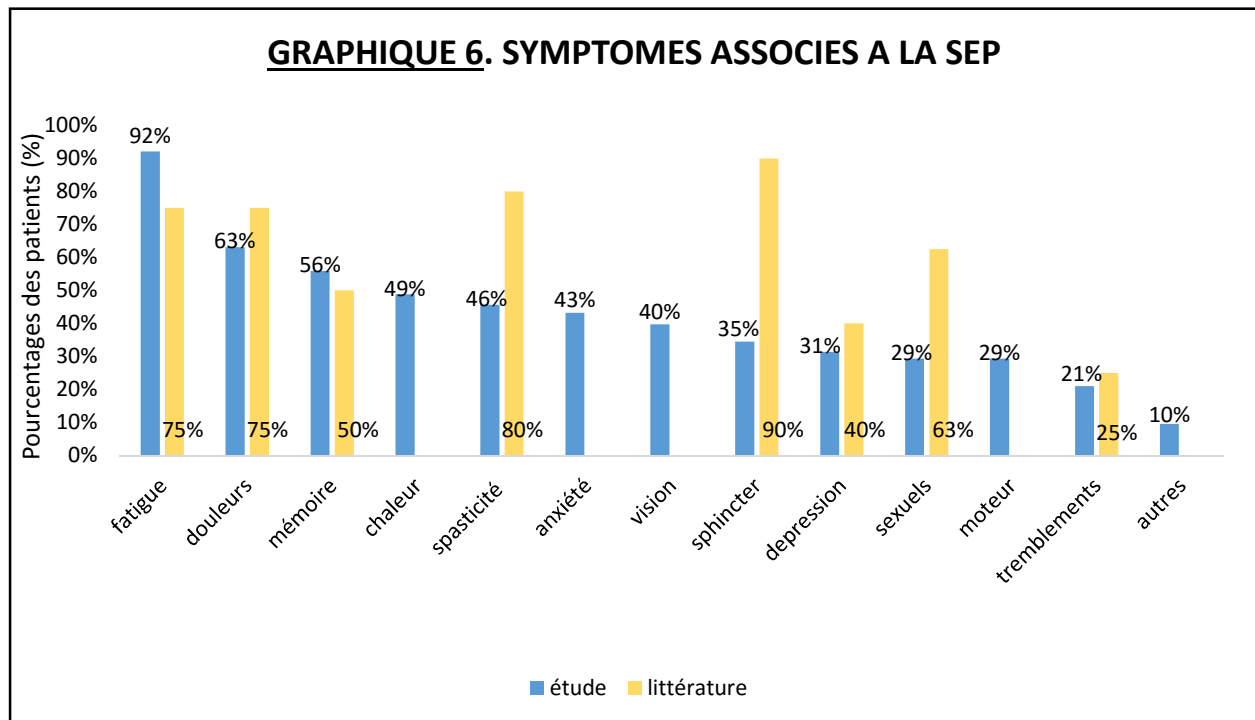
Concernant le traitement des formes RR agressives, la prescription de Gilenya® supplante celle de Tysabri®, Lemtrada® et de mitoxantrone (Elsep®).

La catégorie « autres » regroupe une minorité de patients répondeurs recevant un traitement « hors AMM » : rituximab (2 %), autre traitement immunosuppresseur – mycophénolate mofétil, méthotrexate, azathioprine (4 %) ou cyclophosphamide (0,3%) ; et 3 patients (1%) qui n'ont pas précisé leur traitement.

Près d'un cinquième de la population sondée ne reçoit aucun traitement.

b. Symptômes liés à la pathologie

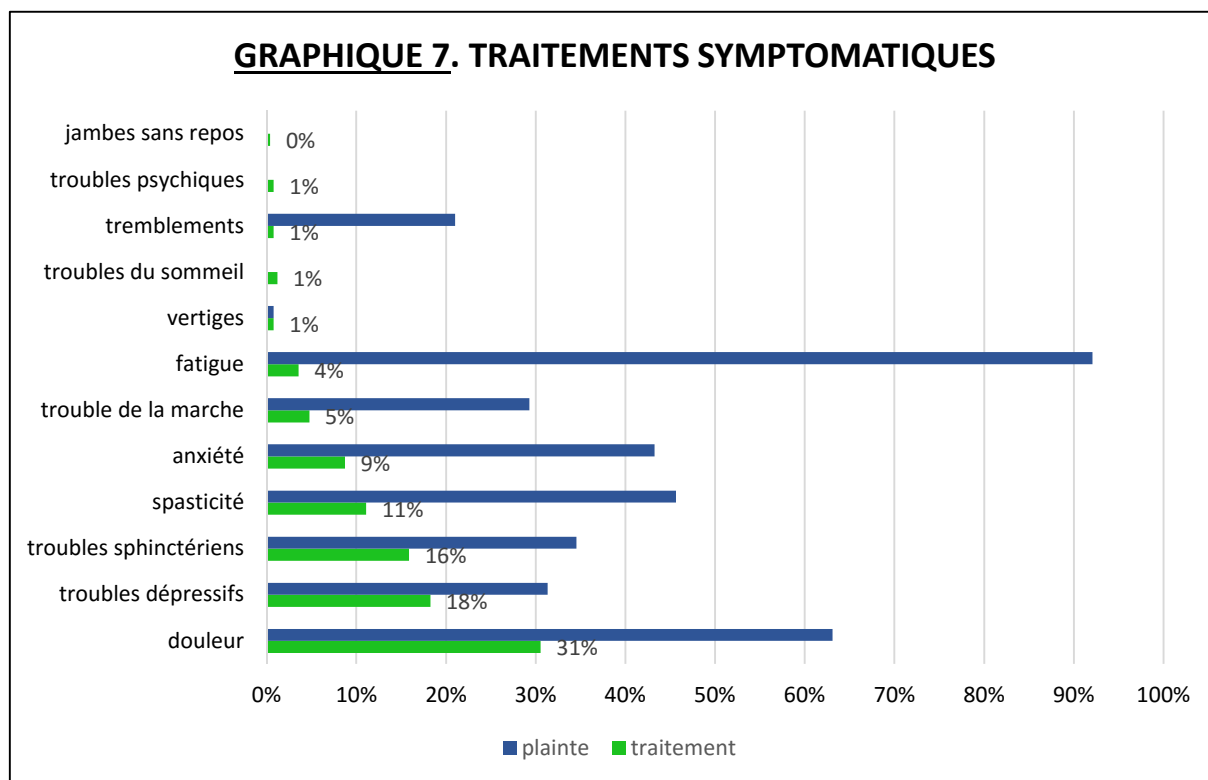
Le taux de réponse est de **100 %** (n=252).



La fatigue est présente chez plus de 90 % des patients ayant répondu au questionnaire. Plus de la moitié des patients présentent des douleurs (63 %) et des troubles de la mémoire ou de l'attention (56 %). Le taux de patients présentant un phénomène d'Uhthoff avoisine les 50 %. La spasticité, l'anxiété et les troubles de la vision sont retrouvés chez plus de 40 % des patients alors que les troubles sphinctériens, dépressifs, sexuels et moteurs concernent environ 30 % de la population sondée. 21 % des répondants évoquent la présence de tremblements. D'autres symptômes ont aussi été recensés : il s'agit essentiellement de plaintes concernant des troubles de l'équilibre, des vertiges ou encore une perte de sensibilité.

c. Traitements symptomatiques

Sur les 252 patients ayant évoqués des troubles liés à la pathologie, moins de la moitié a précisé les traitements associés. Le taux de réponse est de **44 %** (n=111). Afin d'effectuer une analyse comparative, les taux obtenus ont été rapportés au nombre total de patients participant à l'étude (n=252).

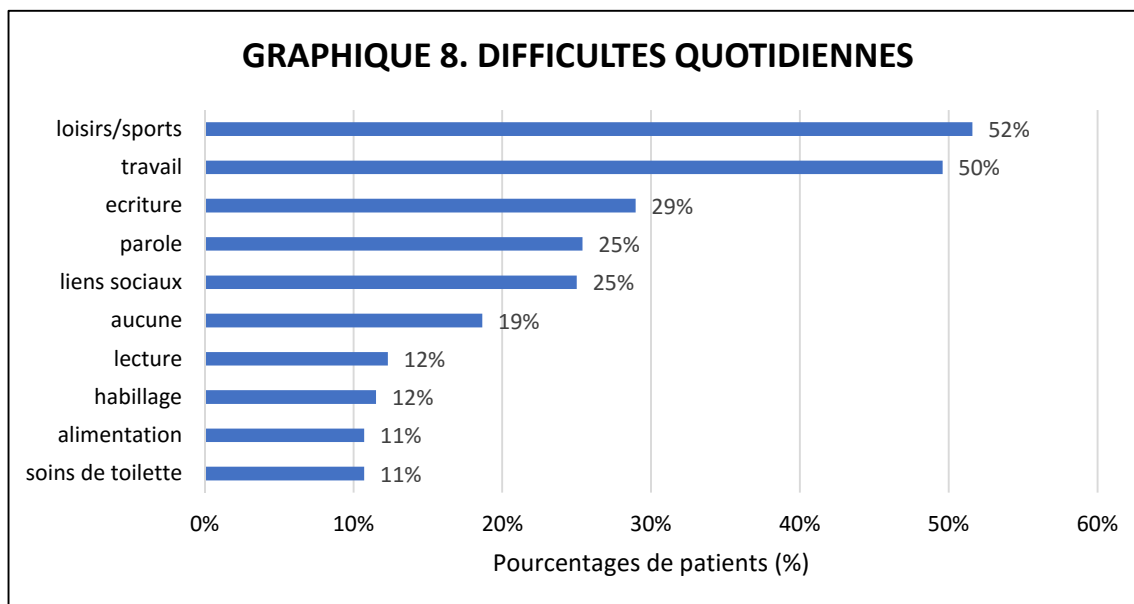


Après analyse des médicaments cités par les patients, ceux-ci ont été regroupés en différentes catégories. A l'exception du traitement anti vertigineux qui est prescrit à tous les patients se plaignant de vertiges, ce graphique montre une discordance entre les plaintes recensées et la prescription de traitements symptomatiques associés. Qu'il s'agisse de tremblements, de fatigue, de difficultés motrices, d'anxiété, de spasticité, ou de troubles sphinctériens, les personnes recevant un traitement dans chacune de ses catégories représentent une minorité. Seul un taux de plus de 50 % de patients traités est obtenu pour la plainte « dépression » (58 %). Le taux de patients traités pour des « douleurs » avec prescriptions d'antalgiques, d'anti inflammatoires, d'anti épileptiques ou d'emplâtres anesthésiants est de 49 % (77 patients traités pour 159 patients ayant exprimé le symptôme « douleur »).

d. Difficultés quotidiennes

Le taux de réponse est de **100 %** (n=252).

Cela signifie que chaque patient atteint de sclérose en plaques évoque au moins une difficulté liée à la maladie dans sa vie quotidienne. L'analyse approfondie de cet item est basée sur les détails fournis par les patients dans l'espace de libre expression



Les résultats montrent que les difficultés quotidiennes sont plus fréquemment rencontrées dans le domaine des loisirs/sports et du travail. Plus de la moitié des patients s'estiment être gênés dans la réalisation de leurs loisirs ou activité sportive au quotidien. Dans la plupart des cas, la fatigue est à l'origine de cette perturbation : la station debout est inconfortable. La limitation des mouvements, les douleurs et les problèmes de motricité ne permettent pas non plus une activité prolongée. Ces mêmes raisons sont également évoquées pour ce qui concerne le secteur professionnel, auxquelles s'ajoute la difficulté à retrouver un emploi avec la qualification « travailleur handicapé ».

La sensation d'engourdissement et les douleurs dans les mains rendent l'écriture difficile et peu lisible chez 29 % des patients et l'habillage chez 12 % des patients ; tandis que les hésitations, la recherches de mots, le manque de concentration et la fatigue perturbent l'élocution. Les soins de toilette sont aussi limités chez ces personnes à cause des troubles moteurs et de la fatigue.

25 % des patients évoquent des perturbations de leurs liens sociaux qui sont souvent la conséquence d'un isolement. Une fois encore la fatigue limite les relations sociales car elle ne permet plus aux patients « de faire comme leurs amis » ou de programmer quoi que ce soit à l'avance. L'apathie et la dépression favorisent aussi le repli sur soi, et accentuent de surcroît l'isolement. Les troubles de l'élocution et de la mémoire limitent la participation à une conversation. Parfois l'entourage ne se montre pas assez compréhensif car la SEP « ne se voit pas toujours », et cela peut perturber l'équilibre familial.

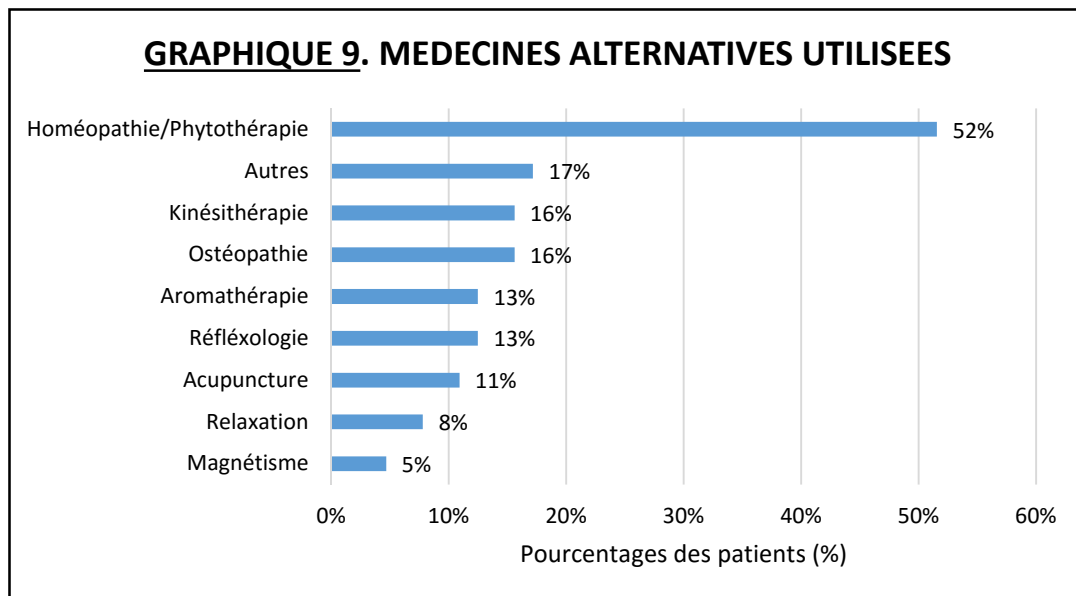
Les troubles de la vision et la difficulté à se concentrer perturbent la lecture pour 12 % des patients. Les troubles de la déglutition rendent difficile l'alimentation pour 11 % des patients répondants.

Il est à noter que 19 % des patients déclarent ne rencontrer aucune difficulté dans leur vie quotidienne.

e. Recours aux médecines alternatives

Le taux de réponse est de **95 %** (n=239).

La majorité des patient répondants (73 % ; n=175) n'ont pas recours aux médecines alternatives. Quant aux 27 % (n=64) ayant répondu « oui » le détail est le suivant :



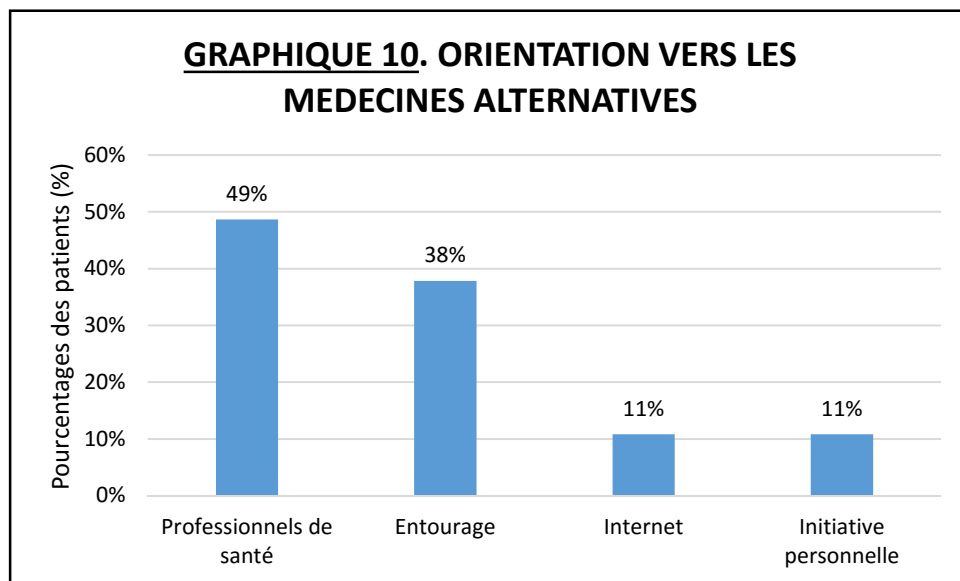
La naturopathie est la médecine alternative la plus utilisée chez les patients ayant participé à l'étude : plus de la moitié des patients répondants (52 % ; n=33) utilisent l'homéopathie ou la phytothérapie pour soulager certains de leurs symptômes, 13 % des patients ont déclaré avoir recours à l'aromathérapie et aux techniques de réflexologie, et 8 % pratiquent la relaxation.

Plus de 15 % des patients répondants ont recours à des soins de kinésithérapie et autant à des soins d'ostéopathie pour soulager leurs symptômes.

L'acupuncture est utilisée par 11 % des patients répondants et 5 % offrent un soulagement à leurs maux par le magnétisme.

La catégorie « autres » regroupent des techniques utilisées par une minorité des patients comme la luminothérapie, le reiki, la faciathérapie, ou la kinésiologie.

Sur les 64 personnes favorables à l'utilisation des médecines alternatives, 37 ont précisé qui les a orientées vers telle ou telle pratique. Le taux de réponse est donc de **58 %**.



Dans près d'un cas sur deux (49 %), les patients ont été orientés vers les médecines alternatives par des professionnels de santé, essentiellement des médecins généralistes ou des neurologues. 38 % ont été conseillés par leur entourage (famille ou amis), et 11 % ont fait le choix des médecines alternatives après avoir lu des articles sur des sites internet. Pour 11 % des répondeurs également il s'agissait d'une initiative personnelle.

f. Membres au sein d'une ou plusieurs associations

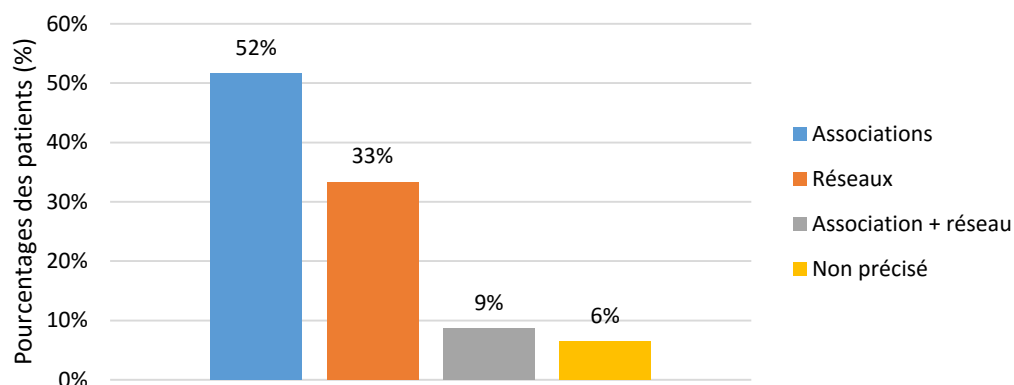
Le taux de réponse est de **100 %** (n=252).

Sur les 252 patients ayant participé à l'étude, 37 % (n=93) affirment être membre d'une association pour les patients atteints de sclérose en plaques.

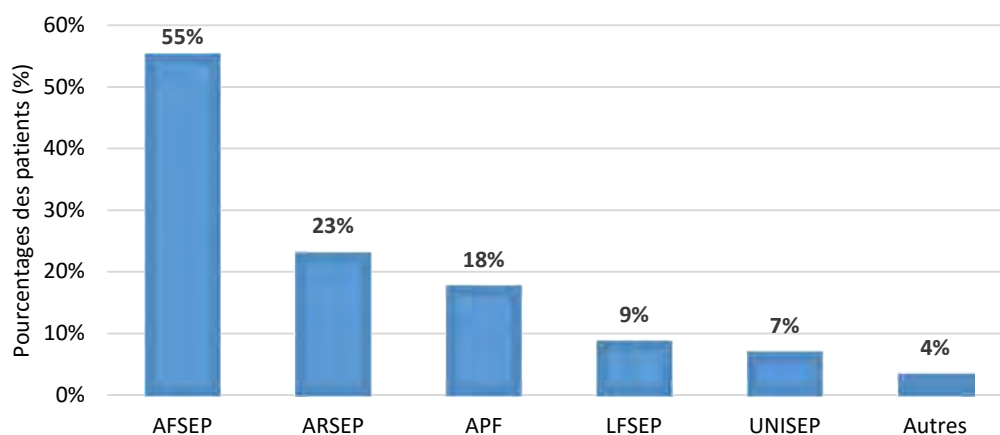
En analysant les réponses, il se trouve que sur ces 93 personnes, 52 % sont membres d'une ou plusieurs associations, 33 % sont membres d'un réseau de santé, et 9 % sont à la fois membre d'une association et d'un réseau de santé. 6 % des patients n'ont pas précisé leur structure d'affiliation.

Sur les 159 patients n'étant pas membres d'une association de sclérose en plaques, 158 ont répondu à la question portant sur la connaissance de l'existence de ces associations. Le taux de réponse est donc de **99 %**. La grande majorité des patients (92 %) savent qu'il existe des associations de sclérose en plaques.

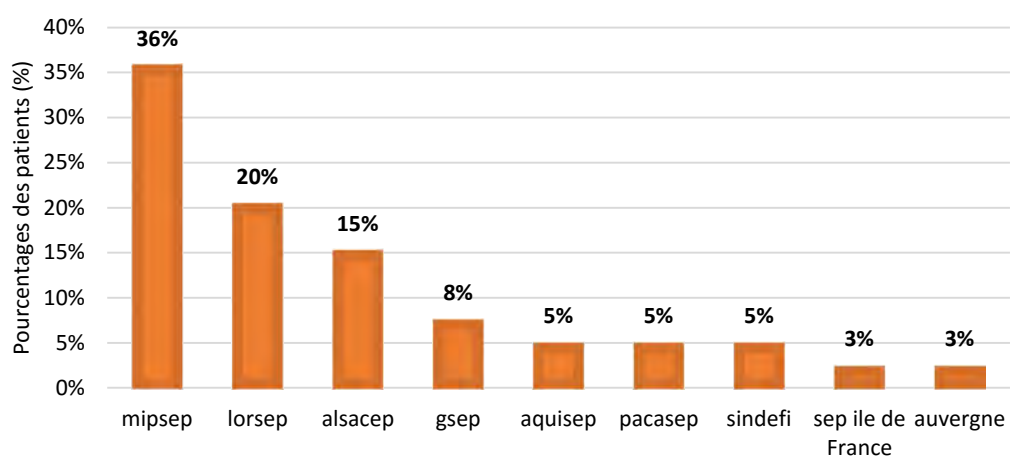
GRAPHIQUE 11. STRUCTURES D'AFFILIATION



GRAPHIQUE 12. REPARTITION DES MEMBRES EN FONCTION DES ASSOCIATIONS



GRAPHIQUE 13. REPARTITION DES MEMBRES EN FONCTION DES RESEAUX



3. Le pharmacien dans la prise en charge de la SEP

a. Information initiale

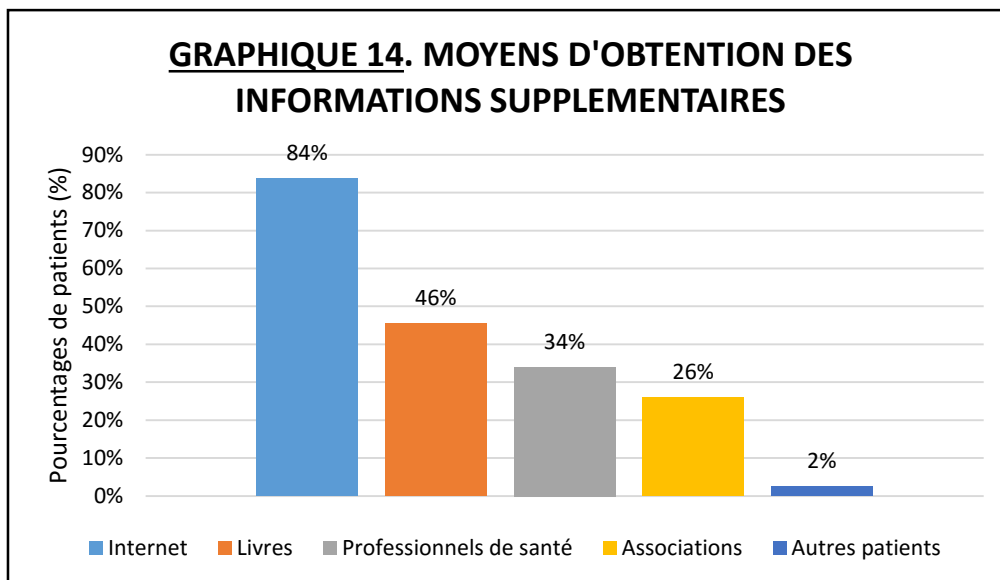
Le taux de réponse est de **100 %** (n=252).

58 % de la population sondée jugent que l'information reçue par le neurologue lors du diagnostic a été suffisante.

b. Informations supplémentaires

Le taux de réponse est de **100 %** (n=252).

Paradoxalement à la question précédente où 58 % des personnes jugeaient l'information initiale suffisante, plus de 90 % des patients ont affirmé avoir cherché à obtenir des informations supplémentaires.

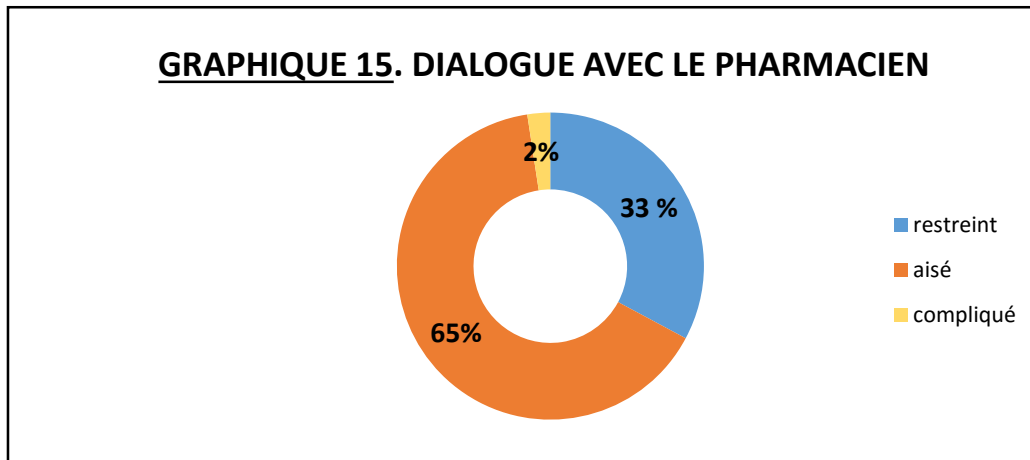


250 patients ont précisé leurs moyens d'informations. Le taux de réponse à cet item est donc de **99 %**.

Plus de 80 % de ces patients ont effectué des recherches sur internet. Les documents ou livres concernant la pathologie ont été utilisés par 46 % des patients répondeurs. 34 % se sont informés auprès de professionnels de santé : médecins généralistes, neurologues, kinésithérapeutes, psychologues, infirmières ; seul un patient a mentionné s'être rapproché de son pharmacien. Une soixantaine de patients se sont renseignés auprès d'associations de patients, et 2 % des patients (n=6) ont cherché à obtenir des informations supplémentaires auprès d'autres patients.

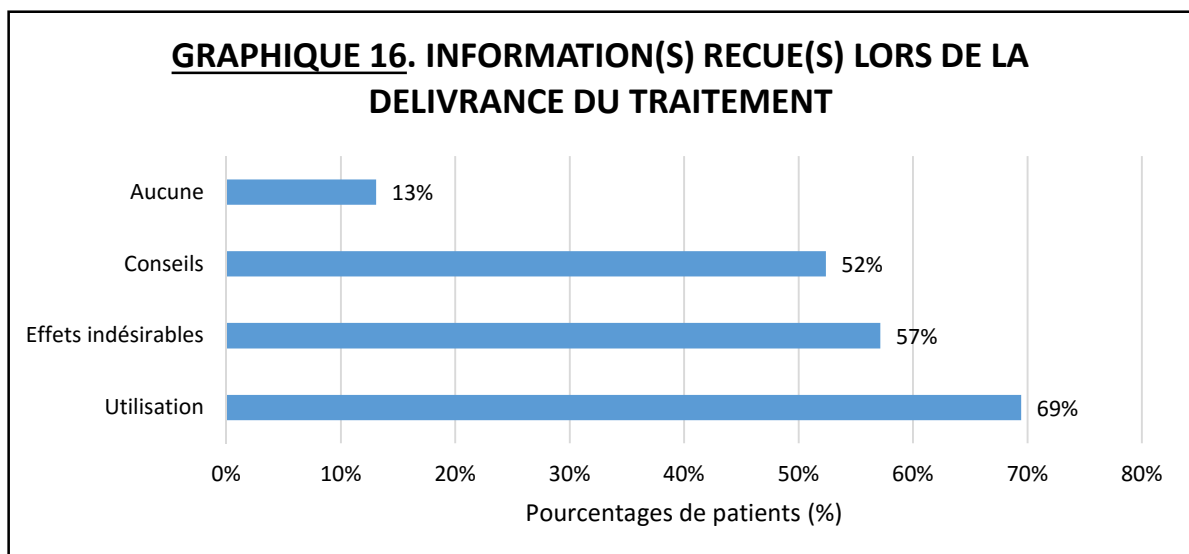
c. Dialogue avec le pharmacien

Le taux de réponse est de **99 %** (n=250).



d. Informations reçues sur le médicament

Le taux de réponse est de **100 %** (n=252).

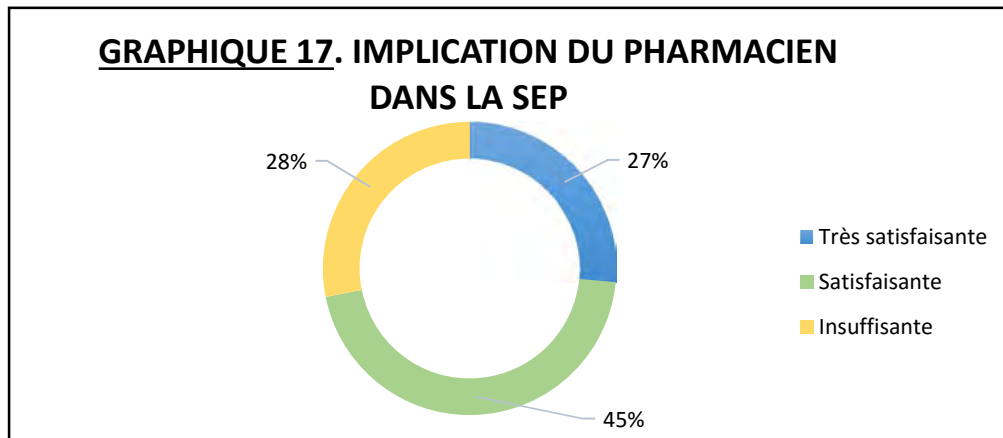


Plus de 50 % des patients ont bénéficié de conseils ou de remarques sur leur traitement délivré par le pharmacien. La majorité des informations données au patient concernaient l'utilisation du médicament (69,5 %).

Un tiers (33 % ; n=84) de la population sondée déclare avoir obtenu à la fois les informations sur l'utilisation et les effets indésirables du médicament délivré, et des conseils associés.

e. Implication du pharmacien

Le taux de réponse est de **98 %** (n=249).



f. Les dispositifs médicaux

Le taux de réponse est de **99 %** (n=250).

A la question « Savez-vous que votre pharmacien dispose de dispositifs médicaux pouvant faciliter la prise en charge de certaines difficultés rencontrées au cours de la maladie ? », la réponse « non » est retrouvée pour plus de la moitié des patients.

Le taux de réponse concernant l'utilisation des dispositifs médicaux au quotidien est de **98 %** (n=247).

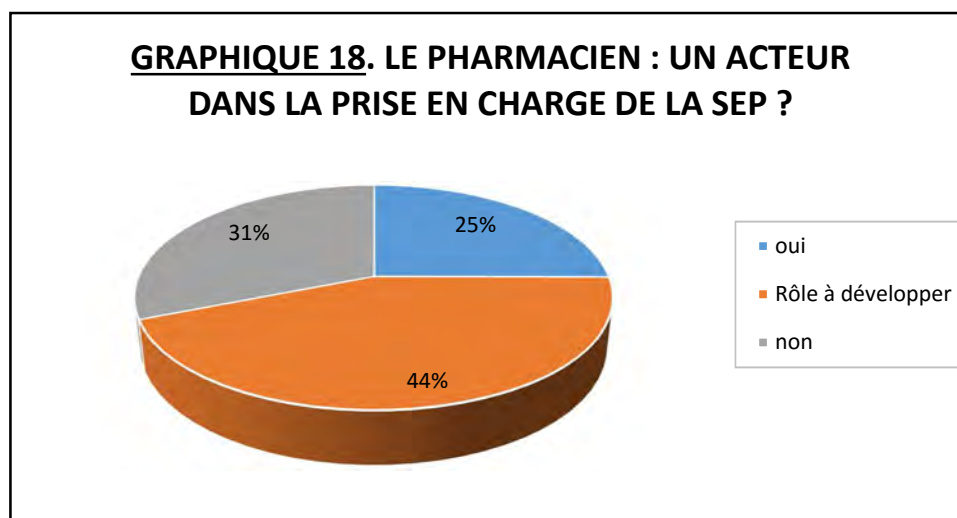
Seulement un quart des patients (25 % ; n=62) affirment en utiliser. **97 %** d'entre eux ont précisé quels dispositifs médicaux ils utilisaient au quotidien : 88 % des répondants ont recours à une aide à la mobilité (canne, canne anglaise, déambulateur ou fauteuil roulant) et 15 % utilisent des accessoires pour sécuriser l'environnement de leur salle de bains ou pour limiter la fatigue lors de soins de toilette (siège de douche, poignée de maintien à ventouses, réhausse WC). Des orthèses sont utilisées par 10 % des patients (ceinture lombaire ou releveurs de pieds), et 3 % déclarent utiliser une chaise garde-robe.

L'analyse des résultats a permis de mettre en évidence que certains patients utilisent ces dispositifs alors qu'ils ignorent leur présence en pharmacie ; ils s'adressent directement à des entreprises spécialisées dans ce domaine.

De même, sur les 48 % (n=119) de patients ayant connaissance de la présence de ces outils en pharmacie d'officine, seuls 36 % (n=43) d'entre eux déclarent en utiliser.

g. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la SEP

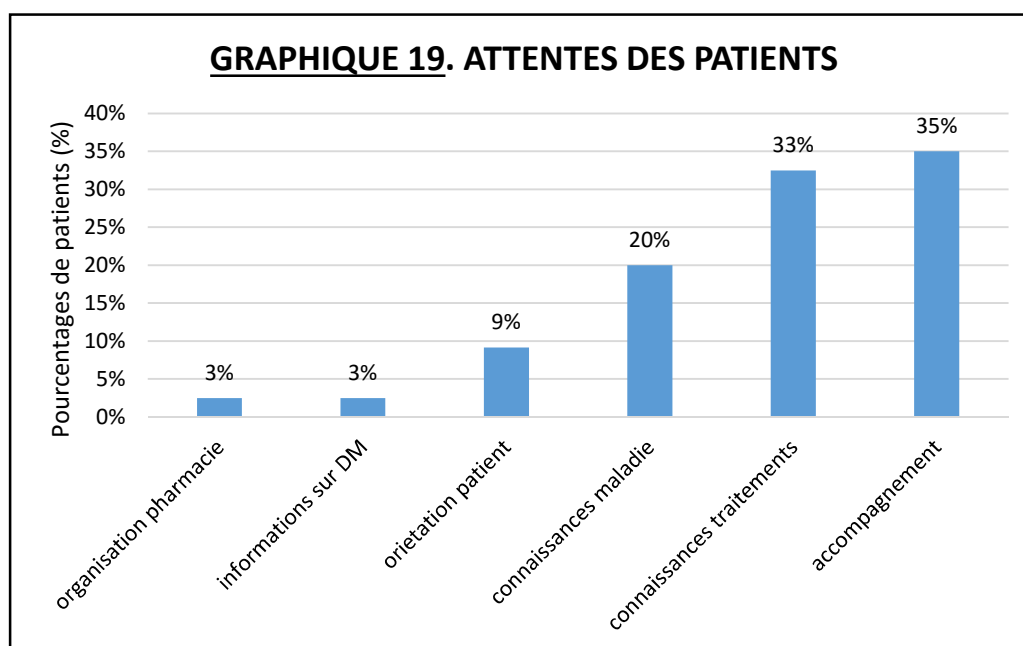
Le taux de réponse est de **99 %** (n=251).



Un quart des patients répondeurs (25 % ; n=63) reconnaissent l'importance du rôle du pharmacien dans la prise en charge globale de la sclérose en plaques, quand 31 % estiment que celui-ci n'y a pas sa place. La majorité des patients (44 % ; n=110) attestent que le pharmacien professionnel de santé doit développer son rôle afin de répondre le mieux possible aux besoins et aux attentes des patients concernés par la SEP.

h. Attentes des patients

Le taux de réponse est de **48 %** (n=120).



La majorité de la population sondée voue une attention particulière à l'implication du pharmacien dans l'accompagnement du patient en termes d'écoute, de disponibilité, de conseils, d'informations et de suivi.

Plus de 30% des patients répondeurs souhaiteraient que le pharmacien soit davantage informé sur les traitements de la sclérose en plaques, que ce soit au niveau des traitements symptomatiques pouvant être proposés, des effets indésirables des traitements de fond ou des nouvelles molécules disponibles depuis peu ; et 20 % estiment que le pharmacien doit approfondir ses connaissances sur la sclérose en plaques.

Une minorité de patients apprécierait que le pharmacien les oriente vers les médecines alternatives ou leur propose des traitements disponibles sans ordonnances afin d'atténuer certains symptômes, ou qu'il les informe sur les dispositifs médicaux disponibles pour faciliter le quotidien. 3 % des patients répondeurs aborde la question de la discrétion au comptoir et aimerait un espace de confidentialité approprié, ainsi qu'un comptoir « prioritaire » quand la station debout devient difficile.

D. Discussion

Ce travail permet d'évaluer la perception qu'ont les patients atteints de sclérose en plaques par rapport à l'encadrement pharmaceutique qui est leur dédié. Plus précisément, cette étude a cherché à connaître le quotidien de ces patients depuis le diagnostic de leur pathologie et les différents paramètres pouvant influencer leur perception de cet encadrement. Enfin il était important de déterminer leurs attentes afin d'améliorer le rôle du pharmacien dans la prise en charge de cette pathologie.

Les résultats obtenus sur les données biographiques des patients corroborent avec les données épidémiologiques en termes :

- **de sexe ratio** : la SEP survient plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes [2],
- **d'âge à l'annonce du diagnostic** : dans la plupart des cas la SEP apparaît entre 20 et 40 ans et l'âge moyen du diagnostic est 30 ans [1],
- **de formes de SEP** : la forme rémittente est la plus fréquente [69].

Près d'un cinquième de la population sondée ne reçoit aucun **traitement de fond**. Ce constat est étonnant d'autant plus que 33 % de ces patients présentent une forme récurrente rémittente de la maladie pour laquelle l'arsenal thérapeutique est le plus développé. La forme secondairement progressive avec poussées concerne 22 % des patients de cette catégorie, alors que là encore des traitements de fond peuvent être prescrits afin de limiter les phases inflammatoires.

Pour mieux comprendre ces résultats, il aurait été intéressant de connaître les raisons de cette absence de traitement de fond à l'instar de l'étude « *Sclérose en plaques sans traitement de fond : analyse des caractéristiques de 70 patients non traités sur une cohorte de 1187 patients* » [200] : s'agit-il d'une interruption thérapeutique due aux effets secondaires du médicament utilisé ou est-ce en vue d'un changement de molécule ? S'agit-il d'un refus de traitement initial par le patient ou d'une phase d'instauration de traitement ? L'absence

d'activité importante de la maladie, une progression très lente de celle-ci, ou une contre-indication au traitement peuvent aussi être des motifs de non-traitement.

Concernant les **symptômes** évoqués par les patients, les données recueillies sont bien en deçà des valeurs de la littérature scientifique [74] [77] [78] [81] à [85] (excepté pour la fatigue [73] et les troubles de la mémoire [80]). Avec un taux de patients plus important pour la forme récurrente rémittente, il est probable que cette différence soit liée à un diagnostic récent de la pathologie.

Cette hypothèse est confirmée par le calcul du temps écoulé depuis l'annonce du diagnostic chez les patients ayant une SEP-RR : la moyenne de temps obtenue est de 8,3 années. De plus, il est possible que les symptômes tels que la spasticité, les troubles sphinctériens ou sexuels apparaissent plus tardivement chez ces patients, au cours de l'évolution de la maladie.

L'enquête réalisée permet de mettre en évidence que peu de patients se plaignant de symptômes associés à la maladie bénéficient de traitements existants. Or la majorité des signes cliniques peuvent être soulagés par une prise en charge médicamenteuse ; seule la fatigue est difficile à combattre, les antiasthéniques étant peu efficaces. De même que précédemment, il aurait pu être intéressant de connaître les raisons de cette absence de traitement dans la mesure où une prise en charge thérapeutique précise et ciblée permettrait aux patients de mieux vivre leur quotidien avec la SEP. En effet, l'étude a également permis de constater que l'apparition et l'évolution de la SEP provoquent une rupture par rapport à la vie antérieure des patients tant sur le plan social que professionnel.

Les trois quarts des patients de l'étude n'ayant pas recours aux médecines alternatives, le rôle du pharmacien semble essentiel que ce soit en termes de conseils et d'orientation vers les « **médecines naturelles** » (homéopathie, phytothérapie, aromathérapie) disponibles en pharmacie.

D'autre part, l'utilisation des **dispositifs médicaux** peut s'avérer nécessaire pour soulager la personne sur différentes tâches de la vie quotidienne ; le patient appréciant de conserver une certaine autonomie le plus longtemps possible. Or plus de la moitié des patients de l'étude ignore la présence de ces différents dispositifs au sein des officines ; et ceux qui le savent n'en utilisent pas forcément. Le pharmacien doit donc promouvoir davantage l'existence de ces aides matérielles à l'officine, et s'en rapprocher dès que cela lui semble nécessaire pour un patient défini.

Autre exemple : les soins de kinésithérapie apportent un bénéfice essentiel dans la prise en charge, entre autres, des symptômes moteurs et douloureux des patients atteints de sclérose en plaques mais les résultats de l'étude montrent que seulement 16 % des patients répondants y ont recours. Pourtant une approche pluridisciplinaire est importante pour répondre au mieux à la prise en charge des différents symptômes des patients. C'est donc aussi en communiquant sur le **rôle des autres professionnels de santé** que le pharmacien apportera une aide considérable aux patients.

Le pharmacien peut également communiquer sur les **structures d'accueil et de prise en charge** des patients qui peuvent s'avérer très utiles pour éviter notamment le « repli social », souvent évoqué par les patients. La mise en place de groupes de paroles ou de réunions thématiques dans les associations ou les réseaux peuvent aider les patients à acquérir des notions fondamentales pour la gestion quotidienne de leur pathologie.

Les patients évaluant le dialogue compliqué ou restreint avec leur pharmacien sont probablement des personnes qui ne peuvent pas aborder des points essentiels de leur pathologie avec le professionnel de santé, et/ou qui reçoivent peu d'informations lors de la délivrance du médicament. En effet 30 personnes n'ont reçu aucune information lors de la délivrance de leur traitement et 44 % des patients estiment que le rôle du pharmacien est à développer dans la prise en charge de la SEP. Pourtant la **communication** est un outil essentiel pour analyser les troubles associés à la pathologie et proposer des solutions lorsqu'elles existent.

Les remarques détaillées des patients décrivent un manque de connaissances du pharmacien sur la sclérose en plaques dans sa globalité et surtout dans le domaine des traitements disponibles ou de leurs effets indésirables. Pourtant, la mise à disposition de **nouveaux traitements** de la sclérose en plaques impose au pharmacien d'en connaître les propriétés fondamentales pour veiller à son bon usage. Cela implique un critère « temps » essentiel qui doit être consacré à **l'actualisation continue des connaissances** afin de garantir aux patients un échange avec des professionnels de santé formés et compétents. La formation professionnelle et l'éducation thérapeutique des patients représentent deux enjeux fondamentaux dans la prise en charge du patient. En effet, le secteur de la santé est en constante évolution et le médicament y occupe une place particulière. Pour satisfaire les besoins de santé de chaque patient, le pharmacien se doit de connaître parfaitement les pathologies et les traitements associés.

Le **développement professionnel continu** (DPC) est un dispositif qui s'adresse à l'ensemble des professionnels de santé et qui assure une amélioration continue de la qualité des soins en associant une formation continue et l'analyse des pratiques professionnelles. Il constitue une obligation individuelle de chaque pharmacien.

L'étude réalisée dans le cadre de cette thèse a mis l'accent sur la perception des patients sur l'encadrement pharmaceutique : selon les répondeurs il existe un défaut de connaissance de la part du professionnel de santé dans la prise en charge de la sclérose en plaques, pathologie complexe et hétérogène du fait de la variabilité des symptômes. En cela, le DPC est un outil indispensable pour l'actualisation et le perfectionnement des connaissances du pharmacien. Cependant le thème de la sclérose en plaques est encore trop peu proposé dans ces différentes formations ; par exemple l'Association à la Formation continue des Pharmaciens de Midi-Pyrénées (AFPM), n'a pas abordé le sujet depuis février 2012 [201]. Or une bonne connaissance de la maladie est un gage de qualité de l'accompagnement qui sera proposé aux patients.

La mise à disposition de nouveaux médicaments par voie orale dans le traitement de la sclérose en plaques a révolutionné le quotidien des patients en termes d'amélioration des contraintes liées aux traitements injectables. Mais ces formes orales soulèvent une **problématique d'observance thérapeutique**.

Les conséquences de la non-observance -toutes pathologies confondues- ne sont pas négligeables : le traitement pris de façon inadaptée est moins efficace et donc moins bénéfique sur l'évolution de la maladie, et les complications qui en résultent sont chaque année à l'origine de nombreuses hospitalisations et décès.

L'observance augmente avec l'éducation thérapeutique. Les patients qui sont plus informés sur leur maladie et leur traitement suivent mieux leur prescription [202].

Suite à la publication de la loi « Hôpital, Patients, Santé, Territoire » (HPST) du 21 juillet 2009, l'éducation thérapeutique du patient a été inscrite dans le Code de la Santé Publique (Art. L. 1161-1 à L. 1161-6). **L'éducation thérapeutique** est un processus continu qui vise à aider les patients à gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique, et qui fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle concerne également l'entourage du patient s'il le souhaite et si le patient souhaite l'impliquer dans la gestion de sa pathologie. Aujourd'hui, l'objectif principal de l'éducation thérapeutique est d'améliorer l'adhésion des patients à leur(s) traitement(s) afin de limiter toute aggravation ou complications dues à une non-observance.

Pourtant la bonne information du patient et de son entourage semble encore trop souvent faire défaut, notamment sur les effets indésirables des traitements qui conditionnent largement l'adhésion à ceux-ci [203]. Par exemple, dans l'étude réalisée, 13 % des patients ont jugé insuffisante l'information donnée lors de la délivrance du médicament. L'optimisation de l'observance du traitement prescrit est donc un défi quotidien pour le pharmacien : le professionnel de santé en contact régulier avec les patients a une place unique pour les éduquer continuellement. Pour cela une relation de confiance doit s'établir naturellement entre le patient et le pharmacien. Cette relation se fonde particulièrement sur l'écoute, l'empathie et la délivrance de conseils et d'informations relatives au traitement du patient.

Les limites de l'étude

Les limites de l'étude résident essentiellement dans :

- la valeur de l'échantillon de patients étudié : avec 252 réponses obtenues, cela représente seulement 0,3 % des patients français atteints de sclérose en plaques.
- les modalités de mise en œuvre pour les questionnaires distribués dans les pharmacies d'officine : le fait que le patient ait à retourner le questionnaire à son pharmacien a pu créer des biais de réponses dans la partie « le pharmacien dans la prise en charge de la SEP », par crainte par exemple que le professionnel de santé ne lise les réponses données.

CONCLUSION

La sclérose en plaques est une pathologie encore mal connue du grand public. Pourtant ses conséquences bouleversent considérablement le quotidien des patients. Le rôle du pharmacien dans la prise en charge des pathologies chroniques est aujourd'hui établi mais la plupart des patients ignorent la portée de ses missions.

L'étude réalisée au cours de cette thèse met ainsi clairement en avant les difficultés rencontrées à l'officine : la confidentialité étant parfois insuffisante le dialogue peut s'avérer difficile à établir et l'interface informatique le limite très souvent. La file d'attente et l'impatience des « clients » d'aujourd'hui limitent souvent « le temps thérapeutique » nécessaire pour fournir des informations essentielles lors de la délivrance d'un médicament. De plus, pour certains patients la sclérose en plaques reste une affaire de spécialiste et le pharmacien n'a pas sa place dans la prise en charge de cette pathologie car il ne la connaît pas assez bien.

Or le pharmacien est un professionnel de santé de proximité qui se caractérise par sa disponibilité immédiate - pas de prise de rendez-vous -, par ses compétences et sa connaissance du médicament. A l'heure où Internet est devenu le support d'informations le plus utilisé - et malheureusement le moins fiable -, c'est plus que tout aujourd'hui que le pharmacien doit actualiser ses connaissances médicales, promouvoir ses compétences relationnelles, et utiliser tous les outils à sa disposition - médecines alternatives, dispositifs médicaux, traitements symptomatiques, - pour affirmer son plein rôle et accompagner au mieux les patients atteints de sclérose en plaques.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire patient

*Ce questionnaire est anonyme et confidentiel. Il se compose de questions destinées à la réalisation d'une thèse d'exercice de pharmacie sur la sclérose en plaques.
En y répondant, vous nous autorisez à analyser ces données.*

QUESTIONNAIRE SCLEROSE EN PLAQUES (SEP)

Vous êtes : ☐ homme ☐ femme

Votre année de naissance :

Votre âge lors du diagnostic : ans

Quel est votre type de SEP ?

- ☐ forme rémittente
- ☐ forme secondairement progressive sans poussée
- ☐ forme secondairement progressive avec poussées
- ☐ forme progressive primitive

Saviez-vous ce qu'était la SEP avant votre diagnostic ?

- ☐ Oui
- ☐ Non → que signifiait ce terme pour vous ?

Quelles ont été vos craintes ou questions à l'annonce du diagnostic : (avenir, grossesse, travail,... ?)

Vie quotidienne et SEP:

Quel est votre traitement de fond ?

- ☐ AVONEX®
- ☐ REBIF®
- ☐ BETAFERON®
- ☐ EXTAVIA®

- ☐ COPAXONE®
- ☐ ELSEP®
- ☐ TYSABRI®
- ☐ GILENYA®

☐ Aucun

☐ Autre :

.....
.....

Présentez-vous d'autres troubles liés à votre pathologie ?

- | | |
|---|--|
| ☐ Fatigue | ☐ Anxiété |
| ☐ Douleur | ☐ Dépression |
| ☐ Troubles de la vision | ☐ Troubles de l'attention/mémoire |
| ☐ Troubles sphinctériens | ☐ Sensibilité à la chaleur |
| ☐ Troubles sexuels | ☐ Tremblements |
| ☐ Déficit moteur | ☐ Spasticité |
| | ☐ Autre |

Si oui, prenez-vous un traitement pour ces différents troubles ? (les citer)

Rencontrez-vous des difficultés dans votre vie de tous les jours ?

- | | | |
|-----------------------------------|--|---|
| ☐ Parole | ☐ Habillage | ☐ Alimentation |
| ☐ Ecriture | ☐ Soins de toilette | ☐ Loisirs / sports |
| ☐ Lecture | ☐ Liens sociaux | ☐ Travail |

Si oui, détaillez par rapport aux thèmes cochés:

Avez-vous recours aux médecines alternatives ?

☐ Aromathérapie
☐ Réflexologie

☐ Naturopathie
☐ Autre(s) :

☐ Non

Si oui, qui vous a orienté vers celle(s)-ci ?

Etes-vous membre d'une association sur la sclérose en plaques ?

☐ Oui → laquelle?
☐ Non → Savez-vous qu'il en existe ? ☐ Oui ☐ Non

Pharmacien dans la prise en charge de la SEP

L'information reçue par le neurologue lors du diagnostic a-t-elle été suffisante ?

☐ Oui ☐ Non

Avez-vous cherché à obtenir des informations supplémentaires : ☐ oui ☐ non

Si oui, par quel(s) moyen(s) ?

☐ Professionnel(s) de santé → précisez le(s)quel(s):
☐ Livres / documents
☐ Internet
☐ Association
☐ Autre(s) :

Comment évaluez-vous le dialogue avec votre pharmacien :

☐ Restreint ☐ Aisé ☐ Compliqué

Quelles ont été les informations reçues lors de la délivrance de votre traitement pour la SEP ?

☐ Utilisation du médicament (exemple : injection, ..)
☐ Effets indésirables
☐ Conseils

Implication de votre pharmacien dans votre SEP :

☐ Très satisfaisante ☐ Satisfaisante ☐ Insuffisante

Votre pharmacien dispose de dispositifs médicaux pouvant faciliter la prise en charge de certaines difficultés rencontrées dans la SEP (aide à la marche, à l'habillage, à la toilette ...)

Le saviez-vous ? ☐ Oui ☐ Non

En utilisez-vous ? ☐ Oui → lesquels ?
☐ Non

Pensez-vous que votre pharmacien de ville est un acteur de santé dans la prise en charge de la SEP ?

☐ Oui ☐ Rôle à développer ☐ Non

Quelles seraient vos attentes concernant l'implication et le rôle du pharmacien dans la prise en charge globale de la SEP :

Annexe 2. Lettre destinée aux pharmaciens



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 : perception de l'encadrement pharmaceutique par le patient » j'ai élaboré un questionnaire portant sur la sclérose en plaques et destinés aux patients.

L'analyse des résultats me permettra d'évaluer le quotidien, l'état actuel de la prise en charge pharmaceutique des patients atteints de sclérose en plaques, et leurs attentes concernant l'implication du pharmacien d'officine.

Ainsi, je vous serais reconnaissante de bien vouloir distribuer le questionnaire ci-joint à vos patients concernés par cette pathologie, et de le récupérer une fois rempli.

Dans l'attente et avec remerciements, veuillez agréer Madame, Monsieur, l'expression de mes sentiments distingués.

Laure WOJCIECHOWSKI
Etudiante en 6^{ème} année de Pharmacie.

Annexe 3 : Lettre destinée aux patients



Madame, Monsieur,

Actuellement étudiante en 6^{ème} année de pharmacie, je souhaiterais recueillir votre témoignage dans le cadre de la réalisation de ma thèse d'exercice sur le thème de la sclérose en plaques.

Pour cela je vous propose de répondre au questionnaire suivant. Vous pouvez cocher les cases prévues pour vos réponses et ajouter vos commentaires dans les espaces prévus à cet effet.

Ce questionnaire est anonyme et l'analyse de vos réponses me servira de support à la discussion. Une fois rempli vous pouvez remettre le questionnaire à votre pharmacien.

Pour toute question vous pouvez me contacter à l'adresse mail suivante : **laure.woj@gmail.com**

Je vous remercie par avance de votre participation.

Laure WOJCIECHOWSKI

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'L' followed by several loops and a long horizontal stroke.

Annexe 4. Tableaux des résultats

➤ **Genre**

Genre	Hommes	Femmes
Nombre de patients	34	218
Pourcentages	13 %	87 %

➤ **Tranches d'âge**

Tranches d'âge	< 20 ans	20-30 ans	31-40 ans	41-50 ans	> 50 ans
Nombre de patients	2	37	74	85	54
Pourcentages	1%	15 %	29 %	34 %	21 %

➤ **Age lors du diagnostic**

Age au diagnostic	< 20 ans	20 - 40 ans	> 40 ans
Nombre de patients	14	186	52
Pourcentages	5 %	74 %	21 %

➤ **Formes de SEP**

Formes de sep	Récurrente-rémittente	Seconde progressive avec poussées	Seconde progressive sans poussées	Primitive progressive
Nombre de patients	151	44	29	14
Pourcentages	63 %	19 %	12 %	6 %

➤ **Connaissance du terme « sclérose en plaques »**

Connaissance	Oui	Non
Nombre de patients	114	138
Pourcentages	45 %	55 %

➤ **Signification du terme « sclérose en plaques »**

Signification	Aucune idée	Maladie	Handicap	Mort	Dépendance
Nombre de patients	53	39	28	5	2
Pourcentages	42 %	30 %	22 %	4 %	2 %

➤ **Crainces à l'annonce du diagnostic**

Crainces	Nombre de patients	Pourcentages
Avenir	95	38 %
Handicap	94	38 %
Travail	87	35 %
Famille	37	15 %
Grossesse	24	10 %
Dépendance	22	9 %
Mort	22	9 %
Hérédité	20	8 %
Aucune	20	8 %
Vie quotidienne	18	7 %
Loisirs	5	2 %
Culpabilité	4	2 %

Traitements de fond

Traitements	Nombre de patients	Pourcentages
Interférons	45	18 %
Avonex®	28	11 %
Rebif®	9	3,6 %
Betaferon®	7	3 %
Extavia®	1	0,4 %
Térfilunomide	37	15 %
Fingolimod	31	12 %
Diméthylfumarate	27	11 %
Natalizumab	24	9 %
Acétate de glatiramère	20	8 %
Autres	18	7 %
Alemtuzumab	2	1 %
Mitoxantrone	2	1 %
Aucun	46	18 %

➤ **Symptômes associés**

Symptômes	Nombre de patients	Pourcentages
Fatigue	232	92 %
Douleurs	159	63 %
Mémoire	141	56 %
Chaleur	123	49 %
Spasticité	115	46 %
Anxiété	109	43 %
Vision	100	40 %
Sphinctériens	87	35 %
Dépression	79	31 %
Sexuels	74	29 %
Moteurs	74	29 %
Tremblements	53	21 %
Autres	24	10 %

Traitements symptomatiques

Traitements	Nombre de patients	Pourcentages
Dépression	46	18 %
Douleurs	77	31 %
Anti épileptiques	42	17 %
Antalgiques	24	10 %
Anti inflammatoires	8	3 %
Anesthésiques	3	1 %
Sphinctériens	40	16 %
Urologie	32	13 %
Intestinaux	8	3 %
Spasticité	28	11 %
Anxiété	22	9 %
Troubles de la marche	12	5 %
Fatigue	9	4 %
Troubles du sommeil	3	1 %
Troubles psychotiques	2	1 %
Anti vertigineux	2	1 %
Tremblements	2	1 %
Jambes sans repos	1	0,4 %

➤ **Difficultés quotidiennes**

Difficultés	Nombre de patients	Pourcentages
Loisirs	126	52 %
Travail	119	50 %
Ecriture	72	29 %
Parole	62	25 %
Social	60	25 %
Aucune	46	19 %
Lecture	31	12 %
Habillage	27	12 %
Alimentation	26	11 %
Toilette	25	11 %

➤ **Membres au sein d'une association**

Membres	Oui	Non
Nombre de patients	93	159
Pourcentages	37 %	63 %

Membres de (d') :	Nombre de patients	Pourcentages
Association	48	52 %
Réseau	31	33 %
Associations + réseaux	8	9 %
Non précisé	6	6 %

Membres associations	Nombre de patients	Pourcentages
AFSEP	31	55 %
ARSEP	13	23 %
APF	10	18 %
LSEP	5	9 %
UNISEP	4	7 %
Autres	2	4 %

Connaissance associations	Oui	Non
Nombre de patients	145	13
Pourcentages	92 %	8 %

Médecines alternatives

Utilisation	Nombre de patients	Pourcentages
Oui	64	27 %
Non	175	73 %
Total	239	100 %

Lesquelles	Nombre de patients	Pourcentages
Naturopathie	54	86 %
Homéopathie / Phytothérapie	33	52 %
Aromathérapie	8	13 %
Réflexologie	8	13 %
Relaxation	5	8 %
Kinésithérapie	10	16 %
Ostéopathie	10	16 %
Acupuncture	7	11 %
Magnétisme	3	5 %
Autres	11	17 %

Orienté par	Nombre de patients	Pourcentages
Professionnels de santé	18	49 %
Entourage	14	38 %
Internet	4	11 %
Initiative personnelle	4	11 %

Membres réseaux	Nombre de patients	Pourcentages
MIPSEP	14	36 %
LORSEP	8	20 %
ALSACEP	6	15 %
GSEP	3	8 %
AQUISEP	2	5 %
PACASEP	2	5 %
SINDEFI	2	5 %
SEP ile de France	1	3 %
Auvergne	1	3 %

➤ **Information initiale**

Suffisante	Oui	Non
Nombre de patients	145	107
Pourcentages	58 %	42 %

➤ **Informations supplémentaires**

Informations Supplémentaires	Oui	Non
Nombre de patients	233	19
Pourcentages	92 %	8 %

Moyens d'informations	Internet	Livres/Documents	Professionnels de santé	Associations	Autres patients
Nombre de patients	209	114	85	65	6
Pourcentages	84 %	46 %	34 %	26 %	2 %

➤ **Dialogue avec le pharmacien**

Dialogue	Restreint	Aisé	Compliqué
Nombre de patients	82	162	6
Pourcentages	33 %	65 %	2 %

➤ **Informations reçues sur le médicament**

Médicament	Utilisation	Effets indésirables	Conseils	Aucune
Nombre de patients	175	144	132	33
Pourcentages	69 %	57 %	52 %	13 %

➤ **Implication du pharmacien**

Implication	Très satisfaisante	Satisfaisante	Insuffisante
Nombre de patients	66	113	70
Pourcentages	27 %	45 %	28 %

➤ **Les dispositifs médicaux**

Disponibilité en pharmacie	Oui	Non
Nombre de patients	119	131
Pourcentages	48 %	52 %

Utilisation	Oui	N
Nombre de patients	62	184
Pourcentages	25 %	75 %

➤ **Rôle du pharmacien**

Acteur	Oui	Non	Rôle à développer
Nombre de patients	63	78	110
Pourcentages	25 %	31 %	44 %

➤ **Attentes des patients**

Attentes	Nombre de patients	Pourcentages
Accompagnement	42	35 %
Connaissances traitements	39	33 %
Connaissances maladie	24	20 %
Orienter le patient	11	9 %
Informersur les DM	3	3 %
Organisation pharmacie	3	3 %

BIBLIOGRAPHIE

1. Mikaeloff Y., Maurey H., Tardieu M. Nouveautés sur la sclérose en plaques de l'enfant. *Archives de pédiatrie*, Vol.14, N°12. 2007.
2. Disanto G. et al. On the sex ratio of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal* 19(1) 3-4. 2012
3. Multiple sclerosis international federation. Atlas of MS 2013. Mapping multiple sclerosis around the world. 2013.
4. Fromont A., Moreau T. De l'épidémiologie aux hypothèses étiologiques dans la SEP. *Sclérose en plaques : l'actualité épidémiologique et diagnostique*, Neurologies Vol 15, N°144. 2012.
5. Fromont A., et al. Confirmation d'un gradient Nord-est / Sud-ouest de prévalence de la sclérose en plaques en France. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, Vol 53, N°55. 2008.
6. Epidémiologie de la sclérose en plaques en France, *La lettre de la fondation ARSEP* N°72. 2011.
7. Bar-Or A. Les études scientifiques fondamentales sur la SEP : quels sont les principaux domaines de recherche. *MS in focus* N°17. 2011.
8. Weill B., Batteux W. Immunopathologie et réactions inflammatoires. 2003.
9. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Information de presse : identification d'un gène de prédisposition à la sclérose en plaques. 2009.
10. Kalb R., et al. Overview of multiple sclerosis. Clinical Bulletin, Information for health professionals. *National Multiple Sclerosis Society*. 2012.
11. O'Gorman C., Lucas R., Taylor B. Environmental risk factors for multiple sclerosis : a review with a focus on molecular mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012.
12. Charbonnier N. SEP, poussées : quel rôle attribuer aux infections ? Quid des vaccinations ? *LE COURRIER DE LA SEP* N°129. 2011.
13. Levin L. et al. Multiple sclerosis and Epstein-Barr Virus. *The journal of the american medical association* Vol 289, N°12. 2003.
14. Orton S.-M. et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France, *Neurology* Vol. 76, N°5. 2011.
15. Sloka S. et al. Predominance of Th2 polarization by vitamin D through a STAT6-dependent mechanism. *Journal of Neuroinflammation*. 2011.
16. Briot K. et al. Vitamine D : effets osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *La Presse Médicale*, Vol 38, N°1. 2009.
17. Centre National de la Recherche Scientifique. Identification de nouveaux facteurs de prédisposition génétique à la sclérose en plaques : une avancée majeure dans la connaissance des mécanismes biologiques de la maladie. Communiqué de Presse. 2011.
18. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 20–21 June 2002. *Weekly epidemiological record* N°47. 2002.
19. La revue Prescrire. Vaccin papillomavirus : la situation début 2012. *Prescrire*, tome 32 N°341, 194-195. 2012.
20. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Suivi national des effets indésirables du vaccin papillomavirus humain Gardasil®. *Commission nationale de pharmacovigilance* 22 novembre 2011. 2011.
21. La revue Prescrire. Vaccinations et sclérose en plaques : pas de risque démontré. *Prescrire*, tome 24 N°253, 594-595. 2004.
22. Healy B. et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 66(7), 858-864. 2009.
23. Vibert J-F. et al. Neurophysiologie, de la physiologie à l'exploration fonctionnelle, 2^{ème} édition. *Elvesier Masson SAS*. 2011.
24. Baci M. Bases de neurosciences, Neuroanatomie fonctionnelle, Editeur DE BOECK. 2011.
25. Bear M. et al. Neurosciences, à la découverte du cerveau, 3^{ème} édition. *Editions Pradel*. 2013.
26. Poirier J. Le système nerveux, central et périphérique, formation, fonction, et rôle. *Fondation ARSEP*.

27. Nair A., Frederick T., Miller S. Astrocytes in multiple sclerosis : a product of their environment. *Cellular and molecular life sciences*, 65(17) : 2702-2720. 2008.
28. Correale J., Farez M. The role of astocytes in multiple sclerosis progression. *Frontiers in Neurology*, volume 6, article 180. 2015
29. Trisch D., Chesnoy-Marchais D., Feltz A. Physiologie du neurone. *Editions Doin*. 1999.
30. Fumat C., Propagation de l'influx nerveux transportant l'information le long d'un neurone myélinisé. *Institut National de la santé et de la recherche médicale*. Consulté en 2015. Disponible sur www.inserm.fr
31. De Jaeger C., Cherin P. Matrice extracellulaire, physiologie et vieillissement vasculaire. *Médecine & Longévité*, 4 : 41-53. 2012.
32. Scherrmann J.-M. Les échanges à travers la barrière hémato-encéphalique. *Annales pharmaceutiques françaises*, Vol 60, N°6 : 372-379. 2002.
33. Miller S., Karpus W., Davidson T., Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in the Mouse. *Current Protocols in Immunology*, Chapter : Unit-15.1. 2007.
34. Billiau I., Matthys P. Modes of action of Freund's adjuvants in experimental models of autoimmune diseases. *Journal of Leukocyte Biology*, Vol. 70 N°6 : 849-860. 2001.
35. Aranami T., Yamamura T. Th17 Cells and Autoimmune Encephalomyelitis (EAE/MS). *Allergology International*, 57:115-120. 2008.
36. Mirshafiey A., Kianiaslani M. Autoantigens and Autoantibodies in Multiple Sclerosis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 12(4):292-303. 2013
37. Frauwirth K., Thompson C. Activation and inhibition of lymphocytes by costimulation. *The journal of clinical investigation*, 109 : 295-299. 2002.
38. Ellmeier W., Haust L., Tschismarov R. Transcriptional control of CD4 and CD8 coreceptor expression during T cell development. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70 : 4537-4553. 2013.
39. Espinosa E., Chillet P. Immunologie. 2010.
40. Cambrier L., et al. Rôle des cellules Th17 dans les maladies infectieuses et auto-immunes. *Annales de Médecine Vétérinaire*, 154, 104-112. 2010.
41. Høglund R., Maghazachi A. Multiple sclerosis and the role of immune cells. *World Journal Experimental Medicine*, 20; 4(3): 27-37. 2014.
42. Bourget I., Cousin J.-L. Rôle de la molécule CD20 dans l'activation des lymphocytes B : régulation de l'expression du récepteur pour l'antigène et de la molécule CD28. *Travaux Universitaires – Thèse nouveau doctorat*. 1994.
43. Weber M., Hemmer B., Cepok S. The role of antibodies in multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta*.1812, 239-245. 2011.
44. Disanto G., Morahan J.M., Barnett M.H., et al. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *The official journal of The American academy of neurology*, 78(11): 823-832. 2012.
45. Male D., Brostoff J, Roth D., Roitt I. Immunologie. *Elsevier Masson SAS*. 2007 : 143
46. Comabella M., Khoury S. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clinical Immunology*, 142, 2-8. 2012.
47. Larochelle C., Prat A. Les interactions BHE/leucocytes dans la sclérose en plaques. *Revue Medecine Sciences Amerique*, Vol.2, N°2. 2013.
48. Anderson M., Siahaan T. Targeting ICAM-1/LFA-1 interaction for controlling autoimmune diseases : designing peptide and small molecule inhibitors. *Peptides*, volume 24. 2003.
49. Chatenoud L., Bach J-F., Immunologie 6^{ème} édition. Collection de la biologie à la clinique.2012.
50. Mirshafiey A., Asghari B., Ghalamfarsa G., et al. The Significance of Matrix Metalloproteinases in the Immunopathogenesis and Treatment of Multiple Sclerosis. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 14(1): 13-25. 2014.
51. Kim Y., Joh T., Matrix Metalloproteinases, New Insights into the Understanding of Neurodegenerative Disorders, *Biomolecules & Therapeutics*, 20 (2): 133-143. 2012.

52. **Sanchooli J., Ramroodi N., Sanadgol N., et al.** Relationship between metalloproteinase 2 and 9 concentrations and soluble CD154 expression in Iranian patients with multiple sclerosis. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 30 : 235-242. 2014.
53. **Van Horssen J., Witte M., Schreibelt G., et al.** Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1812, 141–150. 2011.
54. **Haider L., Fischer M., Frischer J. et al.** Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain A journal of neurology*, 134 : 1914–1924. 2011.
55. **Visy JM.** Compte rendu du congrès de la fondation ARSEP. 2012.
56. **Zhang J., Kramer E., Mahase S.** Targeting oligodendrocyte protection and remyelination in multiple sclerosis. *Mt Sinai Journal Med.* 78(2): 244–257. 2011.
57. **Watzlawik J., Warrington A., Rodriguez M.** Importance of oligodendrocyte protection, blood brain barrier breakdown and inflammation for remyelination. *Expert Rev Neurother*, 10(3): 441–457. 2010.
58. **Huang J., Fancy S., Zhao C., et al.** Myelin Regeneration in Multiple Sclerosis: Targeting Endogenous Stem Cells. *Neurotherapeutics*, 8:650–658. 2011.
59. **Cambier J., Masson M., Masson C., Dehen H.** Neurologie. Item 125 : Sclérose en plaques, 13^{ème} édition. 2012.
60. **Tourbah A.** Comment établir le diagnostic de la SEP ? *La lettre de Fondation ARSEP N° 80*. 2013.
61. **Gajofatto A. et al.** Clinical, MRI, and CSF Markers of Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Disease Markers*. 2013.
62. **Royer D.** Imagerie par résonance magnétique. *Fondation ARSEP*.
63. **Tourbah A.,** IRM et sclérose en plaques. *Neurologies Vol.4. 2001*
64. **Audoin B., Casez O.,** Critères diagnostiques de la sclérose en plaques, l'IRM et la clinique, *Neurologies N°144 vol.15*. 2012
65. **Radue E., Bendfeldt K., et al.** Brain atrophy: an *in-vivo* measure of disease activity in multiple sclerosis. *Medical intelligence*. 2013.
66. **Polman C., et al.** Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*. 2011
67. **Gillain N., Fumal A., Minon J-M.,** Bandes oligoclonales et index IgG interprété selon Reiber dans les maladies inflammatoires du système nerveux. *Immunoanalyse & biologie spécialisée, Vol.21, N°6*, 348-356. 2006.
68. **Gonsette R.,** La sclérose en plaques, maladie, espoirs et réalités. *Fondation Charcot*.
69. **Creange A.** La sclérose en plaques pour le médecin généraliste. Editeur Lavoisier. 2012.
70. **Berkovich R.** Treatment of Acute Relapses in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 10 (1): 97-105. 2013.
71. **Société canadienne de la sclérose en plaques.** Mieux reconnaître les poussées de sclérose en plaques. 2012.
72. **Haute Autorité de Santé.** Guide affection de longue durée Sclérose en plaques. 2006.
73. **Braley T., Chervin R.,** Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Evaluation, and Treatment. *SLEEP*, 33(8):1061-1067. 2010
74. **Solaro C., Trabucco E., Messmer Uccelli M.,** Pain and multiple sclerosis : pathophysiology and treatment. *Current Neurology and Neurosciences Reports*. 2012.
75. **Brochet B.,** Les douleurs au cours de la sclérose en plaques. *Douleur et Analgésie n°4*. 2003
76. **Hautecoeur P.** Mieux vivre avec la SEP, spécial douleurs, n°5. *Teva Pharma*. 2013
77. **Multiple Sclerosis Society of Canada.** Spasticity, Mobility Problems and Multiple Sclerosis. 2011.
78. **Kosh M., Mostert J., Heersema D.,** Tremor in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 254 (2): 133-145. 2007
79. **Filippi M. et al.** The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; 75 (23): 2121-2128
80. **Defer G.,** Mieux vivre avec la SEP, spécial troubles cognitifs, n°3. *Teva Pharma*. 2013.
81. **Guo Z., He S., Zhang H.,** Multiple sclerosis and sexual dysfunction. *Asian Journal of Andrology*, 14(4): 530–535. 2012

82. **Corcos J.**, A urological challenge: Voiding dysfunction in multiple sclerosis. *Canadian Urological Association Journal*, 7(9-10 Suppl 4): S181–S182. 2013.
83. **Chwastiak L. et al**, Psychiatric Issues in Multiple Sclerosis. *National Institutes of Health*. 2009.
84. **Haute Autorité de Santé (HAS)**. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge de l'apathie. Recommandations. 2014.
85. **McDonald W., Barnes D.**, The ocular manifestations of multiple sclerosis. *Journal on neurology, neurosurgery and psychiatry*. 1992.
86. **Pau D. et al.**, Optic neuritis. *Eye*. 2011.
87. **Papeix C.**, Mieux vivre avec la SEP, spécial troubles visuels, n°7. *Teva Pharma*. 2013
88. **Davis S., Wilson T., White A., Frohman E.**, Thermoregulation in multiple sclerosis. *Journal of applied physiology*. 2010.
89. **Fromont A., et al.** Phénomène d'Uhthoff lié à l'effort, isolé, précédant une sclérose en plaques. *Revue Neurologique, Volume 166, numéro 1*. 2010.
90. **Kurtzke JF.**, Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33 : 1444-1452. 1983.
91. **Berkovich R.** Treatment of Acute Relapses in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013
92. **Caulin C.** Sclérose en plaques. *Vidal Recos : Recommandations en pratiques*. 2014
93. **Murray TJ.** Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ*. 2006
94. **Barten L. et al.** New approaches in the management of multiple sclerosis. *Dove medical press*. 2010.
95. **Ouallet J.-C.** Traitements de fond de la sclérose en plaques : enseignements des études randomisées comparatives directes. *Revue Neurologique* 166, 21-31. 2010.
96. **Garg N., Smith TW.** An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior*. 2015.
97. **Choubey D., Moudgil K.** Interferons in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Regulation and Roles. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2011.
98. **Brihaye B., Papo T.** Interférons : utilisation thérapeutique. *Traité de Médecine AKOS*. 2009
99. **Paitraud D.** PLEGRIDY : première forme pégylée d'interféron bêta dans le traitement de la SEP rémittente récurrente, consulté en mars 2016. Site disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/18657/plegridy_premiere_forme_pegylee_d_interferon_beta_dans_le_traitement_de_la_sep_remittente_recurrente/
100. **Kay M., Hojati Z., Dehghanian F.** The molecular study of IFN β pleiotropic roles in MS treatment. *Iranian Journal of Neurology*. 2013.
101. **Kasper L., Reder A.** Immunomodulatory activity of interferon-beta. *Annals of clinical and translational neurology*. 2014.
102. **McGraw C., Lublin F.** Interferon Beta and Glatiramer Acetate Therapy. *Neurotherapeutics*. 2013.
103. **Axtell R., Raman C.** Janus-like effects of type I interferon in autoimmune diseases. *Immunological Reviews*. 2012.
104. **English C., et al.** New FDA-approved disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics, Volume 37, Numero 4*. 2015.
105. **Ouallet J-C**, L'interféron pégylé, un nouvel interféron bientôt disponible avec seulement deux injections par mois. *Le courrier de la SEP, Numéro 143*. 2015.
106. **Lalive P., et al.** Glatiramer Acetate in the Treatment of Multiple Sclerosis. Emerging Concepts Regarding its Mechanism of Action. *CNS drugs*. 2011.
107. **Rizvi S., Kim E., Moodi J.** Glatiramer in the treatment of multiple sclerosis. *Dove medical press*. 2006.
108. **Résumé des Caractéristiques du Produit Copaxone®.** *Editeur Vidal*. 2015.
109. **Hoepner R. et al.** Efficacy and Side Effects of Natalizumab Therapy in Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Central Nervous System Disease*. 2014
110. **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)**. Utilisation de la spécialité TYSABRI® 300 mg (natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaques. 2011.

111. **Steinman L.**, Blocking adhesion molecules as therapy for multiple sclerosis : natalizumab ». *Nature review drug discovery*. 2005.
112. **Minagar A.** Current and Future Therapies for Multiple Sclerosis. *Scientifica*. 2013.
113. Résumé des Caractéristiques du Produit Tysabri®. Vidal 2015.
114. **Chataway J., Miller D.** Natalizumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013.
115. **European Medicines Agency** Updated recommendations to minimise the risk of the rare brain infection PML with Tysabri. Consulté en mars 2016. Site disponible sur http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002476.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
116. **Wüthrich C. et al.** Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple sclerosis : a post-mortem study. *Journal of neuropathology & experimental neurology*, Vol.72, N°11, 1043-1051. 2013.
117. **Edan G.** Sclérose en plaques agressive, définition et indication thérapeutique particulière. *La Presse Médicale* Vol 33, N° 3 - pp. 187-191. 2004.
118. **Gout O., Bensa C., Assouad R.** Actualités thérapeutiques de la sclérose en plaques. *La revue médecine interne* Vol 31, N°8 – pp. 575-580. 2010.
119. **Scott LJ., Figgitt DP.** Mitoxantrone : a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014.
120. **Havrdova E. et al.** Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis : key clinical trial results and considerations for use. *Therapeutics Advances in neurological disorders*. 2015
121. **Fernandez O.** Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of inflammation research*. 2014
122. **Brown JWL., Coles A.** Alemtuzumab : evidence for its potential in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Design, development and therapy*. 2013.
123. **Genzyme, a Sanofi company.** La Commission européenne approuve Lemtrada™ (alemtuzumab), le traitement de Genzyme dans la sclérose en plaques. *Communiqué de presse*. 2013.
124. **Coles A.** Alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013.
125. **Gasparini C., Ruggieri S.** Development of oral agent in the treatment of multiple sclerosis : how the first available oral therapy, fingolimod will change therapeutic paradigm approach. *Drug design, development and therapy*. 2012.
126. **Chun J., Hartung H-P.** Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clinical Neuropharmacology*. 2010.
127. **Brinkmann V.** FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis : therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *British Journal of Pharmacology*. 2009.
128. **KühneM., et al.** Surveillance cardiaque des patients souffrant de sclérose en plaques débutant un traitement par fingolimod. Recommandations d'experts. *Forum Med Suisse* 2014 ; 14(4) : 58-63. 2014.
129. **Haute Autorité de Santé.** Gilenya®, Commission de la transparence. 2011.
130. **Novartis Pharmaceuticals.** Lettre aux professionnels de santé : cas de syndrome hémophagocytaire rapportés chez des patients traités par fingolimod (Gilenya®). *Agence Nationale de Sécurité du Médicament*. 2013.
131. **Kim W., et al.** Oral Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Journal of clinical neurology*. 2015.
132. **Bar-Or A., et al.** Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*. 2014.
133. **Nicholas R., et al.** Development of oral immunomodulatory agents in the management of multiple sclerosis. *Drug design, development and therapy*. 2011.
134. **Miller A., et al.** Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurology* Vol 13, N°10 – pp 977-986. 2014.
135. Résumé des Caractéristiques du Produit Aubagio®. Vidal. 2015.
136. **Haute Autorité de Santé.** Aubagio®, Commission de la transparence. Avis. 5 Mars 2014.
137. **Oh J., O'Connor P.** Teriflunomide in the treatment of multiple sclerosis : current evidence and future prospects. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2014.

138. Résumé des Caractéristiques du Produit Tecfidera®. Vidal 2015.
139. **Bomprezzi R.** Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis : an overview. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2015.
140. **Ruggieri S., Tortorella C., Gasperini C.** Pharmacology and clinical efficacy of dimethyl fumarate (BG-12) for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Therapeutics and clinical risk management Vol 10*. 2014.
141. **Stankiewicz J. et al.** Role of immunosuppressive therapy for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013.
142. Résumé des Caractéristiques du Produit Mabthera®. Vidal 2015
143. **Romer P.S., et al.** Monoclonal antibodies in treatment of multiple sclerosis. *Clinical & Experimental Immunology*. 2014
144. **Merck Serono Maladies Neurodégénératives.** La rééducation fonctionnelle et la SEP. *Les cahiers PRATISEP*. 2009.
145. **Sindefi-sep.** Rééducation dans la sclérose en plaques. Guide pratique à l'usage des kinésithérapeutes. *Réseau SINDEFI-SEP*. 2011.
146. **Hernandez H.** L'ergothérapie, une profession de réadaptation. *Journal de réadaptation médicale, Vol.30, N°4, 194-197*. 2010.
147. **Gedda M., Guillez P.** Ergothérapie et kinésithérapie : des complémentarités en évolution. *Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation*. 2009.
148. **Sultana R. et al.** Sclérose en plaques et kinésithérapie. *Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation*. 2010.
149. **Moreau T.** Mieux vivre avec la SEP, spécial fatigue, n°1. *Teva Pharma*. 2013
150. **Khan F. et al.** Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*. 2014.
151. **Sheng P. et al.** Efficacy of modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders : a systematic review and meta-analysis. *Plos one*. 2013.
152. **Chatel M. et al.** Les douleurs dans la sclérose en plaques. *Revue Neurologique, Vol.157, N° 8-9, pp 1072-1078*. 2001.
153. **Goodman A., Stone R.** Enhancing neural transmission in multiple sclerosis (4-Aminopyridine therapy). *Neurotherapeutics*. 2013.
154. Résumé Caractéristiques du Produit Fampyra®. Vidal 2015.
155. **Jensen H., et al.** 4-Aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis : a systematic review. *Therapeutics Advances in Neurological Disorders*. 2014.
156. **Blight A., et al.** Development of dalfampridine, a novel pharmacologic approach for treating walking impairment in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences Vol 1329 – pp.33-44*. 2014.
157. Delta-9-tétrahydrocannabinoloïde + cannabidiol (SATIVEX®), une option raisonnable pour quelques patients. *La revue Prescrire, Tome 34, N°366, pp 246-250*. 2014.
158. **Caulin C.** Spasticité. *Vidal Recos*. 2014.
159. **Hilliard A. et al.** Evaluation of the effects of sativex (THC BDS: CBD BDS) on inhibition of spasticity in a chronic relapsing experimental allergic autoimmune encephalomyelitis : a model of multiple sclerosis. *International Scholarly Research Notices*. 2012.
160. Compte-rendu de la séance du 20 mars 2014. Séance n°6 Commission des stupéfiants et psychotropes mai 2014. ANSM. 2014.
161. **Leleu-Chavin N. et al.** Du cannabis aux agonistes sélectifs des récepteurs CB2. *Médecine/sciences N°5. Vol.29*. 2013.
162. **Klein T.** Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nature Reviews Immunology, 5, 400-411*. 2005.
163. **Haute Autorité de Santé.** Commission de la transparence. Avis. 22 octobre 2014.
164. **Koch M.** Tremor in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2007.

165. **Choplin A., Sultana R., Bardot P.** Rééducation fonctionnelle des équilibres chez les patients atteints de sclérose en plaques. *Kinésithérapie scientifique* N°452. 2005.
166. **Pia Amato M., Goretti P.** Le traitement des problèmes cognitifs dans la SEP. *MS in focus ; La SEP et la cognition*. 2013.
167. **LaRocca N. et al.** Changements cognitifs et sclérose en plaques. *Société canadienne de la sclérose en plaques*. 2009.
168. **Caulin C.** Dysfonction érectile. *Vidal Recos*. 2014.
169. **Cordeau D., Courtois F.** Sexual disorders in womens with MS : assessment and management. *Annals of physical and rehabilitation medecine* 57, 337-347. 2014.
170. **Linsenmeyer T.** Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor overactivity: State of the art review. *The journal of spinal cord medecine*, Vol 36, N°5. 2013.
171. **Haute Autorité de Santé.** Progrès thérapeutique mineur en termes de tolérance de CERIS, VESICARE et TOVIAZ par rapport à DITROPAN dans les manifestations d’hyperactivité vésicale. 2013.
172. **Donzé C., Hautecoeur P.** Troubles sphinctériens au stade précoce de la sclérose en plaques. *Revue Neurologique* 165, 148-155. 2009.
173. **Merck Serono Maladies Neurodégénératives.** La SEP & Vous. Et si on parlait dépression ? 2009.
174. **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).** Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l’adulte. 2006.
175. **Verhaegen G.,** Apport de l’Orthoptie dans les troubles visuels des patients présentant une SEP. *Le courrier de la SEP* N°140. 2014.
176. **Rodgers J., Robinson A., Miller S.** Strategies for protecting oligodendrocytes and enhancing remyelination in multiple sclerosis. *National Institute of Health*. 2013.
177. **Fleming S., Gutknecht N.** Naturopathy and the primary care practice. *National Institute of Health*. 2010.
178. **Namjooyan F. et al.** Uses of complementary and alternative medicine in multiple sclerosis. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2014.
179. **Elkins G. et al.** Hypnotherapy for the management of chronic pain. *National Institute of Health*. 2007.
180. **Cramer H. et al.** Yoga for Multiple Sclerosis : a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014.
181. **Dr Jean-Claude Houdret.** Bien se soigner par homéopathie. *Editions Solar*. 2012.
182. **Whitmarsh T.** Homeopathy in multiple sclerosis. *Complementary Therapies in Nursing & Midwifery*. 2003.
183. **Ordre National des Pharmaciens.** Le pharmacien et les plantes, cultivez votre expertise. *Les cahiers de l’Ordre national des pharmaciens*. 2014.
184. **Namjooyan F. et al.** Uses of Complementary and Alternative Medicine in Multiple Sclerosis, *Journal of traditional and complementary medicine*. 2014.
185. **Festy D.** Ma bible des huiles essentielles. *Editions LEDUC.S.*2008.
186. **Karpatkin H. et al.** Acupuncture and Multiple sclerosis : a review of the evidence. *Evidence-based complementary and alternative Medicine*. 2014.
187. **Barry C. et al.** Evaluation de l’efficacité et de la sécurité de l’acupuncture. *Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)*. 2014.
188. **Biogen idec.** L’essentiel, le guide pratique de la sclérose en plaques. Mieux vivre sa maladie. 2011.
189. Logo Association Française des Sclérosés en Plaques. Consulté en octobre 2015. Disponible sur le site <http://www.afsep.fr>
190. Logo Association des Paralysés de France. Consulté en octobre 2015. Disponible sur le site <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/171>.
191. Logo Fondation pour la Recherche sur la Sclérose En Plaques. Consulté en octobre 2015. Disponible sur le site <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/>

192. Logo Ligue française contre la sclérose en plaques. Consulté en octobre 2015. Disponible sur le site <http://www.ligue-sclerose.fr/>
193. Logo Union pour la lutte contre la sclérose en plaques (UNISEP). Consulté en octobre 2015. Disponible sur le site <http://www.unisep.org/>
194. Article L6321-1. Code de la santé publique, consulté en avril 2015. Disponible sur le site <http://www.legifrance.gouv.fr/>
195. Liste des réseaux existants en France actualisé en avril 2015. Consulté en avril 2015 sur le site <http://www.reseaux-sep.org>
196. <http://www.lamaisondelasep.fr>, consulté en avril 2015.
197. **Confédérations des soins de suite et de réadaptation (CCSR)**. Soins de suite et de réadaptation. Pour un autre regard sur notre système de santé. Livre blanc, état des lieux et propositions pour demain.
198. **Fiche MDPH**. Qu'est-ce qu'une MDPH ? *Médialis pour MDPH.fr*. 2011.
199. **MAKDESSI Y.** Maisons d'accueil spécialisé et foyers d'accueil médicalisé, similitudes et particularités. *Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Document de travail SÉRIE ÉTUDES ET RECHERCHE N° 123*. 2012
200. **Sekkat Z., et al.** Sclérose en plaques sans traitement de fond : analyse des caractéristiques de 70 patients non traités sur une cohorte de 1187 patients. *Revue Neurologique, Volume 168*. 2012.
201. Archives AFPM. Consulté en mars 2016. Disponible sur le site <http://www.afpm.net/archives/>
202. **Elder, Ayala, Harris.** Theories and intervention approaches to health-behavior change in primary care. *American journal of preventive medicine*. 1999.
203. **Collectif interassociatif sur la santé.** L'observance est morte, vive l'adhésion! Consulté en mars 2016. Disponible sur le site <http://www.leciss.org/espace-presse/communiqu%C3%A9s-de-presse/l%E2%80%99observance-est-morte-vive-l%E2%80%99adh%C3%A9sion>

AUTEUR : WOJCIECHOWSKI Laure

TITRE : Perception de l'encadrement pharmaceutique en ville : étude réalisée auprès de patients atteints de sclérose en plaques

RESUME

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto immune caractérisée par une démyélinisation du système nerveux central. Elle peut s'exprimer sous trois formes : la forme récurrente-rémittente, la forme secondairement progressive et la forme primaire progressive. Les manifestations cliniques possibles sont nombreuses et dépendent des zones du système nerveux atteintes. La SEP est responsable à terme d'un handicap fonctionnel modéré à sévère. De nombreux traitements sont aujourd'hui disponibles pour retarder l'évolution de la maladie et certains sont délivrés en pharmacie d'officine. Le pharmacien détient un rôle important en termes de conseils associés lors de la délivrance du médicament et, de par son statut de professionnel de santé de proximité, sa disponibilité et son rôle d'accompagnement du patient sont au premier plan. Mais le pharmacien dispose-t-il des informations suffisantes sur la prise en charge de la pathologie pour satisfaire les besoins et les attentes des patients ? Pour répondre à cette question, nous avons réalisé une étude auprès de personnes atteintes de sclérose en plaques afin d'évaluer l'encadrement pharmaceutique dont elles disposent.

TITLE : Perception of the pharmaceutical managerial in town – investigation realized with patients who are suffering from multiple sclerosis.

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is an immune disease causing central nervous system demyelination. MS may be expressed under three forms - relapsing remitting, secondary progressive and primary progressive. Symptoms experienced clinically are numerous and relies on nervous system zones suffering from the disease. In the long run, MS is responsible for moderate to severe functional handicap. Several treatments are currently available to delay the evolution of the disease and some of them are delivered in chemist's. The pharmacist has an important role in terms of advices associated during drug delivery and, with his status of close contact healthcare professional, his availability and his support role for patients are essentials. But does the pharmacist have sufficient informations on MS care to satisfy patients' needs and expectations? To answer this question, we carried out an investigation with people suffering from multiple sclerosis to estimate the received pharmaceutical attention.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLES : Sclérose en plaques ; Traitement ; Conseils ; Etude

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
35 CHEMIN DES MARAICHERS
31062 TOULOUSE CEDEX 9

Directeur de thèse : CALVET Pauline