HAL
open science

Utilisation de la biotine chez des patients atteints de sclérose en plaques : quels impacts sur la qualité de vie après un an de traitement ?

Claire Simonin

To cite this version:

Claire Simonin. Utilisation de la biotine chez des patients atteints de sclérose en plaques : quels impacts sur la qualité de vie après un an de traitement ?. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01891571

HAL Id: dumas-01891571

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01891571v1

Submitted on 9 Oct 2018

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

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

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE

OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE-PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 05 octobre 2018

Par Madame SIMONIN CLAIRE
Née le 14 Novembre 1991

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

UTILISATION DE LA BIOTINE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLÉROSE EN PLAQUES : QUELS IMPACTS SUR LA QUALITÉ DE VIE APRÈS UN AN DE TRAITEMENT ?

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Pascal RATHELOT
Membres : Madame le Docteur Sophie GENSOLLEN
Monsieur le Professeur Jean PELLETIER
Monsieur le Docteur Nicolas DELMOTTE
Madame le Docteur Hélène PEYRIERE

Faculté de Pharmacie
Aix-Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS	
BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« On ne connaît pas complètement une science tant qu'on n'en sait pas l'histoire »

Auguste Comte

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pascal Rathelot, Président du jury,

PU-PH, Pôle pharmacie, AP-HM

De m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury,

Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer ma reconnaissance et ma gratitude.

A Madame le Docteur Sophie Gensollen, Directeur de thèse

PH, Pôle pharmacie, AP-HM

Un immense merci d'avoir encadré ce travail,

Merci pour ces 18 mois passés au sein de la pharmacie de la Conception,

Merci de m'avoir permis d'évoluer en tant que pharmacien dans un environnement serein, motivé et compétent. Une équipe toujours à l'écoute, partante, curieuse et pleine de bonne humeur,

Merci pour votre confiance.

A Monsieur le Professeur Jean Pelletier,

PU-PH, Service neurologie, AP-HM

Pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury,

Pour votre expertise, votre accessibilité et votre gentillesse,

Merci de m'avoir fait plonger, le temps de ce travail dans votre univers,

Veuillez trouver ici mon profond respect et ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Nicolas Delmotte,

PH, Pôle pharmacie, AP-HM

Merci d'avoir accepté cette mission pour la première fois,

Je suis très honorée d'avoir pu travailler avec toi,

Merci pour ta confiance, de m'avoir donné tant de responsabilités,

Merci pour ta bonne humeur et tes conseils.

A Madame le Docteur Helene Peyriere

MCU-PH, Laboratoire de pharmacie clinique, CHU Montpellier,

Pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail

Veuillez trouver ici mon profond respect.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

PARTIE I : LA SCLEROSE EN PLAQUES

1. Généralités sur la sclérose en plaques 27
1.1. Aperçu historique et définition de la sclérose en plaques 27
1.2. Épidémiologie 28
1.2.1. Prévalence mondiale 28
1.2.2. Prévalence et incidence en France 29
1.2.3. Mortalité 31
1.3. Etiologies 31
1.3.1. Facteurs génétiques 32
1.3.2. Facteurs environnementaux 32
1.4. Anatomopathologie – Physiopathologie 35
1.5. Clinique – Symptomatologie 40
1.5.1. Les formes de sclérose en plaques 40
1.5.2. Les signes cliniques 45
1.5.3. Evaluation du handicap 48
1.6. Diagnostic de la sclérose en plaques 50
1.6.1. Critères cliniques 50
1.6.2. L'Imagerie par Résonnance Magnétique : l'examen principal 51
1.6.3. Les examens complémentaires 53
1.6.4. Critères McDonald 54
2. Les traitements de la sclérose en plaques 56
2.1. Le traitement des poussées 56
2.2. Les traitements de fond de la sclérose en plaques 57
2.2.1. Prise en charge des SEP Récurrentes Rémittentes 57
2.2.2. Prise en charge des SEP à forme progressive 60
2.3. Les traitements futurs : la biotine ? 63
2.4. Les traitements symptomatiques 65
3. Concept de qualité de vie dans la sclérose en plaques 68
3.1. Généralités sur la qualité de vie 68
3.1.1. Apparition du concept de qualité de vie 68
3.1.2. Définition de la qualité de vie 69
3.2. La qualité de vie liée à la santé 70
3.3. Qualité de vie dans la sclérose en plaques 72

3.3.1. Constat actuel et perspectives 72
3.3.2. Evolution de la QdV dans la SEP 73
3.3.3. Echelles de QdV utilisation en pratique clinique ? 74
3.4. Les instruments de la qualité de vie 75
3.4.1. Les échelles génériques des facteurs influençant la QdV : exemples 75
3.4.2. Echelles spécifiques de la QdV dans la SEP 77

PARTIE II : ETUDE DE VIE REELLE

1. Introduction de l'étude 80
2. Patients et méthodes 80
2.1. Sélection des patients 80
2.2. Données des patients 80
2.3. Description du traitement par biotine haute dose MD1003 (Qizenday®) 81
2.4. Objectifs de l'étude 82
2.4.1. Objectif primaire : effet de la biotine sur la qualité de vie 82
2.4.2. Objectifs secondaires 82
2.5. Méthode et analyse des données 82
3. Résultats 84
3.1. Description de la population 84
3.2. Evaluation de la réponse au traitement 87
4. Discussion 95
5. Conclusion 96

BIBLIOGRAPHIE 98
ANNEXES 115

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Fréquence d'apparition des signes cliniques au cours de la sclérose en plaques

Tableau 2 : Les critères McDonalds de 2010

Tableau 3 : Synthèse des traitements de fond ayant l'AMM dans le traitement de la SEP

Tableau 4 : Caractéristiques baseline de la population de l'étude

Tableau 5 : Caractéristiques des dimensions de MusiQol au cours du temps

Tableau 6 : Evolution du score de fatigue MFIS sous un an de traitement par biotine

Tableau 7 : Evolution du score de dépression de Beck au cours du temps

Tableau 8 : Relation entre les dimensions de la qualité de vie à M0 et le score de handicap mesurée par EDSS à 0, 3, 6 et 12 mois de traitement par biotine

Tableau 9 : Relation entre les dimensions de la qualité de vie à M6 et le score de handicap mesurée par EDSS à 6 et 12 mois de traitement par biotine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence mondiale de la sclérose en plaques

Figure 2 : Prévalence de la SEP en France

Figure 3 : Incidence de la SEP en France

Figure 4 : Schéma d'un neurone avec le sens de l'influx nerveux

Figure 5 : Répartition de la substance grise et de la substance blanche dans le système nerveux central

Figure 6 : Les atteintes axonales dans la SEP

Figure 7 : Altération de la BHE et passage des lymphocytes activés

Figure 8 : Schéma expliquant la poussée et la progression

Figure 9 : Sclérose en plaques récurrente rémittente évoluant vers une SEP secondairement progressive

Figure 10 : Les différentes formes de sclérose en plaques

Figure 11 : Evolution de la classification de Lublin and Reingold : comparaison 1996 versus 2013

Figure 12 : Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Figure 13 : Lésions actives inflammatoires vues à l'IRM en séquence T1 après injection de gadolinium

Figure 14 : IRM en T2 (a) et T1 (b) montrant des lésions démyélinisantes

Figure 15 : Stratégies thérapeutiques dans la SEP-RR

Figure 16 : Le cycle de la biotine

Figure 17 : Modèle conceptuel des différentes interactions pouvant moduler la QdV.

Figure 18 : Diagramme d'inclusion des patients au cours de l'étude

Figure 19 : Représentation des différentes dimensions de qualité de vie (Questionnaire MusiQol) au cours du temps sous traitement par biotine haute dose

Figure 20 : Evaluation du score d'anxiété Trait (AT) et Etat (AE) au cours du temps

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Acm : Anticorps monoclonal

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CFS : Combinaison des Scores Fonctionnels

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

EBV : Epstein Barr Virus

EDSS : Expanded Disability Status Scale

EMA : European Medicines Agency

GACV : Global Advisory Committee on Vaccine Safety

HHV : Human Herpes Virus

HLA : Human Leukocyte Antigen

HPV : Human Papillomavirus

IFN : Interferon

Ig : Immunoglobuline

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intraveineux

LB : Lymphocyte B

LCR : Liquide Céphalo Rachidien

LEMP : Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LT : Lymphocyte T

ME : Moelle Epinière

MSA : Mutualité Sociale Agricole

NORB : Neuropathie Optique Rétro-Bulbaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PRO : Patient-Reported Outcomes

PTU : Protocole Temporaire d'Utilisation

QdV : Qualité de Vie

SCI : Syndrome Cliniquement Isolé

SEP : Sclérose En Plaques

SEP-PP : Sclérose En Plaques – Progressive Primaire

SEP-RP : Sclérose En Plaques – Progressive Rémittente

SEP-RR : Sclérose En Plaques – Récurrente - Rémittente

SEP-SP : Sclérose En Plaques – Secondairement Progressive

SNC : Système Nerveux Central

Introduction générale

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC). C'est la première cause de handicap non traumatique de l'adulte jeune en Europe. En France, environ 100 000 personnes sont atteintes, dont majoritairement des femmes.

Dans la SEP c'est la myéline, gaine protectrice de l'axone, qui est la cible du processus pathologique. L'inflammation chronique est responsable de la démyélinisation. Cette démyélinisation aura pour conséquence des perturbations dans la transmission de l'information élaborée par le SNC et entrainera les lourds symptômes observés dans la maladie (troubles moteurs, sensitifs…).

Aucun traitement n'est curatif dans la SEP. L'arsenal thérapeutique tend à s'enrichir avec de nouvelles molécules ayant pour but de bloquer l'inflammation et de ralentir la progression du handicap. La biotine, nouveau traitement à l'essai, agirait différemment. Son action stimulerait les mitochondries dans les cellules lésées et pourrait redonner quelques capacités motrices aux malades. L'essai clinique de phase III versus placebo réalisé en France a montré qu'il existe un bénéfice sur la capacité de marche.

Si la SEP diminue peu l'espérance de vie, elle a un fort impact sur l'autonomie des patients, leur capacité professionnelle, leur rôle socio-familial et de manière générale leur qualité de vie. En effet le caractère évolutif de la maladie ainsi que la multiplicité des symptômes entrainent des répercussions fortes sur leur vie quotidienne.

On cherche à savoir à travers ce travail si l'amélioration de l'incapacité décrite par l'utilisation d'un traitement par biotine à haute dose aurait un impact sur la qualité de vie des patients atteints de SEP.

Ce travail comporte deux parties. La première sera consacrée aux grandes généralités de la SEP : l'épidémiologie, le diagnostic, la clinique et les traitements. La seconde illustrera notre étude prospective de vie réelle concernant l'évolution de la qualité de vie des patients atteints de SEP après un an de traitement par biotine haute dose.

PARTIE I : LA SCLÉROSE EN PLAQUES

1. Généralités sur la sclérose en plaques

1.1. Aperçu historique et définition de la sclérose en plaques

La SEP est une maladie chronique, auto-immune, inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central. C'est l'affection neurologique la plus fréquente et la première cause de handicap non traumatique de l'adulte jeune. Elle touche principalement les femmes entre 20 et 40 ans (environ 3 femmes pour 1 homme avec une médiane de début de la maladie à 32 ans). Il s'agit d'une pathologie chronique du SNC qui a d'importantes conséquences socio-économiques.

Les premières caractéristiques de la SEP ont été décrites à partir du XIXe siècle, mais c'est seulement en 1824 que Charles Prosper Olivier d'Angers rapporte dans la littérature médicale le premier cas clinique d'un jeune adulte de 20 ans atteint de SEP (1). Plusieurs descriptions se sont suivies, et c'est Jean Martin Charcot en 1869 qui proposa la première synthèse des connaissances cliniques et anatomopathologiques. Ses travaux se sont poursuivis dans le but d'affiner la clinique de la SEP et de différencier les formes de tremblements : la paralysie agitante décrite par James Parkinson en 1817 et la triade de Charcot (tremblements d'action, nystagmus et dysarthrie) évocatrice d'une SEP d'après l'auteur (2). Les descriptions physiopathologiques s'enchainent au fil des années et démontrent des anomalies histologiques, des infiltrats inflammatoires au sein des plaques de sclérose et des lésions axonales (3).

L'inflammation propre à la SEP est strictement limitée au SNC provoquant des lésions au niveau des gaines de myéline à différents endroits du cerveau et de la moelle épinière (ME). Il en résulte une altération profonde de la conduction des messages nerveux, se traduisant ainsi par des symptômes neurologiques très variés mais non spécifiques. La variabilité des symptômes est inter et intra individuelle : l'expression de la SEP est variable entre deux patients et varie au cours du temps chez un même patient. Pour affirmer le diagnostic de SEP, les lésions doivent répondre aux critères de dissémination spatio-temporelle à savoir une atteinte de plusieurs zones du SNC associée à une succession d'épisodes neurologiques au cours du temps. L'évolution de la maladie est imprévisible. L'apparition d'un handicap semble inévitable et irréversible. La prise en charge des patients atteints de SEP est longue, complexe et multidisciplinaire.

1.2. Épidémiologie

1.2.1. Prévalence mondiale

La distribution de la SEP dans le monde est hétérogène. C'est une maladie fréquente des pays industrialisés. Au Canada la prévalence est de 240 cas pour 100 000 habitants (4) alors qu'au Sahara Africain, les cas de SEP sont rares, 3 pour 100 000 habitants (5). En Asie, les données sont extrêmement faibles et le phénotype de la SEP semble différent. Une étude de 2004 montre une prévalence à 1,9 pour 100 000 à Taiwan (6). La prévalence médiane globale de la SEP tend à augmenter : 30/100 000 habitants en 2008 à 33/100 000 habitants en 2013, selon un rapport de la fédération internationale de la SEP.

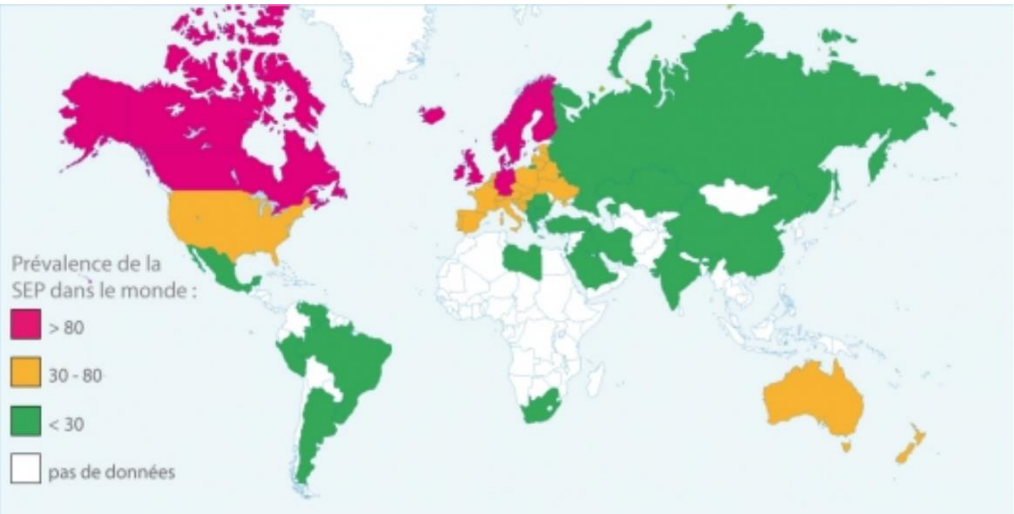

Figure 1 : Prévalence mondiale de la sclérose en plaques (7)

La répartition de la prévalence mondiale se fait selon un gradient Nord-Sud appelé le « gradient de latitude » (8). Les zones de forte prévalence (>80 pour 100 000) incluent le nord de l'Europe, le nord des Etats Unis d'Amérique, le Sud de l'Australie. Les zones de moyenne prévalence (30-80 pour 100 000) sont le sud de l'Europe, le sud des Etats-Unis d'Amérique et le nord de l'Australie. Les zones de faible prévalence comprennent (<30 pour 100 000) l'Asie et l'Amérique du sud. On note également un gradient de latitude au sein même d'un pays (9). Un gradient de prévalence Nord–Sud de la SEP a été mis en

évidence en Europe (120 pour 100 000 habitants en Norvège contre 35 à 90 pour 100 000 en Italie) (10). En 2017, il y aurait environ 2,3 millions de personnes atteintes de SEP dans le monde et 400 000 en Europe (7).

1.2.2. Prévalence et incidence en France

La France occupe une position centrale en Europe et fait partie des zones de moyenne prévalence. Cependant les données de prévalence et d'incidence de la SEP en France sont imparfaitement connues. Une première étude en 1988, mais non représentative, donnait une prévalence entre 30 et 40 pour 100 000 habitants (11). Une étude de 2007 plus récente donne une prévalence à 65,5 pour 100 000 habitants, mais les données exploitées sont celles de la mutualité sociale agricole (MSA), ne représentant que 7% de la population française (12). Une nouvelle étude de 2010, exploitant les données de 87% de la population française montre une prévalence totale de la SEP en France à 94,7 pour 100 000, avec une prédominance chez les femmes (130,5 versus 54,8 chez les hommes) (13). En France, on estime à plus de 100 000 le nombre de personnes atteintes de SEP (7).

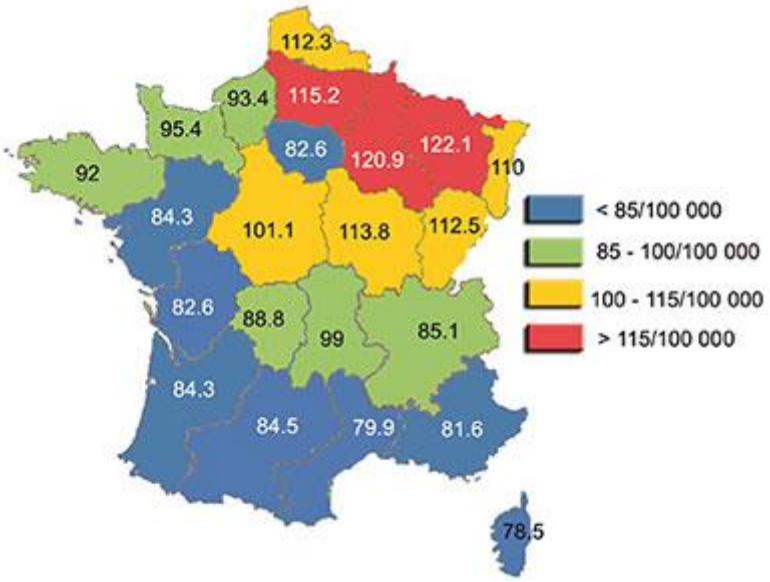

Figure 2 : Prévalence de la SEP en France (7)

L'incidence de la SEP a été estimée à l'échelle nationale grâce aux données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) à 6,8 par 100 000 habitants entre 2001 et 2007 (14). La prévalence et l'incidence sont plus élevées dans le nord-est de la France, mais sans qu'un gradient Nord-Sud significatif soit réellement observé (13). Environ 5 000 nouveaux cas de SEP sont diagnostiqués chaque année en France (7).

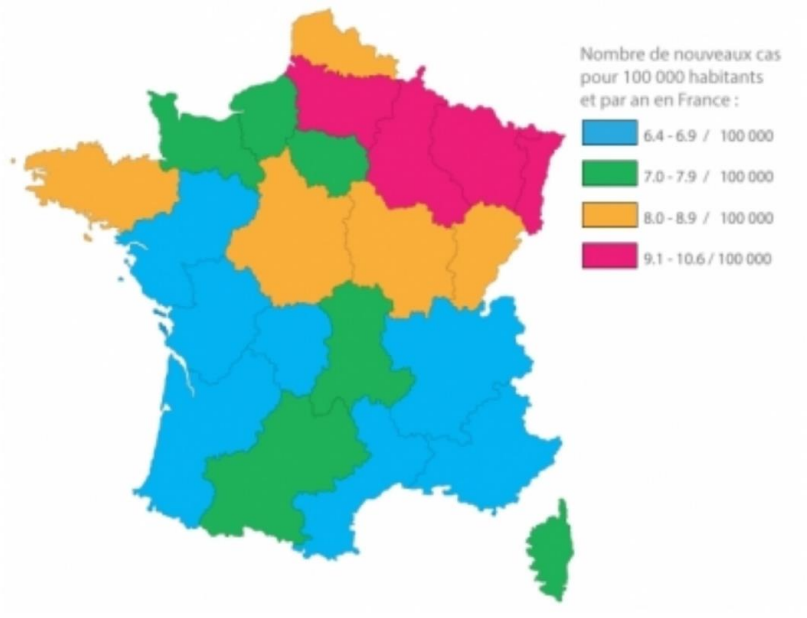

Figure 3 : Incidence de la SEP en France (7)

Les données épidémiologiques nécessitent une réactualisation et une réévaluation. Ces indicateurs sont soumis à de nombreuses variations. De plus, les différentes études épidémiologiques ne disposent pas des mêmes critères de jugement et de recueil. Grâce à l'émergence des réseaux de santé, ces indicateurs ont pu être affinés au cours du temps. On note globalement une augmentation de la prévalence. Celle-ci est liée à la fois au vieillissement des populations et à une réelle augmentation de l'incidence, en raison d'un diagnostic rendu plus facile grâce à l'imagerie à résonance magnétique (IRM). A noter que cette hausse de l'incidence est plus marquée chez les femmes. Nous notons aussi que le « gradient de latitude » tend à s'estomper en Europe au cours du temps.

1.2.3. Mortalité

Les études démontrent un excès de mortalité chez les patients atteints de SEP par rapport à la population générale. 70 à 88 % des patients vivent au-delà de 25 ans après le début de la SEP. Le temps médian entre les premières manifestations neurologiques et le décès varie de 24 à plus de 45 ans (15).

L'étude française SURVIMUS est une étude multicentrique de 30 000 patients issus de 15 centres experts français qui s'intéresse à la mortalité chez les patients atteints de SEP (16). Il a été démontré que la survie des patients est très proche de celle de la population générale pendant les 20 premières années de la maladie. Au-delà de 20 ans, on note une réduction de 5 ans de l'espérance de vie par rapport à celle de la population générale ainsi qu'une surmortalité.

Selon plusieurs études, 50 à 70 % des décès survenus chez les sujets ayant une SEP sont en rapport direct avec leur maladie. La progression du handicap génère une grabatisation favorisant ainsi le décès par pneumopathie d'inhalation ou broncho-pneumopathie ou par maladies cardiovasculaires. Enfin, l'augmentation des suicides chez les patients atteints de SEP est une cause de décès non négligeable mais qui reste contestée. En effet, l'étude SURVIMUS ne met pas en évidence de surmortalité par suicide dans la cohorte française alors que les études américaines ou du nord de l'Europe démontraient une fréquence multipliée par 2 à 7 par rapport à la population générale (17). De plus la proportion de décès par cancers dans cette population n'est pas à négliger (18).

1.3. Etiologies

La SEP est une maladie à médiation immunitaire dont l'étiologie implique à la fois des facteurs génétiques et environnementaux.

1.3.1. Facteurs génétiques

Il existe un terrain de susceptibilité génétique. La prévalence de la SEP augmente lorsqu'un parent est atteint (2,75% versus 0,1%) et cela davantage quand un frère ou une sœur est touché (4% versus 0,1%). Néanmoins elle ne constitue pas une maladie héréditaire (19).

L'association de la SEP avec les gènes de la région chromosomique HLA est connue depuis le début des années 1970. Les individus porteurs de l'allèle « HLADRB1*1501 » présentent un risque augmenté de développer la maladie de 3 à 4 fois (20). De nombreuses études ont démontré le rôle des gènes HLA DR15 dans la détermination de l'évolution clinique et de la gravité de la maladie (21). Des régions chromosomiques hors HLA sont également mises en évidence dans la prédisposition à la SEP (22). Toutefois, chaque anomalie chromosomique ne confère qu'un faible risque de développer la maladie. La génétique intervient dans l'étiologie de la SEP mais elle n'est pas le facteur exclusif et majoritaire. Il semblerait que les facteurs environnementaux soient plus importants et que l'hérédité ne soit impliquée qu'à hauteur de 5% (19).

1.3.2. Facteurs environnementaux

Le lien entre SEP et environnement est reconnu et prouvé par les différentes données épidémiologiques selon le gradient de latitude (10).

1.3.2.1. Le risque infectieux

L'implication de plusieurs virus a été étudiée dans l'étiologie de la SEP : paramyxovirus, Herpes Human Virus 6 (HHV-6), Epstein Barr Virus (EBV) ... L'hypothèse la plus aboutie semble être celle de EBV. En effet 99% des patients atteints de SEP sont séropositifs pour l'EBV contre 94% chez les sujets témoins (23). Une méta-analyse parue en 2010 regroupant 18 articles et comparant 19 390 patients atteints de SEP et 16 007 cas contrôles démontre qu'une séroconversion à l'EBV symptomatique chez l'adulte confère un risque d'avoir une SEP multiplié par 2,17 (24). L'EBV est présent et actif dans le cerveau de la plupart des cas de SEP et tend à jouer un rôle dans la pathogenèse de la SEP (25). De plus

les répartitions géographiques de la SEP et de l'infection par l'EBV sont superposables et suivent le même gradient de latitude (26). Bien que le lien entre EBV et SEP soit fort, le mécanisme exact reste méconnu. Plusieurs hypothèses coexistent : mimétisme moléculaire, auto réaction des lymphocytes B infectés contre le SNC (27) …

L'implication des bactéries est également évoquée dans la pathogenèse de la SEP. *Chlamydia pneumoniae* est présent majoritairement chez les patients (28). Le microbiote intestinal pourrait également jouer un rôle. Il existe une différence de microbiote intestinal entre les malades et les cas témoins. Celui-ci régulerait les fonctions immunitaires impliquées dans la pathogenèse de la SEP : l'immunité systémique et du SNC, la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et l'activité cellulaire résidente sur le SNC (29).

1.3.2.2. L'hygiène de vie

L'hygiène de vie a un impact sur notre santé et l'apparition de certaines maladies. Le tabac est incriminé dans le déclenchement de certaines pathologies auto-immunes : lupus, polyarthrite rhumatoïde et SEP. Les cigarettes renferment plus de 1 000 substances différentes, il est donc difficile d'expliquer tous les mécanismes et les molécules spécifiquement responsables. Il est cependant admis que la nicotine est capable de moduler la perméabilité de la BHE et la rend moins étanche aux lymphocytes et aux substances toxiques (30). En effet, après un premier évènement démyélinisant, appelé syndrome cliniquement isolé (SCI, ou CIS en anglais), le risque de développer une SEP serait augmenté de 1,8 chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (*p=0,008)* avec un délai depuis le SCI plus court (31). De plus, une mauvaise alimentation et un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 27 kg/cm² doublent le risque de développer une SEP par rapport aux sujets avec un IMC inférieur à 27 kg/cm² (32).

1.3.2.3. La vitamine D

La vitamine D est une vitamine indispensable, aux multiples propriétés. Une partie de la vitamine D est endogène, directement produite par notre organisme via les rayons ultraviolets du soleil. L'autre partie exogène, moins importante est apportée par l'alimentation. Les besoins journaliers en vitamine D sont de 2 000 UI. Son rôle est connu dans

l'ostéosynthèse, mais son action est bien plus vaste. La vitamine D est impliquée au niveau cardiovasculaire, neuronal, immunitaire et dans le mécanisme de la SEP (33). En effet, les cas de SEP sont plus fréquents chez les populations qui ont de plus faibles concentrations en vitamine D ou une plus faible exposition aux ultraviolets. La vitamine D serait capable de moduler la transcription de certains gènes impliqués dans l'immunité via les lymphocytes et pourrait ainsi ralentir ou empêcher la progression de la SEP.

Cependant, une absence d'essais cliniques randomisés concluants testant la supplémentation en vitamine D chez les patients atteints de SEP empêche de conclure définitivement sur le sujet. Un essai comprenant 30 centres français est actuellement en cours sur l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D chez des patients ayant vécu une première poussée de SEP (34). Actuellement, certains neurologues recommandent une supplémentation en vitamine D chez les patients atteints de SEP. La dose utilisée est physiologique corrigeant ainsi essentiellement une carence vitaminique (35). Cependant près de la moitié de la population a une carence en vitamine D, ce n'est donc pas l'unique facteur responsable de la SEP.

1.3.2.4. La vaccination

La mesure du gouvernement français en 2018 qui vise à rendre 11 vaccins obligatoires est l'occasion de relancer le débat sur le rôle de la vaccination dans le déclenchement de maladies auto-immunes et particulièrement la SEP.

Dans les années 90 débutent des campagnes de vaccination massives, dont la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB). Dans les années qui suivirent, un nombre important de SCI ont été diagnostiqués. Le potentiel lien de causalité entre le vaccin anti-VHB et la SEP fut longuement étudié par de nombreuses études épidémiologiques. La première en 1999 comparant l'incidence de SCI chez 27 229 sujets vaccinés par le vaccin de l'hépatite B et 10 7469 non vaccinés contre le VHB ne montre aucun surrisque 3 ans après la vaccination (36). En 2001 une étude de cas témoins comparait 192 patients atteints de SEP et 645 contrôles sans mettre de lien entre la vaccination et la SEP (37). En 2014, une autre étude cas témoins vient confirmer cette absence de causalité en comparant 780 cas de SCI à 3 885 contrôles (38).

Une seule étude en 2004 trouve un lien significatif entre la vaccination contre l'hépatite B et la SEP en Angleterre (39). Elle est cependant remise en question par le comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins (GACVS) de l'Organisation Mondiale de la Santé. Il s'agit d'une étude rétrospective, cas témoins. Les conclusions de cette étude ne portent que sur 11 cas de SEP survenus chez des patients adultes vaccinés. L'échantillon est jugé insuffisant et non représentatif par rapport aux autres études.

Le vaccin préconisé contre le cancer du col de l'utérus lié à l'Human Papilloma Virus (HPV) est également mis en cause dans la survenue de la SEP. En France, deux vaccins HPV sont disponibles : un vaccin quadrivalent Gardasil®, remplacé en août 2018 par le Gardasil 9® (sa composition inclut cinq types d'HPV supplémentaires (HPV 31, 33, 45, 52 et 58)) et un vaccin bivalent (Cervarix®). Ce sont des vaccins recombinants, composés de protéines L1 de capside sous forme de pseudo-particules virales entraînant une réponse humorale. Le schéma vaccinal comporte trois doses administrées par voie intramusculaire à 0, 2 et 6 mois. A ce jour, la vaccination contre les infections à HPV est recommandée en France pour toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans et pour les jeunes filles âgées de 15 à 19 ans révolus n'ayant pas encore bénéficié de la vaccination HPV et pour les hommes ayant des relations avec des hommes (indication non remboursée à ce jour) (40). En France, 15 cas de maladies auto-immunes ont été enregistrés au cours de la septième année de commercialisation du Gardasil®, dont 5 affections démyélinisantes dans les 21 jours suivant l'administration du vaccin (41). A ce jour, aucune étude n'a montré une association significative entre la SEP et le vaccin papillomavirus. D'autres études sont nécessaires pour conclure définitivement sur le sujet.

1.4. Anatomopathologie – Physiopathologie

Maladie inflammatoire et auto immune du système nerveux central, la SEP se caractérise par l'apparition de plaques de démyélinisation entrainant une altération de la conduction nerveuse. En fonction de la localisation des plaques le handicap aura un degré de sévérité différent. La formation des plaques caractéristiques de la SEP résulte d'un processus multi-étape. La physiopathologie exacte de la SEP n'est pas encore totalement élucidée.

Rappels sur le SNC

Le neurone est l'unité de base de la composition du SNC. Il est composé d'un corps cellulaire et de son prolongement, l'axone. Les cellules neuronales regroupées forment des zones de couleur grisâtre : la substance grise, alors que les axones issus des neurones se regroupent pour former des faisceaux de fibres entourés de myéline formant ainsi la substance blanche. La gaine de myéline se rétrécit au niveau des nœuds de Ranvier pour permettre la conduction saltatoire du message nerveux. Les axones permettent l'envoi d'une information vers un autre neurone ou un autre axone grâce à la jonction synaptique ou au travers d'une jonction neuromusculaire. Si la fibre est amyélinisée ou endommagée comme on le retrouve dans la SEP, la transmission sera plus lente et dite de proche en proche.

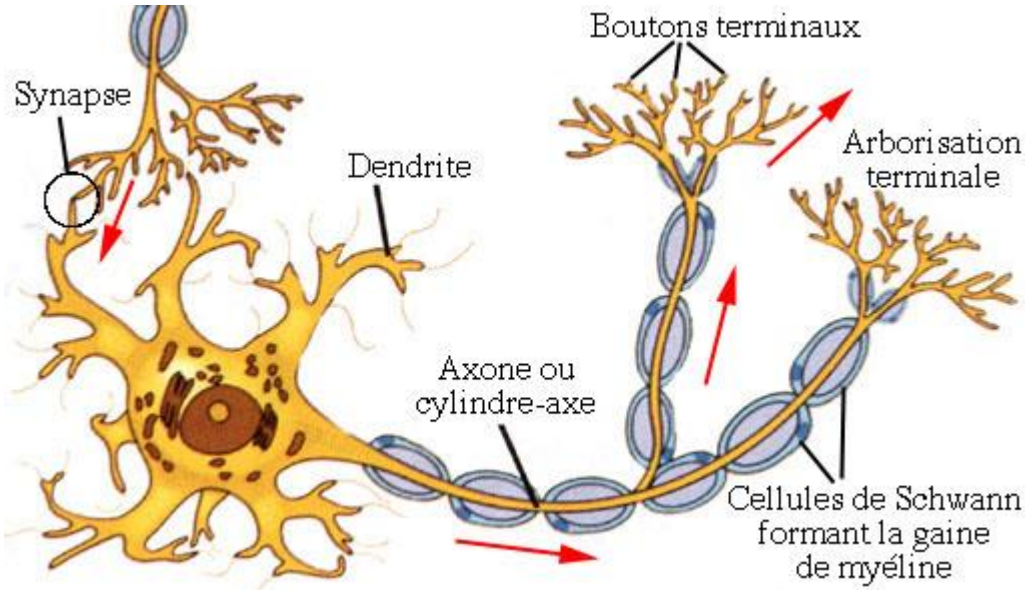

Figure 4 : Schéma d'un neurone avec le sens de l'influx nerveux (flèche rouge) (42)

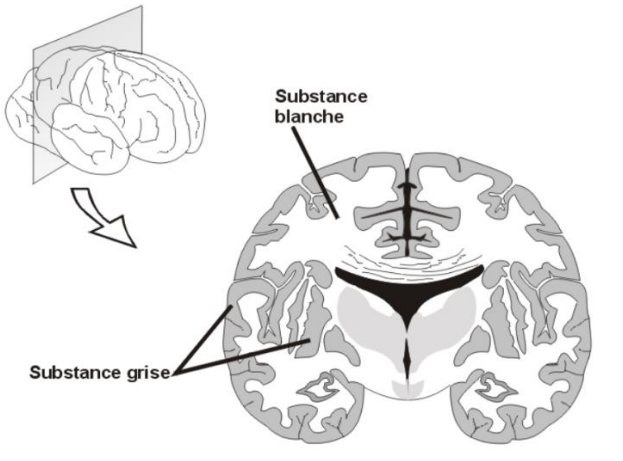

Figure 5 : Répartition de la substance grise et de la substance blanche dans le système nerveux central (43)

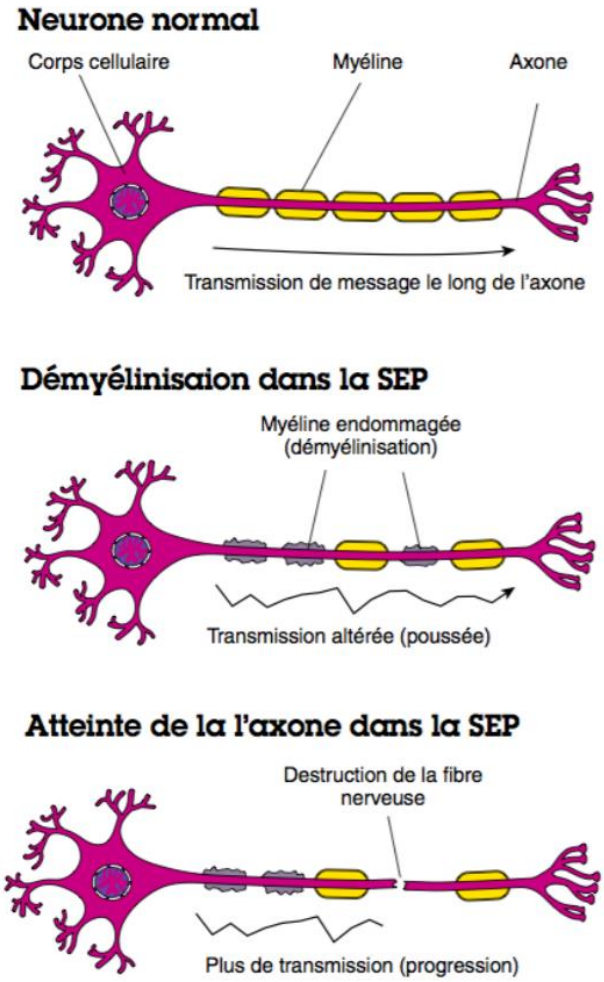

Figure 6 : Les atteintes axonales dans la SEP (43)

La sclérose en plaques

La SEP est une maladie auto-immune où le système immunitaire reconnait les constituants de l'organisme comme étrangers à celui-ci. Ici, le système immunitaire attaque la gaine de myéline, reconnue comme auto-antigène. Dans un premier temps, en périphérie, dans la circulation sanguine, des clones de lymphocytes T (LT) et B (LB) sont activés. L'origine de cette activation est imparfaitement élucidée. Deux hypothèses sont avancées : l'hypothèse du mimétisme moléculaire, entre un agent infectieux (EBV, HHV6) et les cellules du soi et la théorie de l'activation des cellules immunitaires doubles TCR par un virus (44-45).

Après un temps de latence indéterminé et une altération de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique, censée isoler le SNC, il y a un passage de cellules immuno-actives (LT et LB), de cytokines pro-inflammatoires et d'anticorps. On observe une attaque de la gaine de myéline aboutissant à sa destruction. Les débris cellulaires sont phagocytés par les cellules microgliales et macrophagiques. Une remyélinisation partielle peut avoir lieu par l'intermédiaire des oligodendrocytes expliquant ainsi la récupération des poussées. Avec le temps, les oligodendrocytes sont détruits par les cytokines pro-inflammatoires (IFNγ et TNFα) et une prolifération astrocytaire se met en place en réponse à l'altération de l'homéostasie tissulaire. C'est l'astrogliose. Les cellules s'hypertrophient, prolifèrent, les prolongements s'allongent et s'interconnectent. Les mécanismes de remyélinisation partiels et spontanés permettent, au début, une récupération neurologique. En effet, les LT et LB des patients atteints de SEP peuvent produire des facteurs neurotrophiques tels que le Brain-Derived Neurotrophic Factor. Ces facteurs permettent de réparer les lésions engendrées (46). Cette remyélinisation est imparfaite et non identique chez tous les patients. La myéline re-synthétisée est plus fine, de moins bonne qualité et la distance comprise entre deux nœuds de Ranvier est plus courte (47).

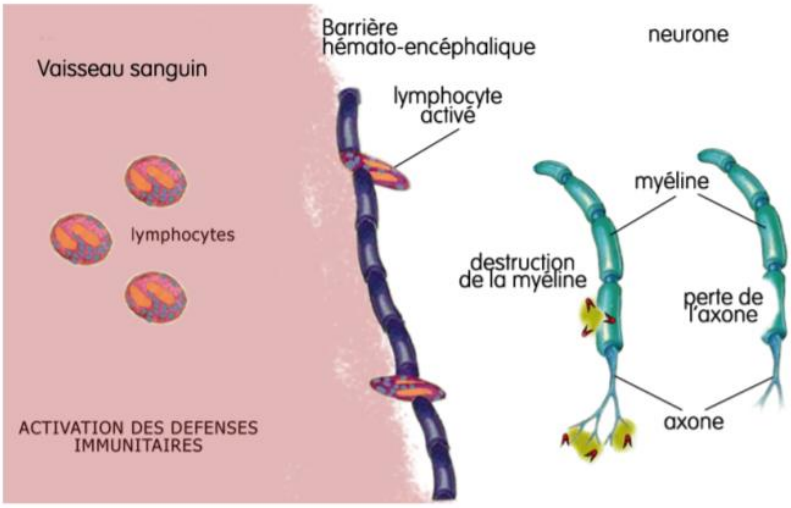

Figure 7 : Altération de la BHE et passage des lymphocytes activés (43)

Les plaques de démyélinisation sont localisées majoritairement dans la substance blanche, mais sont aussi réparties dans toutes les zones myélinisées du SNC expliquant la diversité des signes cliniques. Elles sont de tailles variables, d'âges différents, toutes les zones cérébrales peuvent être touchées. Néanmoins il existe un tropisme pour certaines régions : les aires périventriculaires, les nerfs optiques et le chiasma, la substance blanche hémisphérique, le tronc cérébral, le cervelet et la moëlle épinière.

On distingue :

- Des plaques récentes ou « actives », où le processus de démyélinisation est en cours. Elles sont caractérisées par des infiltrats de LT (CD8 et CD4) activés, de macrophages phagocytant les débris myéliniques, d'une gliose réactionnelle (réaction des astrocytes) et d'un œdème témoignant de la rupture de la BHE.

- Des plaques anciennes ou « chroniques », non actives, où le processus de démyélinisation est terminé, caractérisées par la perte d'oligodendrocytes, une gliose cicatricielle et une perte axonale.

L'inflammation du SNC va se traduire par la survenue de symptômes cliniques, les poussées et de lésions inflammatoires focales dans le SNC. La neurodégénérescence se traduit cliniquement par la progression du handicap et radiologiquement par l'atrophie cérébrale (43).

1.5. Clinique – Symptomatologie

1.5.1. Les formes de sclérose en plaques

Deux évènements sont caractéristiques de la majorité des formes de SEP : la poussée et la progression.

1.5.1.1. La poussée et le syndrome cliniquement isolé (SCI)

La poussée correspond à l'apparition de signes neurologiques ou à l'aggravation de signes préexistants, durant plus de 24 heures, en dehors d'épisodes fiévreux à plus d'un mois de la dernière poussée. Elle se développe en quelques jours et reste stable pendant trois à quatre semaines puis disparaît au bout d'un mois environ. Pour être distinctes, deux poussées doivent être séparées d'au moins un mois. La rémission est définie comme la régression ou l'amélioration des symptômes mais des séquelles peuvent persister.
Dans 90% des cas, les symptômes de la SEP se manifestent pour la première fois entre 20 et 40 ans. Le premier symptôme classiquement retrouvé est un trouble oculaire ou un engourdissement d'un membre, durant plusieurs semaines. C'est un premier épisode de démyélinisation d'origine inflammatoire touchant le système nerveux. On l'appelle le syndrome cliniquement isolé. Après un SCI, le rétablissement est généralement rapide et peu de séquelles persistent. Une deuxième poussée peut survenir et signe l'entrée dans la maladie. Le temps entre ces deux évènements est variable : quelques semaines à plusieurs années. Dans 20% des cas, le SCI n'a pas de lésion typique de la SEP à l'IRM. Il restera un évènement isolé et n'évoluera jamais en SEP (48).

1.5.1.2. La progression

La progression est définie par l'aggravation des signes cliniques durant 6 mois et plus.

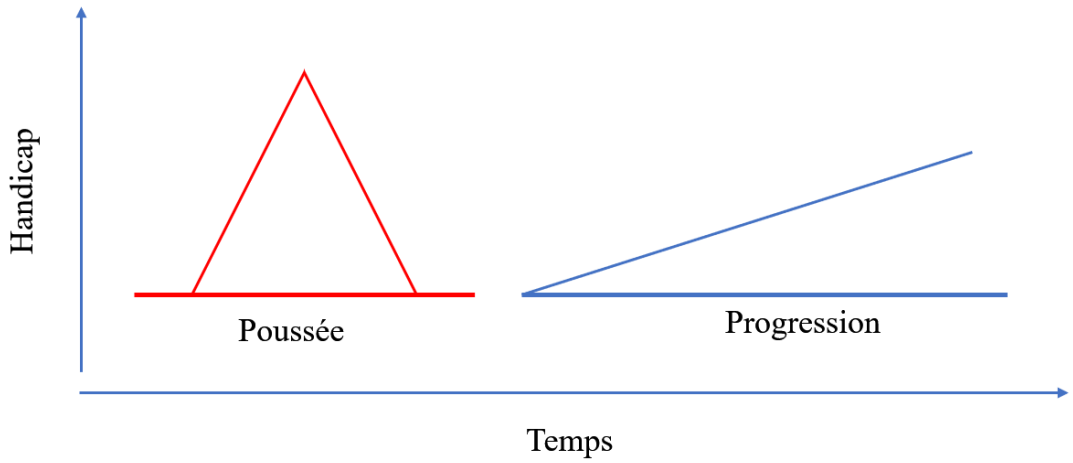

Figure 8 : Schéma expliquant la poussée et la progression (49)

1.5.1.3. Les modes d'évolution de la SEP

L'évolution de la maladie peut se faire selon plusieurs modes. Ils sont définis par la classification de 1996 de Lublin et Reingold (50).

La SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) se définit par une évolution par poussées bien différenciables laissant ou non des séquelles. Cette forme concerne 85% des patients (51). Au niveau anatomopathologique, les plaques sont multifocales, disséminées dans le temps, avec des plaques actives et chroniques. Les poussées sont le reflet de lésions focales aigües. Dès que la perte axonale dépasse les mécanismes de compensation du SNC, comme la remyélinisation spontanée, la SEP-RR évolue vers une SEP secondaire progressive (SEP-SP) (52).

La SEP secondairement progressive (SEP-SP), apparait en moyenne 15 ans après le début de la SEP-RR. Il y a progression du handicap avec ou sans poussées surajoutées. Les rémissions sont minimes et les séquelles sont souvent irréversibles. L'examen anatomopathologique montre une atrophie cérébrale et une perte axonale, cause essentielle du handicap neurologique irréversible (53).

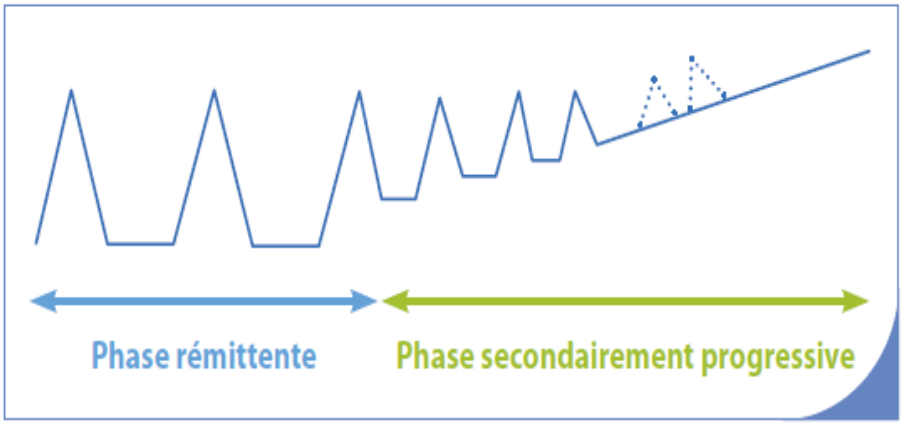

Figure 9 : Sclérose en plaques récurrente rémittente évoluant vers une SEP secondairement progressive (49)

La SEP progressive primaire (SEP-PP) se caractérise par une évolution progressive d'emblée sans poussée ni rémission. Des fluctuations minimes et des phases de plateaux sont possibles. Cette forme plus grave et plus rare touche 15% des patients (53). La progression du handicap est permanente et le déclin neurologique est régulier. Cet état se caractérise par la mort des oligodendrocytes.

La SEP progressive récurrente (SEP-PR) se caractérise comme la SEP-PP avec une progression depuis le début de la maladie mais avec des poussées aigües clairement définies avec ou sans récupération du handicap.

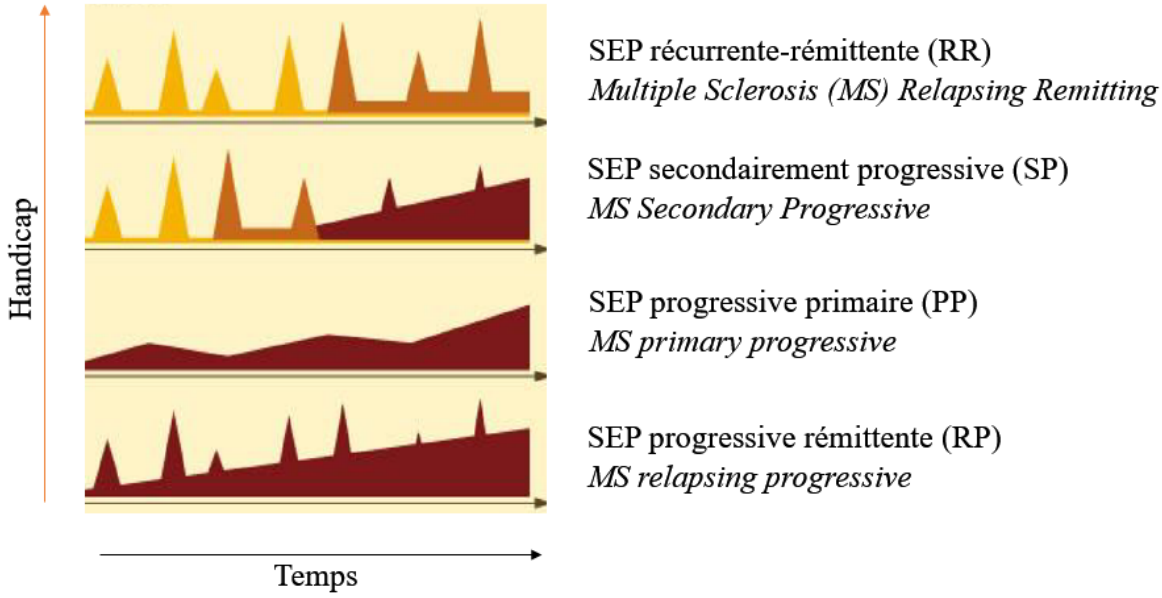

Figure 10 : Les différentes formes de sclérose en plaques (49)

La classification de Lublin and Reingold évolue en 2013 introduisant les concepts de maladie active et progressive.

La maladie se dit active d'un point de vue clinique et/ou radiologique. Cliniquement elle se traduit par des poussées, épisodes aigus ou subaigus de troubles neurologiques nouveaux ou s'aggravant. La récupération par la suite pourra être complète ou partielle. Radiologiquement, on observe la survenue de lésions ou l'augmentation des lésions préexistantes à l'IRM.

La maladie progressive se caractérise uniquement par la clinique. C'est une aggravation clinique continue documentée par des troubles neurologiques sans récupération (54).

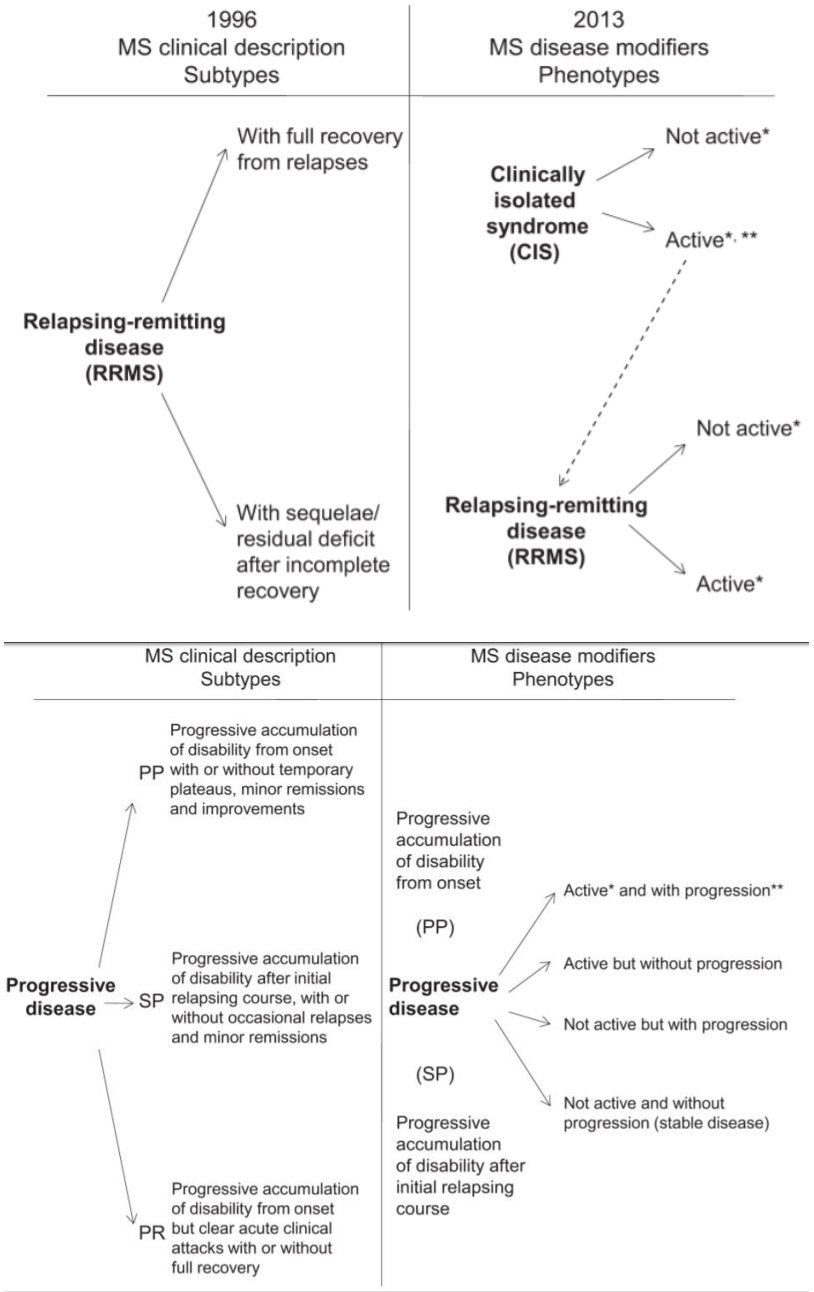

Figure 11 : Evolution de la classification de Lublin and Reingold : comparaison 1996 versus 2013 (54)

1.5.2. Les signes cliniques

1.5.2.1. Phase initiale

Dans la phase initiale, les poussées peuvent se manifester par des signes neurologiques variés.

Les signes moteurs, présents dans 40% des poussées se traduisent le plus souvent par une lourdeur et une faiblesse des membres inférieurs. La marche est altérée, la course à pied peut devenir impossible. A l'examen clinique on retrouve une atteinte de la voie pyramidale responsable d'un déficit moteur uni ou bilatéral et de la spasticité. Celle-ci consiste en l'exagération du réflexe ostéotendineux. L'intensité est variable en fonction des patients et n'est pas la même entre deux poussées chez un même patient. La voie cérébelleuse peut également être impactée. Cela aboutira à des troubles de l'équilibre, de la coordination des mouvements et à une hypotonie (55).

Les signes sensitifs sont présents dans 50 % des cas. Ils correspondent à des paresthésies : sensations de brûlures, picotements, fourmillements, dysesthésies, engourdissements, décharges électriques. Le signe de Lhermitte est souvent présent mais non spécifique de la SEP. Il correspond à une sensation de décharge électrique le long du rachis et des membres survenant lors de la flexion de la nuque. Il révèle une atteinte médullaire cervicale. Des douleurs neurogènes apparaissent dans les formes évoluées (42).

Les troubles visuels sont souvent révélateurs de la maladie. L'apparition d'une névrite optique rétrobulbaire (NORB) résulte de la formation d'une plaque de démyélinisation au sein du nerf optique. On la retrouve aussi en cours d'évolution de la maladie. La NORB se traduit par une baisse rapide, en quelques heures ou quelques jours, de l'acuité visuelle unilatérale et une douleur oculaire. Le fond d'œil est normal mais on constate parfois un scotome central et un œdème papillaire. La résolution s'opère en quelques mois sans séquelles, néanmoins il peut survenir à l'effort, ou lors de l'augmentation de la température corporelle, une baisse transitoire de quelques minutes de l'acuité visuelle, c'est le phénomène d'Uhthoff. Un nystagmus est parfois retrouvé. Le plus souvent bénin, il procure cependant un inconfort visuel important pour le patient (42).

1.5.2.2. Phase d'état

Au bout de plusieurs années d'évolution, la phase d'état s'installe. Plusieurs atteintes (motrices, sensitives, cérébelleuses…) sont présentes à des degrés différents aboutissant à un polyhandicap permanent dans la vie quotidienne des patients. On retrouve les symptômes du début de la maladie (troubles sensitifs, oculaires et moteurs) majorés ainsi que de nouvelles atteintes (fatigue, troubles sphinctériens, troubles cognitifs …).

Les troubles sphinctériens sont présents dans 85% des cas : incontinence, pollakiurie, dysurie, hyperactivité vésicale. Ces troubles, en plus d'être invalidants, augmentent le risque de survenue d'infections bactériennes de la sphère urologique. On observe également une constipation.

Les troubles sexuels sont également observés. Chez l'homme, les symptômes les plus fréquents sont des problèmes d'érection ainsi qu'une baisse de la libido. Chez la femme il existe également une diminution de la libido et une dyspareunie.

La fatigue, quasi constante, très invalidante, est l'un des symptômes le plus fréquent chez les patients atteints de SEP. Elle peut survenir dès le début de la maladie et n'est pas corrélée au degré de handicap physique. Sa physiopathologie est mal connue. Le retentissement sur la qualité de vie du patient est conséquent. La fatigue va impacter le sommeil, l'humeur, les performances intellectuelles et physiques.

Le syndrome dépressif est le trouble psychopathologique le plus fréquent, avec une fréquence pouvant atteindre 79 % d'une population atteinte de SEP (56). La fréquence est significativement élevée par rapport à une population non atteinte de SEP. Le risque de dépression est accru lors du diagnostic et du passage à la phase progressive. La fatigue, notamment mentale, peut être responsable d'idées de dévalorisation, de perte de confiance et faire le lit de la dépression. Il reste difficile de savoir si ces troubles dépressifs ont un lien direct avec l'inflammation du SNC ou s'ils ne sont qu'une conséquence indirecte. La dépression ou les troubles psychopathologiques sont souvent sous-estimés et sous-traités. Il est important d'instaurer un suivi psychologique des patients atteints de SEP.

Les troubles cognitifs selon une étude de 2008 peuvent concerner 40 % à 70 % des patients atteints de SEP (57). Au stade de la première poussée, des troubles peuvent être présents mais limités à une fonction. Ils surviennent de manière plus concrète tardivement dans l'évolution : difficultés de concentration, apragmatisme, des troubles de mémoire sur les faits récents, ralentissement de la vitesse de traitement de l'information, troubles des fonctions exécutives. L'atteinte cognitive peut altérer considérablement la qualité de vie du patient et avoir un impact important sur le maintien au travail des personnes ayant une SEP ou sur des fonctions essentielles pour l'autonomie des patients.

Les douleurs rencontrées dans la SEP sont chroniques à type de broiement apparaissant souvent dans les membres, signant le déséquilibre musculosquelettique (dû au déficit moteur et à la spasticité) ou peuvent être plus aigües, paroxystiques à type de décharges.

Les atteintes du tronc cérébral lors de la phase d'état se manifestent par une diplopie, une paralysie faciale périphérique, une névralgie du trijumeau, des vertiges, des troubles de l'équilibre …

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

Tableau 1 : Fréquence d'apparition des signes cliniques au cours de la sclérose en plaques (58)

1.5.3. Evaluation du handicap

Le degré de handicap fonctionnel s'évalue grâce à une échelle spécifique, reproductible et reconnue internationalement : l'échelle de Kurtzke ou Expanded Disability Status Scale (EDSS). Elle quantifie objectivement le déficit neurologique permettant ainsi de suivre l'évolution de la maladie au cours du temps. L'EDSS est une évolution de l'échelle Disability Status Scale (DSS) inventée en 1955 par Kurtzke. Cette échelle décrivait huit paramètres fonctionnels et les cotait de 0 (pas de signe d'atteinte) à 10 (mort du patient). L'EDSS est une échelle plus précise. Sa cotation est toujours de 0 à 10 mais introduit des intervalles d'un demi-point (0,5, 1,0 ; 1,5) (59).

Pour déterminer le score EDSS des patients atteints de SEP, dans un premier temps il faut coter les scores fonctionnels de huit paramètres (quatre fonctions majeures et quatre mineures) via un examen neurologique. (Annexe 1 – Tableau 1)

Les fonctions majeures sont la fonction pyramidale, la fonction cérébelleuse, l'atteinte sensitive et l'atteinte du tronc cérébral. Les fonctions mineures sont les atteintes urinaires, digestives, mentales et visuelles.

Dans un second temps, compte tenu des scores fonctionnels obtenus, il faut les combiner afin d'obtenir un score : la CFS (combinaison des scores fonctionnels). Les résultats sont cotés de 0 à 5. (Annexe 1 – tableau 2). Enfin, il faut coupler la CFS avec l'autonomie du patient (périmètre de marche et aide pour la marche). (Annexe 1 – tableau 3). On obtient ainsi un EDSS final.

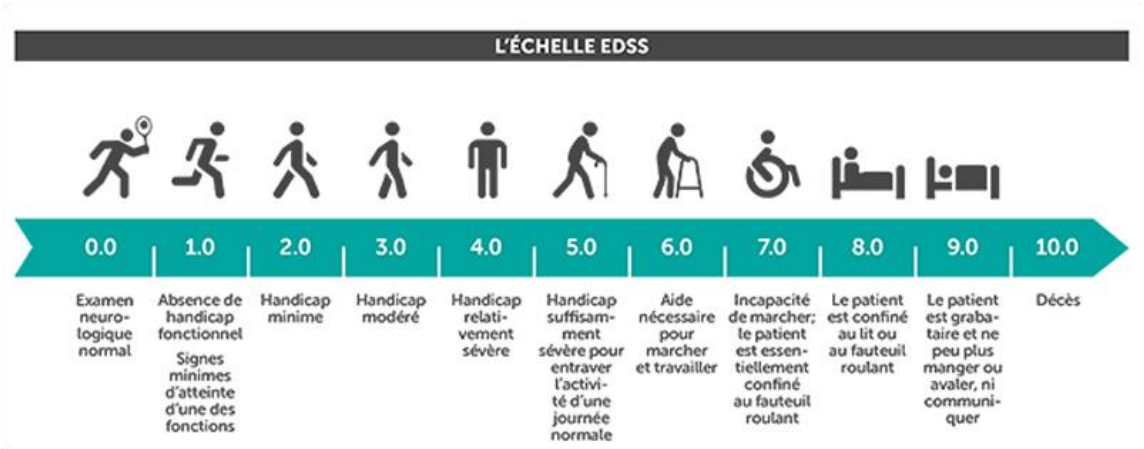

Figure 12: Echelle Expanded Disability Status Scale (EDSS) (60)

Si un patient a un score EDSS de 0, son examen neurologique est normal. Dans ce cas, tous les scores des paramètres fonctionnels doivent être de 0 à l'exception du paramètre cérébral (jusqu'au grade 1).

Les valeurs EDSS inférieures à 4 se réfèrent à des patients parfaitement autonomes. Elles sont obtenues à partir des scores individuels des paramètres fonctionnels. Le handicap est minime.

Les valeurs EDSS comprises entre 4 et 5 sont définies à la fois par les scores des paramètres fonctionnels et par l'aptitude à la marche. Le patient présente une difficulté à la marche. Une aide unilatérale est souvent nécessaire.

Les valeurs EDSS entre 5,5 et 8 sont seulement définies par l'aptitude à la marche. Les scores des paramètres fonctionnels n'ont souvent plus aucune importance à ce stade de handicap.

Un patient dont le score EDSS est de 9,5 est complètement dépendant, grabataire, incapable de manger, de déglutir. Tous les scores des paramètres fonctionnels sont au moins de 4.

L’échelle de Kurtzke (EDSS) est parfois remise en cause. Pour certains, l’échelle manque encore de précision (absence de précision quant à la fonction neurologique affectée), elle reflète mal l’évolution de la SEP et des paramètres importants sont oubliés dans cette cotation (fatigue, capacité de concentration…). Malgré les nombreuses critiques, elle reste l’échelle de référence connue et utilisée par tous les neurologues.

1.6. Diagnostic de la sclérose en plaques

A ce jour, aucun examen spécifique n’existe pour le diagnostic de SEP. Le diagnostic est un diagnostic de probabilité. Il repose sur des faisceaux d’arguments cliniques et paracliniques à interpréter en fonction du temps. Les 4 critères principaux pour établir le diagnostic certain de la SEP sont : une dissémination spatiale, temporelle, un contexte d’inflammation du SNC et l’absence d’autres pathologies évolutives.

1.6.1. Critères cliniques

Les problèmes diagnostiques de la SEP sont essentiellement retrouvés au début de la maladie ou lorsque l'évolution est d’emblée progressive. Devant toute suspicion de la SEP il est indispensable de réaliser un examen clinique général, de rechercher des signes cliniques et d'antécédents pouvant évoquer une atteinte extra-neurologique. L’interrogatoire du patient est primordial pour mener la recherche diagnostique et dépister un évènement neurologique passé et une absence de maladie évolutive sous-jacente. Le diagnostic clinique final de la SEP reposera sur un faisceau d’arguments comprenant :

- une dissémination temporelle des lésions correspondant à l’évolution de la maladie par poussées. On recherche un deuxième épisode neurologique au moins un mois après le premier.
- une dissémination spatiale des lésions, correspondant à la présence d’au moins deux lésions distinctes dans le SNC. L’examen neurologique doit mettre en évidence une atteinte du SNC se traduisant à l’examen clinique par des signes d’une atteinte dominante de la substance blanche (faisceaux moteurs ou sensitifs) (61).

1.6.2. L'Imagerie par Résonnance Magnétique : l'examen principal

L'Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) est l'examen de référence pour le diagnostic et le suivi de la SEP. Le but de l'examen d'IRM est de confirmer la présence d'anomalies de signal au niveau de la substance blanche et d'orienter le diagnostic étiologique par une analyse de la topographie, de la morphologie et du signal des lésions. Cela permet de visualiser et localiser précisément les plaques démyélinisantes dans le cerveau et la moelle épinière.

Une injection de gadolinium, produit de contraste, est parfois utilisée pour identifier les lésions récentes, de moins de 3 mois. Le SNC étant dans un état inflammatoire, la BHE devient perméable et permet le passage du produit de contraste : c'est la prise de gadolinium. Il va fixer les lésions actives et inflammatoires et rehausser les signaux.

Plusieurs séquences de lecture sont possibles avec l'IRM. T1 est une séquence dite « anatomique », la substance blanche est plus claire que la substance grise. La séquence T2, est « anti-anatomique », la substance grise apparait plus claire que la substance blanche. Un hyposignal apparait de couleur foncée alors que l'hypersignal apparait de couleur blanche.

Les lésions dues à la SEP apparaissent sous la forme d'hypersignaux (en blanc) au niveau de la substance blanche sur les séquences en T2. Elles apparaissent également en hyposignal (en noir) sur les séquences T1. Les lésions sont de types ovoïdes, de plus de 3 mm, avec un tropisme pour la substance blanche périventriculaire, avec un grand axe perpendiculaire à l'axe des ventricules. Les lésions récentes apparaissent en hypersignal sur les séquences T1 après injection de gadolinium. L'importance des signes neurologiques n'est pas forcement proportionnelle au nombre de lésions. Certaines lésions peuvent se situer préférentiellement dans des zones du cerveau « muettes » n'induisant pas de symptômes cliniques (62).

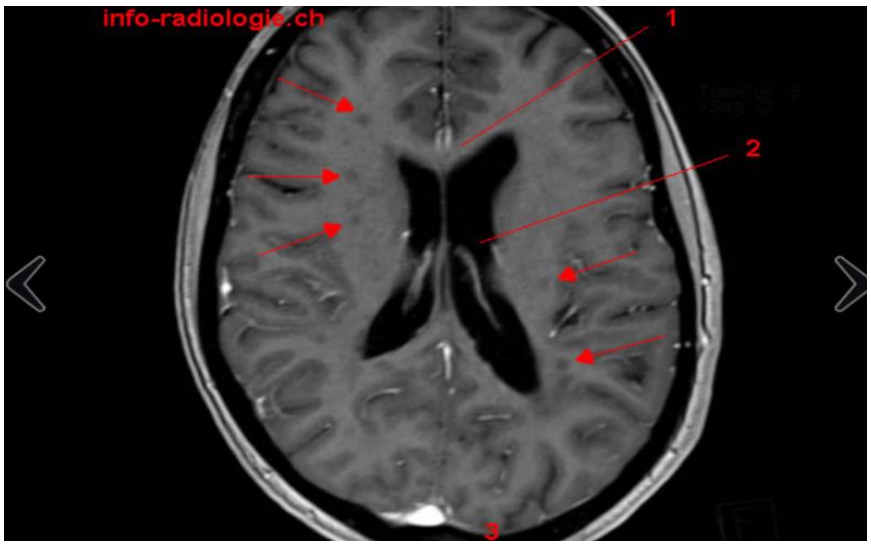

Figure 13 : Lésions actives inflammatoires vues à l'IRM en séquence T1 après injection de gadolinium (62)

1 : corps calleux, 2 : ventricule latéral, 3 : pole occipital

Flèches rouges : lésions démyélinisantes

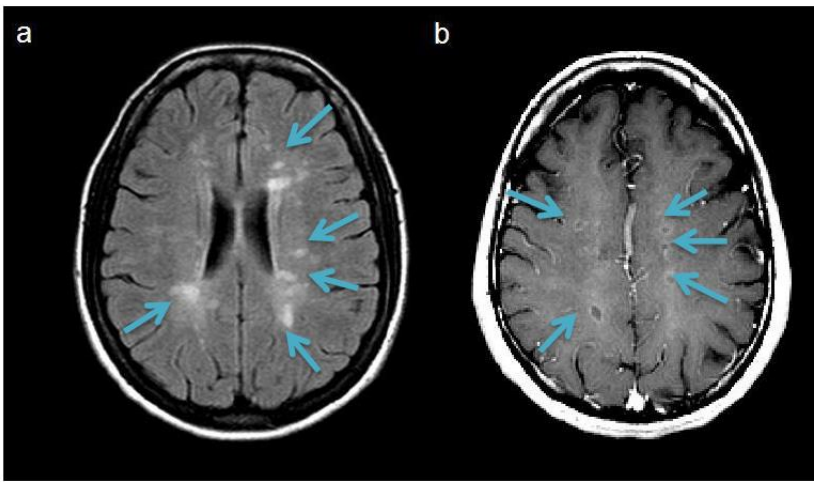

Figure 14 : IRM en T2 (a) et T1 (b) montrant des lésions démyélinisantes (flèches bleues) (62)

La coexistence de lésions anciennes et de lésions récentes rehaussées, témoigne de la dissémination dans le temps et dans l'espace de la SEP.

1.6.3. Les examens complémentaires

1.6.3.1. Bilan hématologique

Il n'existe aucun test biologique spécifique pour le diagnostic de SEP. Un bilan biologique minimal est réalisé afin d'écarter toutes autres pathologies évolutives. Les résultats ne montrent pas de syndrome inflammatoire et l'immunoélectrophorèse des protéines sériques est normale.

1.6.3.2. Le liquide cérébrospinal

L'analyse du liquide cérébrospinal par ponction lombaire n'est pas obligatoire, elle est néanmoins utile pour éliminer d'autres diagnostics. Dans un tiers des cas, la cytologie révèle une pléiocytose constituée de lymphocytes ou de lymphoplasmocytes activés, une hyperprotéinorachie et la présence d'IgG démontrant le caractère inflammatoire du système nerveux central. Dans le cadre de la SEP et des maladies inflammatoires, l'exploration biochimique repose sur deux analyses :
- Une analyse quantitative des immunoglobulines et de l'albumine présentes dans le LCR comparativement au sérum. Ce dosage évalue la perméabilité de la BHE.
- Une analyse qualitative à la recherche de bandes oligoclonales d'immunoglobulines IgG par focalisation isoélectrique. S'il y a mise en évidence d'une distribution oligoclonale des IgG du LCR, cela témoigne une synthèse intrathécale d'IgG et donc un processus inflammatoire limité au SNC.

Toutefois, ces anomalies ne sont pas spécifiques de la SEP, elles peuvent être retrouvées dans d'autres affections du SNC (syndrome de Goujerot-Sjögren, lupus, méningites, syphilis…) (63).

1.6.3.3. Examen des potentiels évoqués

L'examen des potentiels évoqués est de moins en moins utilisé. Il n'apparait plus dans les critères nécessaires au diagnostic McDonald 2010. Il consiste à mesurer la vitesse de

conduction au niveau des voies visuelles, motrices, sensitives et auditives. En effet, s'il y a présence de fibres atteintes fortement démyélinisées, alors l'influx sera ralenti par rapport aux fibres saines. Ces techniques permettent ainsi de mettre en évidence des troubles de conduction avant même l'apparition de signes cliniques.

1.6.4. Critères McDonald

Les critères de McDonald pour le diagnostic de la SEP ont été revus de nombreuses fois depuis leur création en 2001 (64). Ils sont basés sur la clinique, les résultats biologiques et l'IRM. Ils permettent ainsi d'aider au diagnostic de SEP. Les nombreuses révisions permettent d'augmenter la sensibilité du diagnostic et d'éviter les erreurs.

La révision 2010 autorise le diagnostic de SEP dès la première poussée à condition qu'il y ait une dissémination spatiale, soit cliniquement, soit dans deux des quatre zones stratégiques à l'IRM (périventriculaire, sous-tentorielle, juxta-corticale ou médullaire) sans prendre en compte la lésion responsable de la clinique et une dissémination temporelle (lésions d'âges différents objectivées par une prise de contraste pour certaines et pas pour d'autres). Dans le cas contraire, il faudra attendre une nouvelle poussée (clinique ou visible à IRM) pour définir cette dissémination temporelle et/ou spatiale. En pratique pour mettre cette nouvelle poussée en évidence précocement, on réalise une nouvelle IRM environ 3 à 6 mois après l'IRM initiale.

Une nouvelle révision en 2017 indique que chez les patients atteints d'un SCI typique et pour lesquels une dissémination dans l'espace est démontrée sur le plan clinique ou à l'IRM, la présence de bandes oligoclonales spécifiques au liquide cérébrospinal (LCS) permet un diagnostic de la sclérose en plaques (65).

Présentations cliniques	Données supplémentaires afin de poser le diagnostic de sclérose en plaques
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs de 2 lésions au moins	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion ET un antécédent caractéristique de sclérose en plaques (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 au moins dans 2 des 4 régions caractéristiques de la sclérose en plaques (périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle*, médullaire*) • ou le patient présente une poussée dans un autre territoire
1 poussée avec des signes cliniques objectifs de 2 lésions au moins	**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 2 clichés) • ou le patient présente une nouvelle poussée
1 poussée avec des signes cliniques objectifs d'une lésion (syndrome clinique isolé ou premier événement démyélinisant)	**La dissémination dans l'espace pourra être retenue si :** • l'IRM montre 1 lésion au moins dans 2 des 4 régions caractéristiques de la sclérose en plaques (périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle*, médullaire*) • ou 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 le gadolinium (quel que soit le délai entre les 2 clichés) • ou le patient présente une nouvelle poussée
Aggravation progressive de symptômes neurologiques évocateurs de sclérose en plaques (primaire progressive)	**Présence d'une aggravation de la maladie sur 1 an (de manière rétrospective ou dans le cadre d'un suivi) ET 2 des 3 critères suivants :** • mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau encéphalique (≥ 1 lésion T2 dans au moins 1 région caractéristique de la sclérose en plaques [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 2 : Les critères McDonalds de 2010 (65)

2. Les traitements de la sclérose en plaques

Le traitement de la SEP repose sur trois objectifs : contrôler les poussées, retarder la progression du handicap et améliorer le confort du patient par des traitements symptomatiques. A ce jour, il n'existe aucun traitement curatif.

2.1. Le traitement des poussées

Les symptômes observés lors des poussées sont de nature inflammatoire. Si la poussée n'invalide pas la patient, aucun traitement ne sera nécessaire. L'instauration d'un traitement par corticoïdes débute lorsque la poussée est longue et invalidante. La méthylprednisolone, corticoïde de choix, est prescrit à 1 gramme par jour pendant au moins 3 à 5 jours. Cela permet de réduire l'intensité et la durée de la poussée pour aboutir ainsi à une récupération plus rapide (66). Cependant il ne permet pas de prévenir la réapparition d'une poussée.

L'administration par voie intraveineuse ou orale est encore sujette à débat. Plusieurs méta-analyses se sont intéressées au sujet. On n'observe aucune différence significative d'efficacité entre la voie IV et per os (67). L'étude française multicentrique COPOUSEP en 2015 a comparé ces deux voies d'administration. L'efficacité est la même, on note cependant une différence de tolérance : l'insomnie était plus présente dans le groupe per os (68). De plus, il faut garder à l'esprit le coût de la prise en charge. La voie IV nécessite une hospitalisation ou l'intervention d'un prestataire de santé à domicile alors que la voie per os est moins coûteuse et moins invasive. Des études supplémentaires avec une puissance satisfaisante sont nécessaires pour appuyer l'absence de différence significative entre les deux voies d'administration. Le sujet reste encore très débattu. Un traitement au long cours par corticoïdes n'influence pas l'évolution de la SEP et n'est pas recommandé pour prévenir l'apparition de poussées.

2.2. Les traitements de fond de la sclérose en plaques

2.2.1. Prise en charge des SEP Récurrentes Rémittentes

2.2.1.1. 1ère intention dans les SEP-RR

Les traitements de 1ère intention de la SEP récurrente rémittente sont les immunomodulateurs par voie injectable : les interférons et l'acétate de glatiramère.

Utilisé pour la première fois dans la SEP en 1996, l'interféron bêta-1b a montré des activités à la fois antivirales et immuno-régulatrices. Son mécanisme d'action dans la SEP n'est pas encore clairement élucidé. Cependant, il est connu que l'action modulatrice de l'interféron bêta-1b sur la réponse biologique résulte d'une interaction avec les récepteurs cellulaires spécifiques se trouvant à la surface des cellules humaines. Les IFN ont montré une diminution d'environ 30 % des fréquences des poussées et une réduction de 50 à 70% du nombre de lésions à l'IRM. Le handicap serait repoussé de plusieurs mois (69).

L'acétate de glatiramère (Copaxone®) dispose également d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en première intention dans la SEP-RR. Il est souvent utilisé en sous cutané, lors d'une intolérance ou contre-indication aux IFN. L'efficacité reste semblable : réduction des nouvelles lésions à l'IRM, diminution des poussées et limite de la progression du handicap (70).

Le traitement par IFN par voie sous cutanée peut être mal toléré ou mal accepté par les patients. Il existe plusieurs alternatives par voie orale. Le teriflunomide (Aubagio®), utilisé depuis de nombreuses années dans la PR et l'arthrite psoriasique, peut être utilisé dans les SEP-RR. Son efficacité n'est pas démontrée dans les formes sévères. C'est un agent immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires. Le rôle précis du tériflunomide dans la SEP n'est pas totalement connu. Il réduirait le nombre de lymphocytes activés. La dose recommandée est de 14 mg une fois par jour. Dans l'étude de phase III TEMSO, le traitement a permis de réduire de 31% le taux de poussées annuelles versus placebo (71) et l'étude TOWER a démontré une réduction du risque d'aggravation du handicap. Il n'existe aucune différence significative versus l'interféron (72).

Le diméthylfumarate (Tecfidera®) est l'autre alternative par voie orale en cas de SEP-RR. Il était utilisé en dermatologie dans le psoriasis. Il possède une activité anti-inflammatoire et neuroprotectrice par l'activation de la voie Nuclear factor E2-Related Factor-2 (Nrf2) qui permet aux cellules de l'organisme de se défendre contre l'inflammation et le stress oxydatif associés à la SEP (73). L'étude de phase III CONFIRM démontre une réduction de 44 à 51% des fréquences annuelles des poussées versus placebo (74). La dose de diméthylfuarate est de 120 mg deux fois par jour pendant 7 jours puis on augmente la dose à 240 mg deux fois par jour. Un cas de Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) a été déclaré sous dimethylfumarate jugé imputable au médicament. D'autres cas isolés de LEMP sont déclarés sans lien évident avec le Tecfidera®.

2.2.1.2. 2ème intention dans les SEP-RR

Le fingolimod (Gilenya®) est le 1er traitement per os de la SEP commercialisé en 2011. Il est indiqué dans la SEP récurrente active. Il peut être prescrit en 2ème intention après échec d'un traitement bien conduit par IFN, Copaxone®… ou directement en 1ère intention lors d'une SEP RR sévère d'évolution rapide définie par minimum 2 poussées invalidantes au cours d'une année associées à au moins une lésion cérébrale à l'IRM. Le fingolimod agit comme agoniste du récepteur S1P1 (Sphingosine-1-Phosphate -1) présent sur les lymphocytes. Ainsi il maintient les lymphocytes T et B dans les tissus lymphoïdes secondaires, empêchant leur migration dans le SNC. Ce traitement entraine une lymphopénie chez le patient sans conséquence car les lymphocytes effecteurs mémoires non sensibles au S1P, continuent de circuler librement.

La deuxième alternative lors des SEP actives est le recours aux anticorps monoclonaux (Acm). Le natalizumab (Tysabri®) est le 1er Acm humanisé commercialisé en 2007 pour la SEP. Il se fixe à la sous unité alpha 4 des protéines transmembranaires fortement exprimées à la surface des lymphocytes (75). Cette fixation inhibe la migration des LT à travers la BHE entrainant une diminution de l'inflammation et des lésions. Il est prescrit en 2ème intention après échec d'un traitement par IFN ou en 1ère intention chez les SEP actives d'emblée. La posologie est de 300 mg en IV toutes les quatre semaines. L'étude de phase III internationale versus placebo AFFIRM fut très positive : réduction de 68% du taux annualisé de poussées et après 2 ans, diminution du risque de handicap de 42%

(76). La tolérance de ce traitement est généralement bonne, néanmoins trois éléments de sécurité sont identifiés : les réactions liées à la perfusion, la production d'anticorps anti-natalizumab et la survenue d'infections rares telle que la LEMP due au virus JC (77).

L'alemtuzumab (Lemtrada®) est le second Acm ayant reçu l'AMM dans la SEP-RR active en 2013. Il était déjà connu dans le traitement de la Leucémie Lymphoide Chronique (LLC). Cet anticorps humanisé est dirigé contre les récepteurs CD52 exprimés à la surface des LB, LT, monocytes et macrophages. Cette liaison provoque la lyse des lymphocytes par l'intermédiaire du complément et donc une déplétion des lymphocytes. L'administration intraveineuse se fait en 2 cycles : le premier cycle correspond à 5 jours de perfusions consécutives (12mg/j), puis le second cycle, 12 mois plus tard, pendant 3 jours consécutifs. Deux essais de phase III versus IFN (CARE MS I et CARE MS II) ont montré un ralentissement du handicap et moins de poussées (78).

L'ocrélizumab (Ocrevus®) est le nouvel Acm humanisé commercialisé fin 2017. Il cible le CD20 exprimé par les LB. Cette liaison va entrainer la destruction des lymphocytes. L'étude de phase III OPERA (I et II) versus IFN montre une supériorité de l'ocrélizumab sur les critères cliniques et IRM dans la SEP-RR active avec une réduction du risque de progression du handicap de 40% (79). La dose initiale d'ocrélizumab est de 600 mg. L'administration se fait en deux perfusions intraveineuses séparées : une première perfusion de 300 mg, suivie 2 semaines plus tard d'une seconde perfusion de 300 mg. Les perfusions suivantes se font tous les 6 mois à une dose unique de 600 mg.

2.2.1.3. 3ème intention dans les SEP RR : quand la SEP devient sévère

Le mitoxantrone (Elsep®) est un agent cytotoxique intercalant et immunosuppresseur. Il a l'AMM dans les formes agressives en 2ème intention. Avant l'introduction du mitoxantrone il est nécessaire de faire une évaluation du rapport bénéfice/risque compte tenu de sa toxicité cardiaque et hématologique. L'administration se fait par voie intraveineuse à la dose de 12mg/m², une fois par mois. La dose maximale cumulative est de 120mg/m² (équivaut à environ 6 mois de traitement). Un relai par mycophénolate mofétif (cellcept®) est parfois envisagé en entretien (1 à 2 g per os par jour). Il permettrait une stabilisation du handicap (80).

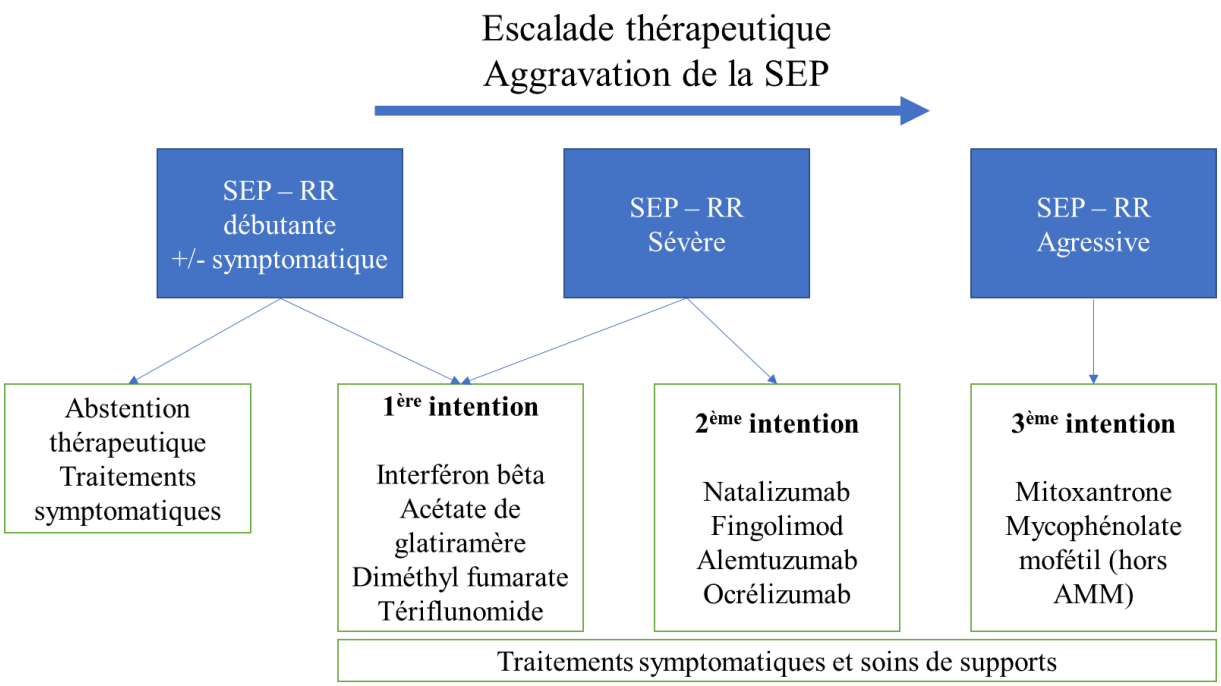

Figure 15 : Stratégies thérapeutiques dans la SEP-RR

2.2.2. Prise en charge des SEP à forme progressive

Les formes progressives (primaire ou secondaire) correspondent à une expression moins inflammatoire de la maladie. Les traitements luttant contre l'inflammation classiquement utilisés lors des formes rémittentes (les immunomodulateurs) ne seront donc pas efficaces. L'arsenal thérapeutique est faible dans ces situations. Dans certains cas, ces formes progressives peuvent être accompagnées de poussées surajoutées (la maladie est encore active). Dans ce cas-là les interférons beta seront efficaces. Le Béta-feron® est le seul à avoir l'AMM. Les autres interférons ou l'acétate de glatiramère (Copaxone®) ou même les formes orales n'ont pas fait preuve de leur efficacité. Le cyclophosphamide (Endoxan®) est un agent alkylant utilisé classiquement en cancérologie. Il agit sur les lymphocytes en réduisant la réponse Th1 pro inflammatoire (81). Il est utilisé hors AMM pour les SEP progressives. Il n'existe pas d'harmonisation des protocoles. La dose varie entre 500 et 750mg/m^2 à une fréquence mensuelle pendant un an puis bimestrielle voir trimestrielle les années suivantes (82). Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) et le

mitoxantrone (Elsep®) sont aussi utilisés dans ces formes progressives. L'ocrélizumab, nouvellement utilisé dans la SEP-RR, a démontré aussi son efficacité dans les formes progressives et dispose d'une AMM pour cette indication.

Médicament	Mécanisme d'action	Posologie et voie d'administration	Indications	Effets indériables fréquents	Date d'AMM
IFN beta-1a (Avonex®)	IMD	30mcg - IM - 1/semaine	SEP -RR et SCI	Réaction au site d'injection, syndrome pseudo grippal, dépression, troubles hématologiques, HTA	1997
IFN beta-1a (Rebif®)	IMD	22 ou 44 mcg - SC - 3/semaines	SEP -RR et SCI		1998
IFN beta 1b (Betaferon®, Extavia®)	IMD	250mcg - SC - tous les 2 jours	SEP - RR, SEP-SP avec poussées surajoutées, SCI		1995
Acétate de glatiramère (Copaxone®)	IMD	20mg - SC - 1/jour	SEP -RR et SCI	Réaction au site d'injetion, sensation de compression thoracique	2002
Fingolimid (Gilenya®)	IMS	0,5 mg - PO - 1/jour	SEP-RR actives	Infections voies aériennes supérieures, cephalées,oèdemes maculaires, LEMP	2011
Teriflunomide (Aubagio®)	IMD	14 mg - PO - 1/jour	SEP-RR	Rhinopharyngites, céphalées, diarrhées, alopécies légères	2013
Dimethylfumarate (Tecfidera®)	IMD	120 mg puis 240 mg - PO - 2/jour	SEP-RR	Bouffées congestives, troubles gastro-intestinales	2014
Natalizumab (Tysabri®)	Ac monoclonal anti VLA4	300 mg - IV - 1/mois	SEP-RR actives	Réaction d'hypersensibilité avec production d'Ac anti natalizumab, infections herpétiques, LEMP	2006
Alemtuzumab (Lemtrada®)	Ac monoclonal anti CD52	12 mg/j pendant 5 jours puis 1 an plus tard 12mg/j pendant 3 jours - IV	SEP-RR actives	Infections voies respiratoires et urinaires, troubles hématologiques	2013
Mitoxantrone (Elsep®)	IMS et IMD	12mg/m² - IV - 1/mois pendant 6 mois	SEP agressives et progressives	Nausées, vomissements, alopécie, toxicité cardiaque et hématologique	2003
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Ac monoclonal anti CD 20	300mg toutes les 2 semaines pendant 1 mois puis 600mg tous les 6 mois - IV	SEP -PP, SEP SP, SEP-RR actives	Réaction d'hypersensibilité avec production d'Ac anti ocrelizumab, troubles hématologiques et troubles immunitaires	2017
SCI : Syndrome Clinique Isolé; SEP-RR : Sclérose En Plaques Récurrente Remittente, SEP PP : Sclérose En Plaques Primaire Progressive, IMD : immunomodulateur, IMS : immunosuppresseur, Ac : anticorps					

Tableau 3 : Synthèse des traitements de fond ayant l'AMM dans le traitement de la SEP

2.3. Les traitements futurs : la biotine ?

Le MD1003 est une préparation de biotine (vitamine H ou vitamine B8) à fortes doses. La biotine est une co-enzyme de plusieurs carboxylases indispensable à la synthèse de l'énergie dans les mitochondries et c'est aussi un coenzyme pour la synthèse d'acides gras. Les carboxylases mitochondriales biotine-dépendantes comprennent : pyruvate carboxylase (PC), propionyl-CoA carboxylase (PCC), méthyl-crotonyl CoA carboxylase (MCC). Les trois enzymes (PC, PCC, MCC) alimentent le cycle de Krebs, cycle enzymatique qui joue un rôle central dans la production d'énergie du neurone.

La biotine favoriserait la myélinisation et renforcerait l'apport d'énergie dans la conduction nécessaire à l'influx nerveux. La biotine agirait sur les scléroses en plaques progressives au niveau de deux cibles :

- l'activation des acétyl-CoA carboxylases (ACC) 1 et 2. Ces enzymes permettent la synthèse (à partir de l'acétyl-CoA, le malonyl-CoA) des acides gras à longues chaines indispensables à la synthèse des lipides membranaires. L'ACC est élevée dans les oligodendrocytes. Cela laisse suggérer son implication dans la synthèse de myéline.
- l'activation du cycle de Krebs dans les axones démyélinisés, entrainant une augmentation de la synthèse d'ATP et d'énergie.

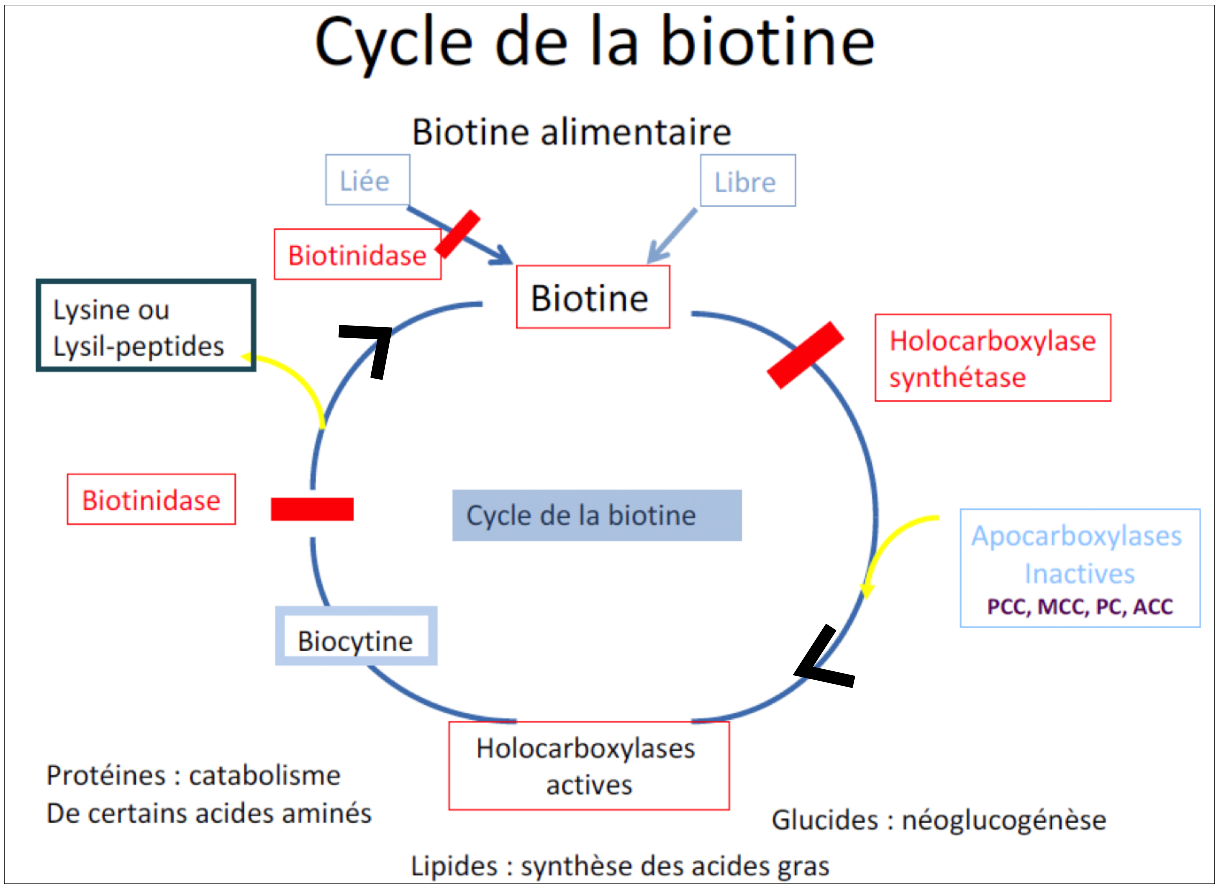

Figure 16 : Le cycle de la biotine (83)

Ces caractéristiques pharmacologiques laissent suggérer deux potentielles cibles dans la physiopathologie de la SEP :

- l'activation de la production d'énergie au niveau des neurones démyélinisés
- la stimulation de la réparation de la myéline par activation de l'acétyl-CoA carboxylase dans les oligodendrocytes.

L'état d'hypoxie des neurones pourrait être inversé par le biais de ces deux voies, et permettrait de prévenir leurs dégénérescences. L'étude pivot MS-SPI est une étude randomisée 2:1 en double aveugle, contrôlée contre placebo, qui a duré un an. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient présenter une SEP progressive primaire ou secondaire (sans poussée depuis au moins 1 an). Le score EDSS baseline était compris entre 4,5 et 7 avec une progression d'un point au cours des années précédentes. Au total 154 patients

ont été randomisés et ont reçu une dose maximale de 300 mg par jour de biotine (100 mg trois fois par jour) ou du placebo.
Dans le bras MD1003 (biotine), seuls 4 % des patients ont montré une progression du score EDSS à 9 mois confirmée à 12 mois contre 13 % dans le groupe placebo, soit une diminution de 67 % du risque de progression dans le bras actif au cours de l'étude. Au total, il s'agirait du premier médicament capable à la fois de ralentir le taux de progression de la maladie et d'entraîner une amélioration du handicap des patients atteints de SEP progressives. L'étude a été menée dans 16 centres français de référence de la SEP, et sponsorisée par MedDay®, une société de biotechnologie. Suite à l'étude, le traitement fut disponible dans un 1er temps en ATU nominative puis en ATU de cohorte (octroyée depuis juin 2016) sous le nom de Qizenday®. Une étude d'ampleur plus importante aux Etats Unis d'Amérique est en cours (84).

Très peu d'effets indésirables sont rencontrés. On remarque néanmoins des interactions avec des dosages sanguins aboutissant à des résultats faussement élevés. La biotine peut interférer avec les immuno-dosages par l'intermédiaire d'une liaison avec un substrat de la réaction (liaison biotine/streptavidine). Les dosages concernés sont ceux utilisés pour le diagnostic et le suivi de pathologies cardiovasculaires, endocriniennes, tumorales, infectieuses, le diagnostic étiologique d'anémie ou de l'infertilité, l'exploration des troubles du métabolisme osseux ou d'un syndrome inflammatoire (85).

D'autres pistes, moins prometteuses, ont vite été abandonnées : l'essai avec du laquinomide précocement arrêté en phase III à cause d'effets indésirables graves de types péricardites et le daclizumab retiré du marché pour cause d'encéphalites (86).

2.4. Les traitements symptomatiques

L'atténuation de l'expression des symptômes par les traitements symptomatiques ne modifie pas le processus pathologique de la SEP. Néanmoins, ce versant de la prise en charge est primordial car il peut avoir un effet sur la perception du handicap par le patient. La prise en charge symptomatique ne doit pas être négligée.

Concernant la spasticité, les séances de kinésithérapie restent le traitement de base. Des médicaments antispastiques peuvent venir aider à diminuer ces symptômes :
- Le baclofène (Lioresal®) : analogue structurel de l'acide gamma aminobutyrique ralentit la transmission des réflexes mono et polysynaptiques par stimulation des récepteurs GABA B de la moelle épinière.
- Le dantrolène (Dantrium®) myorelaxant a une action directe sur les fibres musculaires striées sans modification de la conduction nerveuse.
En cas d'échec au baclofène et au dantrolène, il existe une alternative, le tizanidine (Sirdalud®) sous ATU de cohorte. L'utilisation des benzodiazépines comme le diazépam (Valium®) hors AMM, est parfois nécessaire. Dans certains cas sévères et réfractaires aux traitements, l'injection locale répétée de toxine botulique au niveau des muscles spastiques peut être envisagée.

Le nabiximols (Sativex®), spray buccal à base de delta 9 tétrahydrocannabinol a obtenu l'AMM en octobre 2014 dans le traitement de la spasticité. Depuis il existe un désaccord sur le prix entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et le laboratoire bloquant sa commercialisation (87).

La prise en charge des troubles de la marche et de l'équilibre repose également sur des séances de kinésithérapie et des aides fonctionnelles (béquilles). Un traitement par fampridine (Fampyra®), commercialisé depuis 2013 est prescrit aux patients avec un EDSS 4 à 7. Il inhibe les canaux potassiques et pourrait donc améliorer la conduction électrique dans le SNC (88).

La prise en charge des troubles du sphincter urinaire a pour objectif d'assurer la continence et la vidange de la vessie. Dans un premier temps, il est nécessaire de rappeler les règles hygiéno-diététiques (apports hydriques suffisants …) puis de compléter ces mesures avec des anticholinergiques (solifénacine Vesicare®, trospium Ceris®) et des alpha-bloquants (alfuzosine Xatral®, tamsulosine Josir®) en cas de dysurie. Il est parfois indispensable de recourir à l'auto sondage.

Les troubles sexuels sont souvent sous traités et pourtant présents chez les ¾ des patients. Chez la femme on corrigera la lubrification grâce à des gels appropriés. Chez l'homme, les troubles de l'érection seront pris en charge par des inhibiteurs des phosphodiestérases

oraux (sildénafil, Viagra®, tadalafil, Cialis®) ou des injections intra caverneuses (Alprostadil, Edex®).

La fatigue survient précocement dans la maladie. Elle impacte la qualité de vie du patient. Elle est difficilement évaluable, mais sa prise en charge doit intégrer les dimensions psychosociales, cognitives et physiques. L'arsenal thérapeutique est faible et peu concluant. Des prescriptions hors AMM d'amantadine (Mantadix®), Lcarnitine (Levocarnil®) et de modafinil (Modiodal ®) peuvent être envisagées ponctuellement.

Les douleurs neuropathiques liées à la SEP sont traitées classiquement. Les antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine) sont efficaces dans les douleurs neurogènes paroxystiques. Les antidépresseurs tricycliques sont utilisés pour les douleurs neurogènes continues. Enfin les corticoïdes sont prescrits pour les douleurs des névrites optiques rétrobulbaires (NORB).

L'aspect psychologique est à prendre en charge dès l'entrée dans la maladie. La dépression doit être traitée classiquement et le suivi doit être continu. Il ne faut pas sous-estimer le taux de dépression et de suicide dans cette population.

3. Concept de qualité de vie dans la sclérose en plaques

3.1. Généralités sur la qualité de vie

3.1.1. Apparition du concept de qualité de vie

Avant la deuxième guerre mondiale, les médecins consacraient tous leurs efforts à traiter les pathologies aigües, souvent infectieuses. L'aspect technique était primordial. Au cours de ces dernières années, l'intérêt pour les pathologies chroniques n'a cessé de croître. En 1948, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a donné l'une des premières définitions de la santé en parlant d'un « un état complet de bien-être physique, mental et social, et qui ne consiste pas seulement en l'absence de maladie ou d'infirmité » (89). C'est à partir de ce moment que la notion de qualité de vie des patients (QdV) est née. Désormais la santé s'intéresse à un contexte plus global incluant des critères subjectifs dont le ressenti du patient. Les symptômes cliniques et biologiques ne sont plus les seuls aspects étudiés. Les paramètres du bien-être physique, mental et social sont intégrés dans la prise en charge du patient. L'introduction en pratique de ce concept dans la santé est néanmoins récente et marque un tournant vers une conception plus humaniste de la médecine (90).

La notion de QdV s'est amplement développée dans l'évaluation de la santé générale des populations, mais aussi dans l'évaluation des prises en charges médicales des maladies chroniques telles que le diabète, la polyarthrite, la migraine et également la SEP. Les médecins ne travaillent désormais plus dans l'unicité de la maladie mais dans la pluri-dimensionnalité du patient. Un plan sur quatre ans est également proposé et adopté par le ministère de la santé en 2007 pour l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de ces maladies chroniques (91). On cherche à appréhender la qualité de vie des individus « telle qu'ils la perçoivent ».

3.1.2. Définition de la qualité de vie

3.1.2.1. Qualité de vie : une définition unique ?

La qualité de vie est une expression couramment utilisée et au premier abord, peut paraitre simple à définir. Cependant, en approfondissant le sujet, le concept se révèle complexe. Chaque individu en a sa propre définition. Au fil des époques et en fonction des personnes et des cultures, la définition de la QdV varie, évolue (92).

Il n'existe donc pas de définition universelle de la qualité de vie. Il en existe de nombreuses qui ont toutes en commun la notion d'intégrer les considérations objectives et subjectives. Pour illustrer ce propos, on peut citer plusieurs définitions de la QdV apparue au fil des années :

- En 1987, la QdV était « la satisfaction ressentie par un sujet dans les différents domaines de sa vie » selon Patrick D.L. et Erickson P. (93),

- En 1996, Kemoun et al. définissait la QdV comme « un état d'équilibre : équilibre entre plaisirs et contraintes ; équilibre entre aspirations et possibilités du moment » (94),

- Plus récemment, en 2001, la Qdv était pour Wallander et al. « la combinaison du bien-être objectivement et subjectivement indiqué dans de multiples domaines de la vie considérés comme saillant dans la culture et le temps tout en adhérant à des standards universels des Droits de l'Homme » (95).

La définition de la qualité de vie la plus évoquée reste celle de l'OMS écrite en 1993. Elle s'inspire de celle de la santé évoquée ci-dessus. Ainsi, l'OMS définit la qualité de vie comme « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement » (96).

Qu'importe la définition utilisée, toutes font intervenir la subjectivité du patient dans la mesure où lui-même est le premier interprète de son ressenti, selon ses émotions et fonction de son environnement (97).

3.1.2.2. Dimensions et notions clés de la qualité de vie

Bien que de nombreuses définitions coexistent, il apparait une certaine unanimité chez les auteurs à propos de la multi dimensionnalité de la QdV. Les dimensions phares sont les relations et les interactions sociales (professionnelles, amicales ou familiales), le bien-être psychologique et la satisfaction personnelle (gestion des émotions, anxiété, dépression…), le bien être fonctionnel et physiologique (marcher, s'alimenter, prise de responsabilité …), l'activité professionnelle, l'autodétermination et l'autonomie. La QdV est une notion subjective, la personne est le seul et unique juge de sa qualité de vie. Elle est dynamique car elle est variable au cours du temps et influencée par le contexte environnemental et sociétal (98).

3.2. La qualité de vie liée à la santé

La qualité de vie liée à la santé est l'étude de la qualité de vie dans un contexte médical. On recherche l'impact de la maladie et de sa prise en charge sur la vie quotidienne des patients en tenant compte de leur bien-être social, psychologique, physique et fonctionnel. L'objectif est d'atteindre un état de bien être multidimensionnel et la satisfaction du patient à propos du contrôle de sa maladie et de son traitement (99).

Wilson et Cleary ont développé un modèle conceptuel permettant d'appréhender les interactions existantes entre les différents domaines pris en compte dans l'évaluation de la QdV liée à la santé (100). Révisé en 2005, ce modèle constitué de 5 niveaux permet de visualiser l'enchaînement des facteurs biologiques, cliniques, physiques, psychologiques et sociaux qui influent sur la qualité de vie (101). Il permet de faire le lien entre les sciences sociales et médicales.

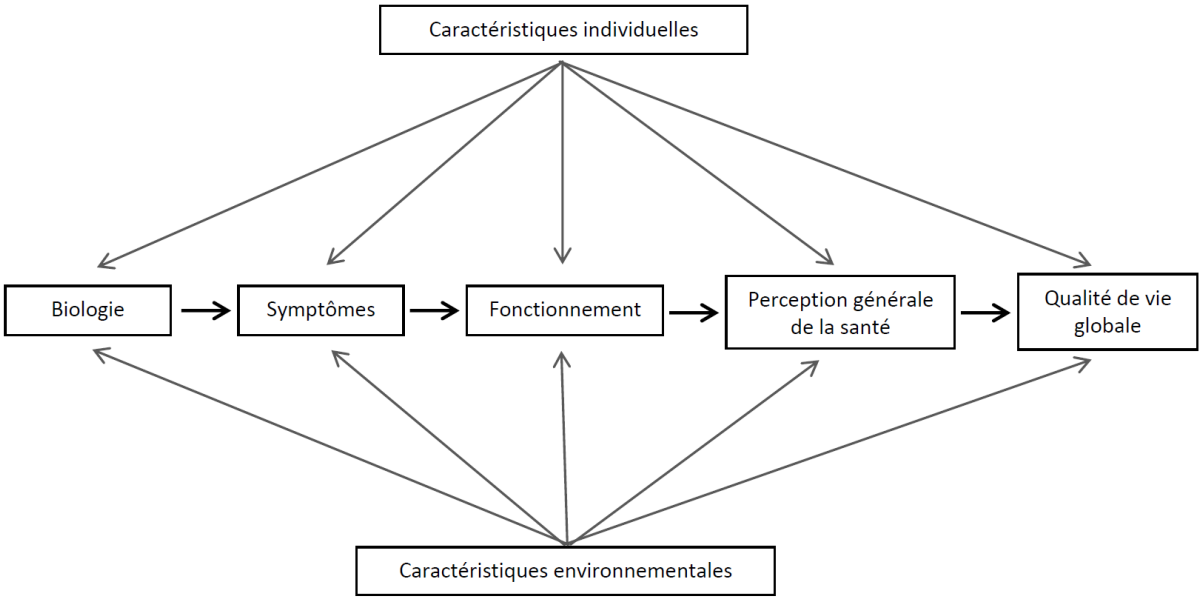

Figure 17 : Modèle conceptuel des différentes interactions pouvant moduler la QdV (101)

Selon Mercier et Schraub on peut utiliser deux outils pour apprécier la qualité de vie liée à la santé : l'entretien psychologique et les outils psychométriques (98).

L'entretien psychologique est une évaluation qualitative, globale et complète de la QdV. Cependant il est difficilement reproductible et la standardisation des informations est complexe.

Les outils psychométriques (questionnaires, échelles) sont les mesures quantitatives qui permettent d'avoir des résultats standardisés mais forcément plus restrictifs. Ils sont simples d'utilisation.

Les outils pour évaluer la qualité de vie liée à la santé abordent le plus souvent les quatre dimensions principales (98-102-103) :

- la dimension physique : capacité physique, autonomie, gestes de la vie quotidienne...

- la dimension psychologique : émotivité, anxiété, dépression...

- la dimension somatique : symptômes, douleurs, asthénie, sommeil...

- la dimension sociale : environnement familial, professionnel et amical, participation à des activités de loisirs, vie sexuelle...

Le concept de QdV liée à la santé connait une certaine popularité dans la clinique et la recherche comme en témoigne les nombreux essais cliniques en cours (135 essais ouverts en France en 2018 (104)). La qualité de vie devient aussi importante que sa durée. Les travaux de recherche ont permis d'élargir le regard clinique pour évaluer les besoins des patients et les effets des traitements. Cette notion impose aux cliniciens de tenir compte de la globalité d'un patient et favorise la médecine personnalisée. Pour Siméoni et al. l'expérience individuelle du patient « est proposée comme une alternative innovante permettant d'éclairer les jugements et les choix médicaux et thérapeutiques tant individuels que collectifs » (105).

3.3. Qualité de vie dans la sclérose en plaques

3.3.1. Constat actuel et perspectives

Il a été démontré qu'il existe une grande altération de la qualité de vie liée à la santé dans la SEP. Cette altération est plus importante que celle induite par d'autres pathologies chroniques (106). Tous les aspects de la QdV sont concernés : les composantes physiques, psychologique et sociales.

Ainsi les mesures de qualité de vie sont considérées de plus en plus importantes pour l'évaluation de la progression de la maladie, du traitement et de la gestion des soins prodigués aux patients atteints de SEP (107). La communauté de neurologues est unanime concernant l'importance et l'utilité de ces mesures.

Les échelles de mesure utilisées en clinique pour la SEP (EDSS, périmètre de marche …) sont nombreuses mais manquent de sensibilité, de reproductibilité et aucune ne prend en compte la perception du malade. De plus, les symptômes très fréquents comme la fatigue, les troubles cognitifs, les troubles sexuels et la douleur ne sont pas évalués à travers ces échelles. La qualité de vie chez ces patients s'évalue par des « auto-questionnaires », rarement utilisés en pratique clinique (108). Ces outils pourraient venir compléter la

pertinence des échelles cliniques. Ces « auto-questionnaires » répétés au cours du temps permettraient d'évaluer au long terme l'efficacité de certaines prises en charge.

De plus, la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) encouragent la prise en compte des appréciations du patient aussi appelées les PROs (Patient-Reported Outcomes). Plusieurs projets existent visant à recruter la perception des patients au cours de leurs traitement par des applications numériques (109). Les résultats déclarés par les patients jouent un rôle majeur dans la recherche en matière de santé pour comprendre les effets des traitements et de la maladie sur leur vie. Néanmoins, il faut pouvoir interpréter l'ensemble des données apportées par les patients, standardiser et normaliser les échelles de mesure afin d'en tirer des conclusions.

3.3.2. Evolution de la QdV dans la SEP

Il est démontré que la QdV est diminuée dès l'entrée dans la maladie. Dans l'étude de Deloire et al. en 2005, le score de QdV évalué via l'auto-questionnaire SEP-59 était de 70/100 (100 étant le meilleur score possible) chez une cohorte de 56 patients d'âge moyen de 37 ans diagnostiqués de moins de 6 mois avec un score EDSS médian à 2 (110). Entre le 6ème et le 18ème mois, l'étude multicentrique de Grimaud en 2005 donnait un score de 60/100 sur le même questionnaire SEP-59 (111).

Bien que les patients aient peu d'incapacités motrices au début de la maladie, on note déjà une altération du score de la QdV. Cela peut s'expliquer de plusieurs façons :

- une faible incapacité peut se révéler source d'un grand handicap dans la vie quotidienne des patients, par exemple, en raison de difficultés environnementales,

- l'entrée et la projection dans la maladie, l'appréhension et l'incertitude quant à son évolution,

- la fatigue, fréquente précocement peut interférer avec l'ensemble des actes de la vie quotidienne (112).

A l'inverse, les études de QdV menées à un stade plus avancé de la pathologie montrent une certaine stabilité dans la perception de la qualité de vie alors que les dimensions physiques sont plus altérées. Les dimensions les plus dégradées sont « activité physique », «

limitations dues à l'état physique » et « satisfaction sexuelle ». Le « bien-être émotionnel », le « support social », la « douleur » et les « fonctions cognitives » sont moins affectés. Cette certaine stabilité des dimensions « psychologiques » pourrait témoigner de l'adaptation de la vie quotidienne des patients (113).

3.3.3. Echelles de QdV utilisation en pratique clinique ?

Actuellement, plus de 75 études cliniques ouvertes s'intéressent à la qualité de vie et la SEP (114). Cet aspect est de plus en plus étudié dans les essais cliniques. Cependant en pratique clinique, il reste sous utilisé. Les cliniciens sont souvent confrontés à une multitude d'outils de mesure de QdV et ne maitrisent pas toujours leurs usages (115). En effet les échelles utilisées nécessitent la connaissance et la maitrise de leur psychométrie, des fondements théoriques, conceptuels, de leurs forces et leurs faiblesses respectives. De plus l'échelle utilisée doit être sensible aux changements pour être répétée au cours de la prise en charge afin de saisir les modifications de perception de la QdV du patient (116).

Pour ancrer l'utilisation des mesures de la qualité de la vie dans la prise de décision clinique, il est nécessaire de démontrer leur pertinence clinique. L'amélioration des connaissances sur les déterminants des changements de la qualité de la vie et le rôle prédictif potentiel de la qualité de vie sur le handicap peuvent renforcer la conviction des cliniciens d'utiliser ces mesures dans l'évaluation clinique de la SEP. Actuellement trois études ont analysé la valeur prédictive de la QdV sur l'évolution physique de la maladie. L'étude Norvégienne de 2000 démontre qu'un faible score de l'item « santé mentale » (Echelle SF-36) est prédictif d'une accentuation de l'incapacité physique et d'une augmentation du score EDSS un an plus tard (117). L'étude danoise de 2004 démontre quant à elle l'impact prédictif de la modification des items « physique » (Echelle SF-36) sur l'EDSS des années plus tard (118). L'étude multicentrique de Baumstarck et al. en 2013 vient appuyer l'impact prédictif de la QdV sur la clinique de la SEP (119). La connaissance de la QdV rapportée par les patients fournit des informations pronostiques supplémentaires sur l'invalidité engendrée par la SEP au-delà des facteurs cliniques ou sociodémographiques classiques. Ces résultats soulignent l'importance d'intégrer l'évaluation du ressenti du patient au début et au cours de son traitement.

La connaissance des facteurs déterminants de la qualité de vie chez les patients atteints de SEP aiderait les cliniciens à choisir les interventions les plus appropriées pour leurs patients. Plusieurs déterminants de la qualité de vie ont été identifiés avec des forces d'associations variables : fatigue, dépression, cognition, statut d'incapacité. Un certain nombre de ces facteurs pourraient faire l'objet d'une intervention thérapeutique, ce qui pourrait améliorer la qualité de vie (120).

3.4. Les instruments de la qualité de vie

La mesure d'un paramètre nécessite l'utilisation d'une échelle ou d'un instrument de mesure. L'instrument de mesure de la QdV ou des paramètres qui l'influencent doit être adapté aux objectifs de recherche. L'instrument sera générique si on souhaite évaluer d'une manière globale et comparer des populations entre elles sans spécificité. Pour une évaluation plus ciblée on utilisera des questionnaires spécifiques d'une situation : une pathologie, une catégorie d'âge, une modalité de soins … ils seront plus sensibles pour identifier les changements de qualité de vie.

L'acceptation du questionnaire par le patient est parfois un obstacle. L'ergonomie du questionnaire, la longueur, le format papier ou électronique et le concept de test adaptatif informatique doivent être adaptés à la population cible. Il est courant d'accepter que la durée moyenne d'un questionnaire ne dépasse pas 10 minutes pour être entièrement compatible avec la pratique clinique (121).

3.4.1. Les échelles génériques des facteurs influençant la QdV : exemples

3.4.1.1. Echelle d'humeur (STAI)

Le questionnaire de Spielberger également appelé STAI (Annexe 2), ou dans sa version française « le test d'Anxiété Situationnelle et de Trait d'Anxiété » (ASTA) comprend 40

items répartis en deux parties. L'une mesure l'anxiété-état « state anxiety » en 20 questions et l'autre l'anxiété-trait « trait anxiety » en 20 questions. L'anxiété- état est le reflet d'une réaction émotionnelle à un moment donné, l'anxiété-trait donne une idée de l'anxiété ressentie au quotidien. Cette échelle est largement utilisée dans la recherche en psychologie et notamment les situations médicales anxiogènes. La cotation des deux parties est identique. On obtient les scores par dimension en additionnant les résultats aux 20 items cotés de 1 à 4 ou inversement selon le sens de la question. Les scores vont de 20 à 80. Un score inférieur à 35 est un état anxieux très faible, entre 36 et 55 l'anxiété est intermédiaire, entre 56 et 65 elle est élevée, au-delà de 65 elle est très élevée. Ce test ne permet aucun diagnostic ni pronostic, que seul un médecin est autorisé à effectuer : il ne donne qu'une estimation ponctuelle et varie au cours du temps.

3.4.1.2. Echelle de fatigue (MFIS)

La fatigue est le symptôme le plus fréquemment rencontré chez les patients atteints de SEP. Il peut se définir comme une sensation d'absence d'énergie physique et/ou mentale. Il est nécessaire de les distinguer. La fatigue subjective est la perception de celle-ci sans objectivation clinique mesurable. La fatigue objective correspond quant à elle à une atteinte des performances motrices ou mentales mesurables. La fatigue peut s'évaluer par plusieurs échelles. La plus performante est la FIS (Fatigue Impact Scale) qui comprend 40 items. Une version abrégée existe, appelée MFIS (Modified FIS) (Annexe 3) utilisée plus facilement car elle ne comprend que 21 items. FIS et MFIS explorent trois différentes dimensions de la fatigue : physique, cognitive et sociale. Cette échelle est la seule aussi complète validée en langue française (EMIF-SEP).

Le score global va de 0-84 en additionnant les trois composantes : physique (score de 0 à 36), cognitive (score de 0 à 40) et sociale (score de de 0 à 8).

3.4.1.3. Echelle de dépression (De Beck)

De Beck est un questionnaire de mesures cognitives dépressives permettant d'évaluer les aspects subjectifs de la dépression. Le questionnaire De Beck (Annexe 4) comporte 13

items constitués de 4 phrases correspondant à 4 degrés d'intensité croissante d'un symptôme (de 0 à 3). La note globale est obtenue en additionnant les 13 items. L'étendue de l'échelle est de 0 à 39. Un score de 0 à 4 signifie l'absence de dépression. Un score de 4 à 7 révèle une dépression légère et un score de 8 à 15, une dépression modérée. Un score au-delà de 16 signe une dépression sévère.

3.4.2. Echelles spécifiques de la QdV dans la SEP

Il existe plusieurs questionnaires de qualité de vie spécifique de la SEP (MSQOL54, FAMS, QLI-MS …), mais très peu sont validés en version française. Un seul questionnaire a bénéficié d'un processus de validation et de traduction satisfaisant en langue française : le SEP-59 (113). C'est l'adaptation du questionnaire nord-américain MSQOL-54 (122). Néanmoins ce questionnaire comporte certaines limites. Les questions spécifiques ont été élaborées à partir d'opinions d'experts, puis complétées par l'opinion de malades. Le recueil exclusif des points de vue de patients lors d'entretien individuel est reconnu comme le plus performant pour refléter le vécu des sujets et l'impact de la maladie sur la QdV (123).

Devant ce néant concernant les questionnaires spécifiques de la QdV dans la SEP, un groupe de travail européen s'est constitué dans le but de développer un nouvel outil spécifique, multidimensionnel, auto-administré, basé sur le point de vue exclusif des patients. La validation de cet instrument, appelé le Multiple Sclerosis International Questionnaire of Quality of Life (MusiQoL) (Annexe 5) a été développé selon les 3 étapes clés nécessaires à la validation d'un outil :

- Phase de génération de questions sur la base d'entretiens avec des patients atteints de SEP

- Phase de tris d'items

- Puis phase de validation.

Au total le questionnaire s'est développé en simultané dans 17 pays (France, Grande Bretagne, Allemagne, Italie, Espagne, Etats Unis, Canada, Brésil, Argentine, Norvège, Suède, Israël, Mexique, Liban, Turquie, Russie, Maroc). Cette collaboration internationale a permis de valider cet outil sur un échantillon de 1 992 patients (124-125-126).

Conclusion de la première partie

La SEP est, comme nous venons de le voir, une maladie complexe lourde de conséquence avec un impact majeur dans la vie quotidienne des patients. Elle constitue un véritable enjeu de santé publique.

Compte tenu des conséquences multiples de cette pathologie sur les différentes fonctions du patient, la prise en charge doit être pluriprofessionnelle. Le traitement actuel repose sur la prise en charge des poussées et le ralentissement du handicap. L'arsenal thérapeutique ne cesse de s'enrichir notamment avec l'apparition des molécules administrées par voie orale.

Cependant, les patients atteints de SEP progressives n'ont pas encore de traitement spécifique et novateur. La recherche se poursuit et tente de trouver des nouveaux leviers d'action. La biotine pourrait apporter un vent d'espoir, même minime, dans une catégorie de patients orphelins de traitement efficace.

Outre les essais cliniques, qui apportent des résultats nécessaires à l'obtention d'AMM, les études en vie réelle sont d'une importance capitale. Les patients ne sont pas sélectionnés selon des critères stricts et sont le reflet de la pratique quotidienne. Les résultats des études en vie réelle se rapprochent au plus près de la réalité.

Au sein de notre centre hospitalier, nous avons souhaité à travers ce travail évaluer l'évolution de la qualité de vie chez les patients atteints de SEP progressives et traités par biotine à haute dose.

PARTIE II : ÉTUDE DE VIE RÉELLE

1. Introduction de l'étude

La SEP, maladie chronique du système nerveux central, est responsable de handicaps multiples impactant de façon importante la qualité de vie. Dans la SEP progressive non active l'invalidité est majorée en raison d'une démyélinisation chronique et d'un dysfonctionnement mitochondrial aboutissant à une dégénérescence axonale. La composante inflammatoire n'étant pas présente, les traitements immunomodulateurs classiquement utilisés pour les autres types de SEP sont très peu actifs.
La biotine administrée à haute dose (10 000 fois la valeur recommandée de l'apport quotidien) agirait sur la réparation de la myéline et aiderait à la protection axonale contre l'hypoxie. Ceci aboutirait cliniquement à une inversion de la progression de l'incapacité chez les patients présentant une SEP progressive non active.
L'objectif de l'étude est d'étudier l'évolution de la qualité de vie pendant un an de traitement par biotine haute dose chez les patients atteints de SEP progressives.

2. Patients et méthodes

2.1. Sélection des patients

Les sujets éligibles devaient répondre aux critères suivants : être âgés d'au moins 18 ans, présenter un diagnostic de SEP progressive, soit primaire progressive ou secondaire progressive sans poussée depuis au moins un an, comprendre et parler couramment le français, avoir donné leur consentement de participation et être accepté dans l'ATU de cohorte Qizenday®. Dès l'octroiement de l'ATU de cohorte, les patients étaient contactés pour participer à l'étude. La période de recrutement s'est déroulée sur 6 mois : de novembre 2016 à avril 2017. La participation à l'étude n'a fait l'objet d'aucune rémunération et ne modifiait pas la prise en charge habituelle des patients.

2.2. Données des patients

Les données cliniques (type de SEP, EDSS, périmètre de marche) ont été récupérées à l'aide du dossier patient informatisé (DPI) via le logiciel Axigate® (Paris, France) et par

les fiches de suivi de l'ATU de cohorte Qizenday® remplies par le neurologue référent de la demande d'accès au traitement à l'initiation, à trois, six et douze mois de traitement. Les données socio-démographiques et subjectives ont été recueillies par l'intermédiaire de questionnaires remplis par les patients :

- un questionnaire socio-démographique : sexe, âge, travail, statut marital, niveau d'étude
- un questionnaire spécifique de la qualité de vie : MusiQol
- un questionnaire relatif à la dépression : De Beck
- un questionnaire relatif à l'anxiété : STAI
- un questionnaire relatif à la fatigue : MFIS

Les données cliniques ont été recueillies avant l'initiation du Qizenday®, à trois mois, six mois et un an de traitement grâce aux fiches de suivi de traitement dans le cadre du protocole temporaire d'utilisation (PTU) de l'ATU.

Pour les données subjectives, les patients étaient contactés par téléphone avant l'initiation, à six mois et à un an de traitement. Suite à ce contact téléphonique, les auto-questionnaires étaient envoyés par voie postale au domicile du patient. Les questionnaires devaient être remplis dans la semaine suivant l'envoi puis retournés.

2.3. Description du traitement par biotine haute dose MD1003 (Qizenday®)

Le traitement par Qizenday® était initié à une dose journalière de 300 mg, répartie en trois prises de 100 mg par jour par voie orale. Le traitement était ajouté aux éventuels traitements de fond et traitements symptomatiques des patients. La prise de biotine haute dose s'effectuait en continu sans interruption. Cependant, compte tenu d'une potentielle interaction entre la biotine à haute dose et les méthodes de dosages des analyses sanguines, les patients devaient d'interrompre le traitement une semaine avant une prise de sang programmée. Aucune interaction n'a été démontrée avec la prise ou non de nourriture et d'autres médicaments.

2.4. Objectifs de l'étude

2.4.1. Objectif primaire : effet de la biotine sur la qualité de vie

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la variation de la qualité de vie chez les patients recevant un traitement par biotine à haute dose pendant un an.

2.4.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de notre étude étaient d'identifier d'éventuels liens entre :
- la prise de biotine à haute dose et l'évolution de la clinique du patient atteint de SEP par les scores EDSS et périmètre de marche
- la prise de biotine à haute dose et l'évolution des facteurs influençant la QdV (fatigue, dépression, anxiété)

De plus on souhaitait évaluer si la qualité de vie pouvait avoir un aspect prédictif sur le score EDSS.

2.5. Méthode et analyse des données

Notre étude était prospective sur une durée d'un an. Tous les patients étaient issus du même centre de référence de SEP. Les données récoltées ont été colligées dans une base de données Excel®.
Le score EDSS, le périmètre de marche et l'impression globale du praticien ont été réalisés par le même neurologue à l'initiation, à trois, six et douze mois pour tous les patients.
L'analyse des statistiques a été réalisée par le service d'aide méthodologique à la recherche clinique de l'université d'Aix Marseille.

MusiQol (Annexe 5)

Le questionnaire spécifique MusiQol comprend 31 questions décrivant 9 dimensions de la qualité de vie :
- ADL : les activités de la vie quotidienne (9 items)
- PWB : le bien être psychologique (4 items)

- RFr : les relations avec les amis (4 items)
- SPT : les symptômes (3 items)
- RFa : les relations avec la famille (3 items)
- RHCS : les relations avec le système soins (3 items)
- SSL : la vie sentimentale et sexuelle (2 items)
- COP : coping (2 items). C'est l'ensemble des procédures et des processus utilisés par les individus pour appréhender le facteur stress et maîtriser les conséquences potentielles sur le bien-être physique et psychique.
- REJ : le rejet (2 items)

Chaque item est coté de 1 (jamais/pas du tout) à 5 (toujours/énormément). Les scores des items rédigés négativement sont inversés. Le score d'une dimension est obtenu en faisant la moyenne des scores des items la constituant. Les scores sont ensuite transformés linéairement en score global variant de 0 à 100 (100 étant le score maximal de qualité de vie). Un score global est aussi obtenu (Index MusiQol).

De Beck (Annexe 4)

C'est l'inventaire abrégé de l'état de dépression. Le questionnaire comprend 13 items. Chaque item est constitué de 4 phrases correspondant à 4 degrés d'intensité croissante d'un symptôme (de 0 à 3). La note globale est obtenue en additionnant les scores des 13 items. L'étendue de l'échelle va de 0 à 39. Plus le score est élevé, plus le sujet est déprimé. Les items explorés sont la tristesse, le pessimisme, l'échec personnel, l'insatisfaction, la culpabilité, le dégout de soi, les tendances suicidaires, le retrait social, l'indécision, la modification de l'image de soi, les difficultés au travail, la fatigabilité, l'anorexie.

STAI (Annexe 2)

Le questionnaire comprend deux échelles : l'une évaluant l'anxiété-état (AE) qui reflète l'état émotionnel actuel et l'anxiété-trait (AT) qui reflète l'état émotionnel habituel. Chaque échelle comporte 20 propositions. Chaque item a un score allant de 1 à 4 (4 étant le degré le plus fort d'anxiété). Le score AE varie de 20 à 80. Le score AT varie également de 20 à 80.

Un score très élevé par échelle témoigne d'une anxiété forte (>56).

MFIS (Annexe 3)

Le questionnaire comprend 21 items. Chaque item à un score allant de 0 (jamais) à 4 (presque toujours). Le score global va de 0-84 en additionnant les trois composantes de la fatigue : physique (score de 0 à 36), cognitive (score de 0 à 40) et sociale (score de de 0 à 8). Un score supérieur à 38 traduit la présence d'une fatigue.

Les variables catégorielles ont été décrites par leur effectif et pourcentage. Le test de Friedman est utilisé pour les tests non-paramétriques ce qui permet d'effectuer la comparaison de plus de deux échantillons appareillés. Les variables catégorielles ont été comparées par le test du chi-deux selon les conditions d'applications.

Une ANOVA à mesures répétées (M0 M3 M6 M12) a été utilisée. Le coefficient de corrélation de Spearman a été utilisé pour mesurer les liens entre EDSS et MusiQol. Les tests ont été réalisés en situation bilatérale et ont été considérés comme statistiquement significatifs pour $p \leq 0{,}05$.

3. Résultats

3.1. Description de la population

76 patients ont été inclus dans l'étude au cours des 6 mois d'inclusion. Parmi ces 76 patients, 25 (32,9%) patients n'ont pas donné suite aux questionnaires malgré l'appel téléphonique. 3 (5%) ont arrêté le traitement par biotine haute dose au cours de l'année : 1 pour mauvaise tolérance, 2 pour absence d'amélioration et volonté d'arrêt. Au final 48 patients prenant du Qizenday® ont été suivis sur un an.

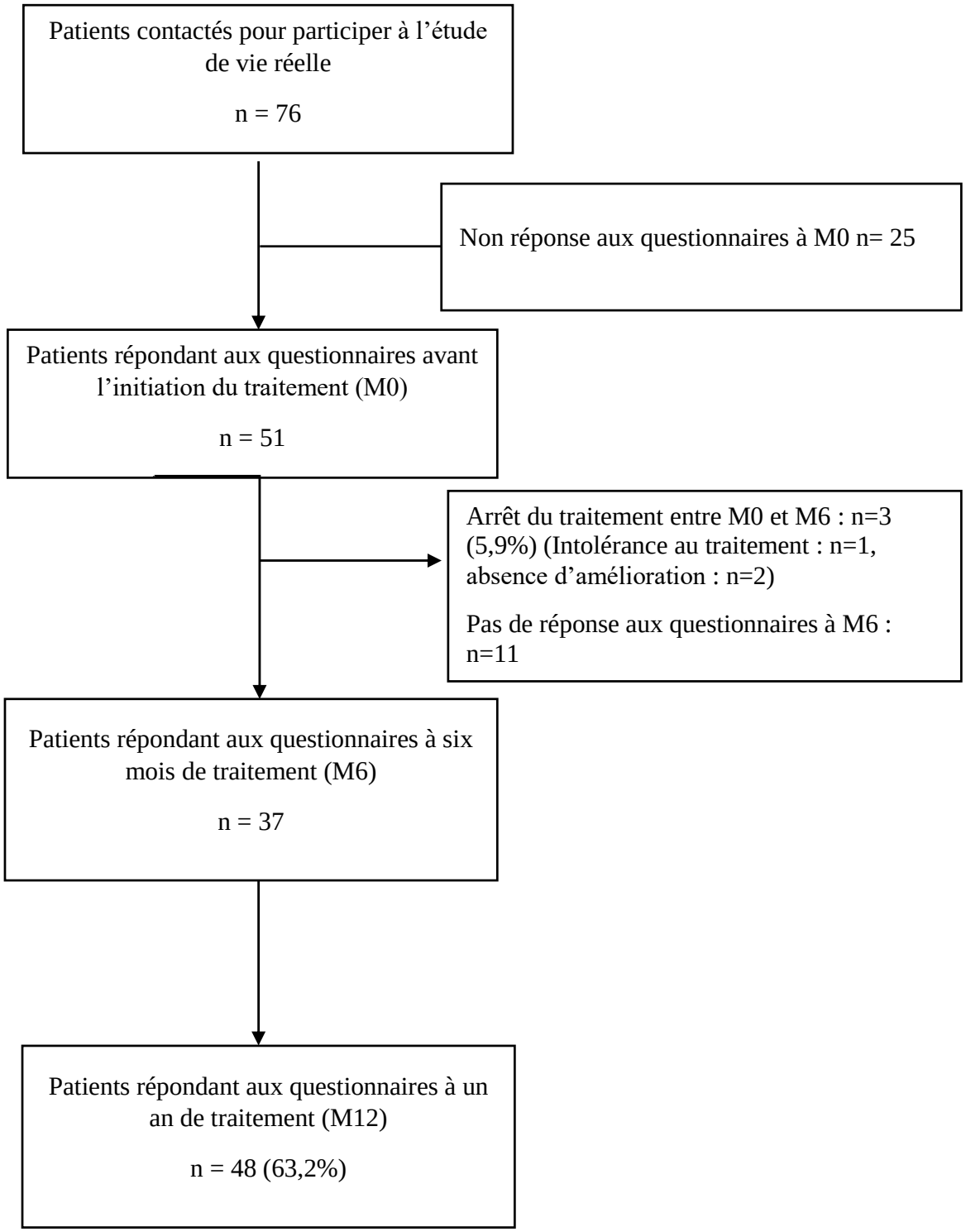

Figure 18 : Diagramme d'inclusion des patients au cours de l'étude

Les caractéristiques baseline des patients sont résumées dans le tableau 4. Le sex-ratio F/H était de 1,5 et l'âge moyen à l'inclusion était de 62,5 ans +/- 9,8 ans (minimum 39 ans, maximum 82 ans). La durée d'évolution de la maladie était en moyenne de 24,1 ans +/- 8,6 ans. Le score EDSS moyen était de 6,5 et le périmètre de marche était de 100 mètres.

		n = 48
Sexe féminin, n (%)		29 (56,9)
Age (années)		
	Moyenne (SD)(années)	62,5 (9,8)
	Min, max	39, 82
Durée de la maladie, moyenne (SD) (années)		24,1 (8,6)
EDSS		
	Moyenne (SD)	6,2 (0,92)
	Médiane	6,5
	Min, max	4,5 ; 8
Périmètre de marche (mètre)		
	Moyenne (SD)	173 (186,98)
	Médiane	100
Assistance, n (%)		
	Pas d'assistance	4 (7,9)
	Mono-latérale	15 (29,4)
	Bilatérale	28 (54,7)
	Fauteuil permanent	4 (7,9)
Phénotype SEP, n (%)		
	SEP- PP	11 (21,6)
	SEP- SP	40 (78,4)
Situation familiale, n (%)		
	Célibataire/veuf/divorcé	13 (25,5)
	Marié	38 (74,5)
Niveau scolaire, n (%)		
	Brevet	6 (11,8)
	Lycée	10 (19,6)
	CAP	8 (15,7)
	BAC et plus	27 (52,9)
Statut travail, n (%)		
	Actif	8 (15,7)
	Non actif (retraite, invalidité)	43 (84,3)

Tableau 4 : Caractéristiques baseline de la population de l'étude

3.2. Evaluation de la réponse au traitement

Objectif primaire : Quelle est l'évolution de la qualité de vie pendant l'année de traitement par biotine haute dose ?

A l'instauration les scores de qualité de vie apparaissent comme significativement altérés (figure 19). Les résultats des questionnaires MusiQol à M0, M6 et M12 sont résumés dans le tableau 5. On trouve une augmentation significative de la dimension « activités de la vie quotidienne » de la qualité de vie (*p=0,07*) entre M0 et M12. La dimension physique de la QdV s'améliore. La dimension « bien être psychologique » ne montre aucune tendance évolutive au cours du temps (*p=0,107*). Les dimensions « relations avec les amis », « relations avec la famille », « relations avec le système de soins », « symptômes », « vie sentimentale et sexuelle » et « rejet » ne montrent également aucun changement significatif au cours du temps (respectivement *p=0,275, p= 0,457, p= 0,889, p=0,612, p= 0,264 p=0,965*). On note une tendance évolutive dans la dimension « coping » avec un p proche de 0,05 (*p=0,073*).

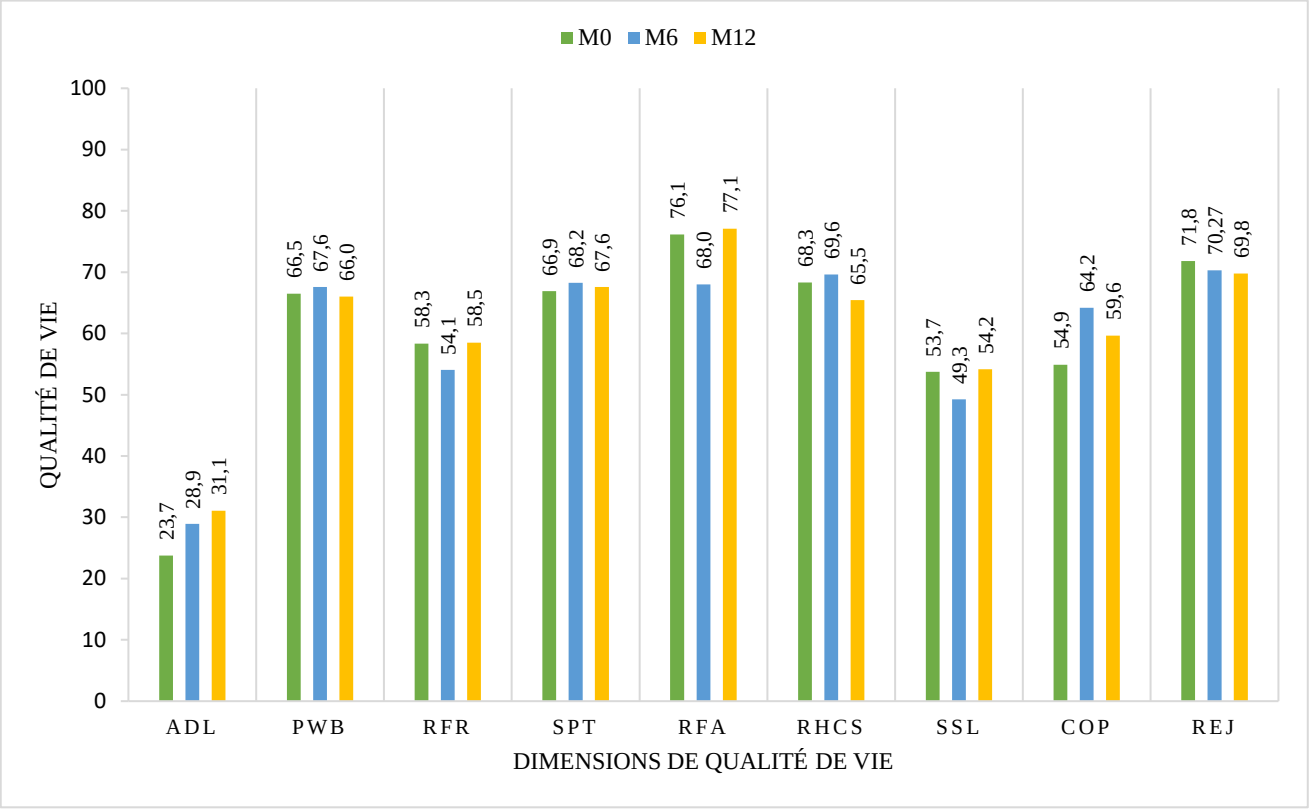

Figure 19 : Représentation des différentes dimensions de qualité de vie (Questionnaire MusiQol) au cours du temps sous traitement par biotine haute dose

ADL : les activités de la vie quotidienne, PWB : le bien être psychologique, RFr : les relations avec les amis, SPT : les symptômes, RFa : les relations avec la famille, RHCS : les relations avec le système de soins, SSL : Vie sentimentale et sexuelle, COP : coping, REJ : rejet, M0 : à l'initiation du traitement par biotine, M6 : à 6 mois de traitement par biotine, M12 : à 12 mois de traitement par biotine.

	ADL	PWB	RFr	SPT	RFa	RHCS	SSL	COP	REJ	INDEX
M0 (m±SD)	23,74± 21,12	66,50± 23,24037	58,34± 31,41162	66,92± 22,30100	76,15± 30,18552	68,30± 20,32852	53,72± 32,75349	54,90± 31,23284	71,81± 26,67432	60,82± 12,60620
M6 (m±SD)	28,92± 20,35	67,57± 25,68	54,05± 33,54	68,24± 20,43	68,02± 34,89	69,59± 21,08	49,26± 31,97	64,19± 31,34	70,27± 28,62	59,65± 13,71
M12 (m±SD)	31,06± 22,40	66,02± 25,65	58,51± 32,18	67,58± 23,62	77,08± 30,09	65,45± 25,90	54,16± 33,50	59,64± 30,97	69,79± 30,93	61,23± 16,28
p	**0,007**	0,107	0,275	0,612	0,457	0,889	0,264	**0,073**	0,965	0,893

Tableau 5 : Caractéristiques des dimensions de MusiQol au cours du temps

ADL : les activités de la vie quotidienne (9 items), PWB : le bien être psychologique (4 items), RFr : les relations avec les amis (4 items), SPT : les symptômes (3 items), RFa : les relations avec la famille (3 items), RHCS : les relations avec le système de soins (3 items), SSL : Vie sentimentale et sexuelle (2 items), COP : coping (2 items),REJ : rejet (2 items), M0 : A l'initiation du traitement par biotine, M6 : A 6 mois de traitement par biotine, M12 : A 12 mois de traitement par biotine. m±SD : moyenne ± écart type, *p* significatif <0.05

Objectifs secondaires :

Evolution des échelles cliniques, le handicap pendant 1 an de traitement par biotine haute dose :

Au terme du suivi le score EDSS moyen était de 6,5 et le périmètre de marche de 125 mètres ce qui ne correspondait pas à une modification statistiquement significative de ces paramètres (p>0,05).

Evolution des paramètres impactant la qualité de vie : dépression, fatigue et anxiété.

Anxiété :

Les scores d'anxiété (Trait et Etat) pendant l'année de suivi n'ont pas significativement évolué. L'anxiété est restée de niveau intermédiaire au cours du temps.

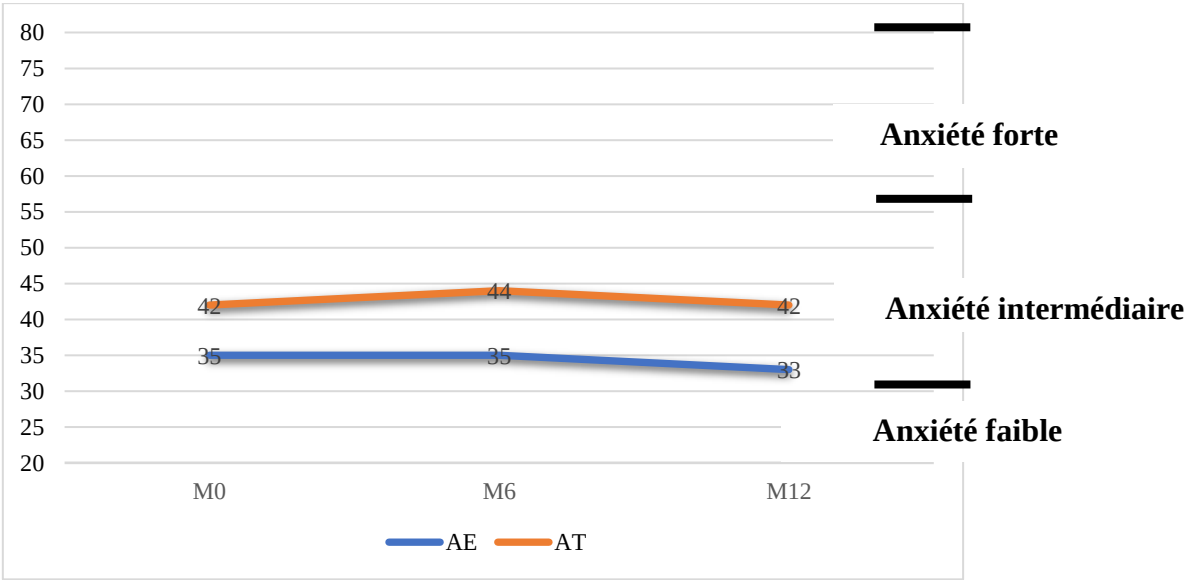

Figure 20 : Evaluation du score d'anxiété Trait (AT) et Etat (AE) au cours du temps

Fatigue :

La fatigue a été étudiée dans ses trois dimensions : physique, sociale et cognitive. En moyenne, à l'instauration du traitement les patients sont déjà dans une fatigue ancrée (MFIS > 38). On note une tendance d'amélioration sur l'échelle globale de la fatigue mais non significative.

(m ± SD)	M0	M6	M12	*p*
Mfis Physique	24,16 ± 8,70	24,75 ±8,32	23,49 ±8,70	0,594
Mfis Cognitive	14,06 ±10,52	15,03 ±10,00	14,06 ±9,56	0,922
Mfis Social	5,25 ±2,42	5,16 ±2,23	5,10 ±2,00	**0,095**
Mfis Global	43,47 ±18,74	44,97 ±17,50	42,77 ±17,30	**0,052**

Tableau 6 : Evolution du score de fatigue MFIS sous un an de traitement par biotine
m : moyenne, SD : écart type, M0 : A l'initiation du traitement par biotine, M6 : A 6 mois de traitement par biotine, M12 : A 12 mois de traitement par biotine

Dépression :

A l'instauration du traitement par biotine les patients étaient en moyenne au stade de dépression légère (score moyen de l'échelle de Beck : 5,60 ± 5,16). Au cours du temps, on note aucune variation significative de l'état de dépression des patients. Les scores sont stables au cours du temps (Tableau 7).

	M0	M6	M12	*p*
De Beck (m±SD)	5,60±5,16	5,54± 4,44	5,63±5,05	0,261

Tableau 7 : Evolution du score de dépression de Beck au cours du temps.

m : moyenne, SD : écart type, M0 : A l'initiation du traitement par biotine, M6 : A 6 mois de traitement par biotine, M12 : A 12 mois de traitement par biotine

Corrélations QdV et EDSS

Les dimensions « activité de la vie quotidienne » (ADL) et « symptômes » (SPT) mesurées à M0 sont significativement corrélées au score de handicap mesuré par l'EDSS au cours du temps. Les autres dimensions explorées par le questionnaire MusiQol (le bien être psychologique, les relations avec les amis, les relations avec la famille, les relations avec le système soins, vie sentimentale et sexuelle, coping, rejet) semblent peu liées au score EDSS. L'index global de MusiQol n'est pas significativement corrélé à l'EDSS (tableau 8). La dimension ADL mesurée à M6 reste corrélée au score EDSS de M6 et M12 (tableau 9).

		EDSS.M0	EDSS.M3	EDSS.M6	EDSS.M12
M0 Activités vie quotidienne	*r*	-,598**	-,573**	-,607**	-,609**
	p-value	0,00	0,00	0,00	0,00
M0 Bien être psychologique	*r*	-0,16	-0,12	-0,13	-0,13
	p-value	0,27	0,41	0,39	0,37
M0 Les relations avec les amis	*r*	-0,11	-0,12	-0,10	-0,10
	p-value	0,46	0,42	0,49	0,51
M0 Symptômes	*r*	-,342*	-,287*	-,380**	-,381**
	p-value	0,01	0,04	0,01	0,01
M0 Les relations avec la famille	*r*	-0,08	-0,11	-0,05	-0,05
	p-value	0,57	0,46	0,72	0,75
M0 Les relations avec le système soins	*r*	0,11	0,11	0,12	0,13
	p-value	0,45	0,45	0,41	0,37
M0 Vie sentimentale et sexuelle	*r*	-0,23	-0,25	-0,23	-0,23
	p-value	0,12	0,08	0,13	0,14
M0 Coping	*r*	0,02	0,04	0,05	0,05
	p-value	0,88	0,76	0,74	0,74
M0 Rejet	*r*	0,22	,280*	0,24	0,25
	p-value	0,12	0,05	0,10	0,09
M0 Index MUSIQOL	*r*	-0,14	-0,11	-0,12	-0,11
	p-value	0,35	0,47	0,45	0,47

**. Correlation significative à un niveau de 0.01

*. Correlation significative au niveau 0.05

r : coefficient de corrélation de Spearman

Tableau 8 : Relation entre les dimensions de la qualité de vie à M0 et le score de handicap mesurée par EDSS à 0, 3, 6 et 12 mois de traitement par biotine

		EDSS.M6	EDSS.M12
M6 Activités vie quotidienne	*r*	-,627**	-,627**
	p-value	0,00	0,00
M6 Bien être psychologique	*r*	0,01	0,01
	p-value	0,94	0,94
M6 Les relations avec les amis	*r*	-0,26	-0,26
	p-value	0,13	0,13
M6 Symptômes	*r*	-0,19	-0,19
	p-value	0,27	0,27
M6 Les relations avec la famille	*r*	-0,07	-0,07
	p-value	0,70	0,70
M6 Les relations avec le système soins	*r*	0,03	0,03
	p-value	0,84	0,84
M6 Vie sentimentale et sexuelle	*r*	-0,29	-0,29
	p-value	0,10	0,10
M6 Coping	*r*	0,16	0,16
	p-value	0,37	0,37
M6 Rejet	*r*	0,25	0,25
	p-value	0,14	0,14
M6 Index MUSIQOL	*r*	-0,20	-0,20
	p-value	0,28	0,28

**. Corrélation significative à un niveau de 0.01
r : coefficient de corrélation de Spearman

Tableau 9 : Relation entre les dimensions de la qualité de vie à M6 et le score de handicap mesurée par EDSS à 6 et 12 mois de traitement par biotine

4. Discussion

Notre cohorte était composée de patients présentant une SEP progressive de diagnostic ancien avec un degré de handicap physique sévère. L'altération de la qualité de vie était significative dès le début de l'étude. La dimension « activités de la vie quotidienne » était prioritairement dégradée alors que les autres dimensions relatives aux aspects relationnels étaient plus préservées (les relations avec les amis, la famille et le système de soins).

Etant donné que la biotine ciblerait le système nerveux central et non le système immunitaire, les critères recherchés de l'étude étaient un gain d'autonomie dans la vie quotidienne et non pas la progression du handicap.

Au cours du suivi, il existait une amélioration significative des activités de la vie quotidienne (ADL) après un an de traitement par biotine haute dose et une tendance évolutive de la dimension « coping ». Les autres dimensions explorées par le questionnaire spécifique MusiQol (le bien être psychologique, le rejet, les symptômes, les relations avec les amis, la famille et le système soins et la vie sentimentale et sexuelle) ne différaient pas au cours du temps. Les paramètres cliniques mesurés à l'initiation, trois, six et douze mois (EDSS et périmètre de marche) n'ont pas eu d'amélioration statistiquement significative. Aucune régression de l'EDSS n'a été démontrée en comparaison à l'étude de phase III randomisée versus placebo (84). Néanmoins, on note une stabilité au cours du temps de ces scores. Nous avons démontré que l'ADL étaient corrélée de manière significative au score EDSS à chaque instant. Les autres dimensions explorées par le questionnaire MusiQol quant à elles ne l'étaient pas. On note que les indices (EDSS, périmètre de marche) classiquement utilisés en pratique clinique apparaissent comment insatisfaisant pour refléter l'ensemble des dimensions vécues par le patient en rapport à sa pathologie.

La fatigue est très fréquente dans la SEP. Son impact est fort en termes de limitation d'activités et d'altération de la qualité de vie. Aucun traitement pharmacologique n'existe à l'heure actuelle pour limiter ce symptôme. Au cours de notre étude, on observe cependant une tendance positive concernant l'amélioration de la fatigue globale mesurée par l'échelle MFIS, mais non significative.

Les facteurs pouvant influencer la QdV comme l'anxiété et la dépression n'ont pas variés au cours du temps.

5. Conclusion

Malgré une maladie agressive, la biotine permet une stabilisation du handicap et une légère amélioration de la qualité de vie 12 mois après l'instauration du traitement. Le ciblage du métabolisme des neurones avec la biotine à haute dose pourrait représenter un traitement efficace pour les patients atteints de SEP progressives.

Les données de QdV rapportées par les patients fournissent des informations pronostiques supplémentaires sur l'invalidité engendrée par la SEP. Ces résultats apportent un soutien important à l'intégration de la qualité de la vie dans la pratique clinique, en plus des évaluations standards. Cela vient renforcer l'importance d'intégrer la perception du patient quant à sa qualité de vie au cours de sa pathologie.

Conclusion générale

La sclérose en plaques, maladie chronique inflammatoire du système nerveux central touche plus de 100 000 personnes en France. L'implication du système immunitaire est incontestable dans la physiopathologie bien que tous les mécanismes ne soient pas encore élucidés. Les deux processus clés sont l'inflammation et la neurodégénérescence qui se traduisent cliniquement par tous les symptômes invalidants de la maladie (troubles moteurs, sensitifs …).

Les formes les plus agressives de la maladie, les SEP progressives, sont pauvres de traitement pour freiner le handicap. Dès l'apparition de la maladie, le patient perdra en autonomie et le handicap s'installera progressivement. La prise en charge de ces patients doit donc être centrée sur le malade dans sa globalité, en prenant en compte les aspects médicaux mais également non médicaux comme sa qualité de vie.

La biotine à haute dose, actuellement disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) donne un nouvel espoir à une population orpheline de traitement novateur. Cette vitamine bien connue, à forte concentration pourrait redonner des capacités motrices aux patients et améliorer leur qualité de vie par son mécanisme d'action au niveau des mitochondries des cellules lésées du SNC.

L'objectif de ce travail était d'évaluer chez les patients atteints de SEP progressives l'effet de la biotine haute dose sur leur qualité de vie par l'intermédiaire d'échelles cliniques et d'auto questionnaires génériques (MFIS, De Beck, STAI) et spécifique (MusiQol). Après un an d'utilisation en vie réelle de la biotine à haute dose la dimension « activités de la vie quotidienne » était significativement améliorée. La progression de la maladie était stabilisée au cours du temps.

La biotine apporte un bénéfice potentiel important aux patients lourdement handicapés. C'est une thérapeutique supplémentaire dans le traitement de la SEP progressive. Elle améliore certains symptômes de la SEP, redonne une certaine autonomie et amène une amélioration de la QdV aux patients. Ces aspects restent à approfondir dans de futures études.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kerschen P. La sclérose en plaques : aperçu historique. La Lettre du Neurologue. 2010;14(2):54-8.

2. Charcot JM. Leçons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière (1872-1873). 3th ed. Paris (FR): L'Harmattan; 2009.

3. Kornek B, Lassmann H. Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note. Brain Pathol. 1999;9(4):651-6.

4. Beck CA, Metz LM, Svenson LW, Patten SB. Regional variation of multiple sclerosis prevalence in Canada. Mult Scler. 2005;11(5):516-9.

5. Kies BM. An epidemiological study of multiple sclerosis in Cape Town, Southafrica. In: Chopra JS, Jagannathan K, Sawney IMS, editors. Advances in Neurology: Proceedings of the 14th World Congress of Neurology; 1989 Oct 22-27; New Delhi, India: Excerpta Medica; 1989. p.278.

6. Tsai CP, Yuan CL, Yu HY, Chen C, Guo YC, Shan D-E. Multiple sclerosis in Taiwan. J Chin Med Assoc. 2004;67(10):500-5.

7. Arsep Fondation Sclérose en plaques [En ligne]. Paris (FR) ; 2016. Définition et chiffres [cité le 11/06/18]; [environ 5 écrans]. Disponible : https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition-et-chiffres.html

8. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. Acta Neurol Scand. 1975;51(2):110-36.

9. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. Neurol Sci. 2001;22(2):117-39.

10. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. J Neurol Neurosur Ps. 2011;82(10):1132-41.

11. Lhermitte F, Alperovitch A, Lyon-Caen O. Enquête sur la sclérose en plaques lancée par la télévision française. Rev Neurol. 1988;14(3):135-6.

12. Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. J Neurol Neurosur Ps. 2007;8(7):707-9.

13. Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J. Geographic variations of multiple sclerosis in France. Brain. 2010;133(7):1889-99.

14. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. Rev Neurol. 2016;172(1):3-13.

15. Leray E, Vukusic S, Debouverie M, Clanet M, Brochet B, de Sèze J, Zéphir H, Defer G, Lebrun-Frenay C, Moreau T, Clavelou P, Pelletier J, Berger E, Cabre P, Camdessanché J, Kalson-Ray S, Confavreux C, Edan G. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study Plos One [En ligne]. 2015 [cité le 11/06/2018];10(7): [environ 12 p.]. Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26148099

16. Kalson-Ray S, Edan G, Leray E; SURVIMUS Study Group. An excessive risk of suicide may no longer be a reality for multiple sclerosis patients. Mult Scler. 2017;23(6):864-71.

17. Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. Brain. 2004;127(4):844-50.

18. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. Neurology. 2013;81(2):184-92.

19. Taylor BV. The major cause of multiple sclerosis is environmental: genetics has a minor role. Mult Scler. 2011;17(10):1171-3.

20. Lindberg RLP, Nägelin Y, Kuhle J. Génétique et examens moléculaires dans la SEP. Forum Med Suisse. 2010;10(26):458-60.

21. Schmidt, H, Williamson, D, Ashley-Koch A. HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: A HuGE review. Am J Epidemiol. 2007;165(10):1097-109.

22. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, Patsopoulos NA. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature. 2011;476(7359):214-9.

23. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. Ann Neurol. 2007;61(4):288-99.

24. Handel, AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. Plos One [En ligne]. 2010 [cité le 11/06/2018];5(9):[environ 5 p.]. Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824132

25. Hassani A, Corboy JR, Al-Salam S, Khan G. Epstein-Barr virus is present in the brain of most cases of multiple sclerosis and may engage more than just B cells. Plos One [En ligne]. 2018 [cité le 11/06/2018];13(2):[environ 18 p.]. Disponible : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796799

26. Disanto G, Pakpoor J, Morahan JM, Hall C, Meier UC, Giovannoni G. Epstein-Barr virus, latitude and multiple sclerosis. Mult Scler. 2013;19(3):362-5.

27. Fernández-Menéndez S, Fernández-Morán M, Fernández-Vega I, Pérez-Álvarez A, Villafani-Echazú J. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. From evidence to therapeutic strategies. J Neurol Sci. 2016;361(12):213-9.

28. Stratton CW, Wheldon DB. Multiple sclerosis: an infectious syndrome involving Chlamydophila pneumoniae. Trends Microbiol. 2006;14(11):474-9.

29. Mirza A, Mao-Draayer Y. The gut microbiome and microbial translocation in multiple sclerosis. Cl Immunol. 2017;183(7):213-24.

30. Ramagopalan SV, Lee JD, Yee IM, Guimond C, Traboulsee AL, Ebers GC. Association of smoking with risk of multiple sclerosis: a population-based study. J Neurol. 2013; 260(7):1778-81.

31. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R, Schautzer F, Gneiss C, Lutterotti A. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. Mult Scler. 2008;14(8):1026-30.

32. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. Mult Scler. 2012;18(9):1334-6.

33. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis ? Brain. 2010;133(7):1869-88.

34. Clinical trial.gov [En ligne]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. Efficacy of Cholecalciferol (Vitamin D3) for Delaying the Diagnosis of MS After a Clinically Isolated Syndrome (D-Lay-MS) [cité le 11/06/2018]. Disponible: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01817166

35. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Vitamin D and multiple sclerosis : An update. Mult Scler Relat Dis. 2017;14(2):35-45.

36. Zipp F, Weil JG, Einhäupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. Nat Med. 1999;5(9):964-5.

37. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, Walker AM.. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. N Engl J Med. 2001;344(5):327-32.

38. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen SJ, Beaber BE, Sy LS, Chao C, Hechter R, Tseng HF. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. JAMA Neurol. 2014;71(12):1506-13.

39. Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. Neurology. 2004;63(5):838-42.

40. Haute Autorité de Santé [En ligne]. Paris (FR) : Haute Autorité de Santé ; 2017. Cancer du col de l'utérus : une meilleure couverture vaccinale et un dépistage renforcé restent la priorité [cité le 11/06/2018]. Disponible : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2797450/fr/cancer-du-col-de-l-uterus-une-meilleure-couverture-vaccinale-et-un-depistage-renforce-restent-la-priorite

41. Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. Mult Scler. 2009;15(1):116-9.

42. Cen-neurologie.fr [En ligne]. Paris (FR) : Collège des enseignants en neurologie [cité le 11/06/2018]. Disponible : https://www.cen-neurologie.fr/

43. Arsep Fondation Sclérose en plaques [En ligne]. Paris (FR) ; 2016. Le système nerveux [cité le 11/06/18]; [environ 20 écrans]. Disponible : https://www.arsep.org/library/media/other/recherche/systeme_nerveux_central.pdf

44. Salou M, Elong Ngono A, Garcia A, Michel L, Laplaud D-A. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. Rev Med Interne. 2013;34(8):479-86.

45. Vermersch P. Immunologie de la sclérose en plaques : évolution des concepts. Rev Neurol. 2008;164(2):138-46.

46. Dimitri D. Sclérose en plaques : maladie inflammatoire ou dégénérative ? Neurologie.com. 2009;1(4):110-7.

47. Académie nationale de médecine [En ligne]. Paris (FR) : Académie de médecine; 2008. La sclérose en plaques : quelles possibilités de régénération ? [cité le 11/06/2018]; [environ 4 écrans]. Disponible : http://www.academie-medecine.fr/la-sclerose-en-plaques-quelles-possibilites-de-regeneration/

48. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH. Disability and T2 MRI lesions : a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. Brain. 2008;131(3):808-17.

49. Moreau T, Fromont A. La sclérose en plaques en 2014. Images en Ophtalmologie. 2014;8(1):10-6.

50. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology. 1996;46(4):907-11.

51. Depaz R, Aboab J, Gout O. Update on diagnosis and treatment of multiple sclerosis. Rev Med Interne. 2013;34(10):628-35.

52. Dutta R, Trapp BD. Anatomopathologie et définition de la sclérose en plaques. Rev Praticien. 2006;56(12):1293-98.

53. Magy L. La sclérose en plaques. Actualités pharmaceutiques hospitalières. 2009;5(19):14-9.

54. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ. Defining the clinical course of multiple sclerosis : the 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-86.

55. Cambier J, Masson M, Dehen H. Neurologie. 13ème ed. Elsevier Masson; 2012.

56. Diaz-Olavarrieta C, Cummings JL, Velazquez J, Garcia de la Cadena C. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1999;11(1):51-7.

57. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2008;7(12):1139-51.

58. Gallien P, Nicolas B, Guichet A. Le point sur la sclérose en plaques. Kinésithérapie Rev. 2012;12(125):17-22.

59. Roullet E. Evaluation clinique du suivi et de l'évolution. Rev Neurol. 2001;157(8):1121-3.

60. Arsep Fondation Sclérose en plaques [En ligne]. Paris (FR) ; 2016. Les échelles d'évaluation de la SEP [cité le 11/06/18]; [environ 8 écrans]. Disponible :

https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/echelles_evaluation_sept2010.pdf

61. Scherer C, Dubas F. Sclérose en plaques. Rev Praticien. 2009;59(8):695-701.

62. Info radiologie [En ligne]. Paris (FR) : info radiologie; 2015. [Image], Sclérose en plaques : définition et symptomatologie ; [cité le 10/07/2018] ; [environ 3 écrans]. Disponible : http://info-radiologie.ch/sclerose-en-plaque.php

63. Delaroche O, Evreux B, Bigot-Corbel E. Étude biochimique du liquide céphalo-rachidien dans le cadre de la sclérose en plaques. Immuno-Anal Biol Spe. 2003;18(2):86–9.

64. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, Van Den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001;50(1):121-7.

65. Audoin B, Casez O. Critères diagnostics de la sclérose en plaques. Neurologies. 2012; 15(144):18-26.

66. Myhr KM, Mellgren SI. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2009;189 Suppl 2:S73-80.

67. Lattanzi S, Cagnetti C, Danni M, Provinciali L, Silvestrini M. Oral and intravenous steroids for multiple sclerosis relapse : a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2017;264(8):1697-704.

68. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in

patients with multiple sclerosis (COPOUSEP) : a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2015;386(9997):974-8.

69. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis : current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. Mayo Clin Proc. 2014;89(2):225-40.

70. Taithe F. Traitement des formes rémittentes, traitements actuels et à venir. Neurologies. 2012;15(148):194-205.

71. Oh J, O'Connor PW. An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. Ther Clin Risk Manag. 2013;9(2):177-90.

72. Bayas A, Mäurer M. Teriflunomide for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: patient preference and adherence. Patient Prefer Adher. 2015;9(4):265-74.

73. Papadopoulou A, D'Souza M, Kappos L. Diméthylfumarate (BG-12). Forum Med Suisse. 2013;13(38) :761-762.

74. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Viglietta V, Dawson KT, CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012;367(12):1087-1097.

75. Michel L. Mécanismes immunologiques des traitements de fond de la sclérose en plaques. Pratique neurologique. 2016;7(2):159-65.

76. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis : subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. J Neurol. 2009;256(3):405-15.

77. ANSM [En ligne]. Paris (FR) : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2016. Natalizumab (Tysabri®) : mise à jour des mesures de réduction du risque de LEMP - Lettre aux professionnels de santé, [cité le 11/06/2018]. Disponible : https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Natalizumab-Tysabri-R-mise-a-jour-des-mesures-de-reduction-du-risque-de-LEMP-Lettre-aux-professionnels-de-sante

78. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA, CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012;380(9856):1819-28.

79. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G,Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura J, Belachew S, Chin P,Mairon N, Garren H, Kappos L, Clinical Investigators of the OPERA I and OPERA II. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. New Engl J Med. 2017;376(3):221-34.

80. Lévy-Chavagnat D. De nouveaux atouts contre la SEP ? Actualités pharmaceutiques. 2011;50(510):21-25.

81. Bensa C, Gout O. Les immunomodulateurs dans la sclérose en plaques. Neurologie.com. 2010;2(3):57-59.

82. Zéphir H, de Seze J, Sénéchal O. Traitement des formes progressives de sclérose en plaques par cyclophosphamide. Rev Neurol. 2002;158(1):65-69.

83. Dorothy Beckett. Biotin Sensing at the Molecular Level. J Nutr. 2009;139(1):167-170.

84. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, De Sèze J, Debouverie M, Gout O, Clavelou P, Defer G, Laplaud D, Moreau T, Labauge P, Brochet B, Sedel F, Pelletier J; MS-SPI study group. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis : A randomised, double-blind, placebo-controlled study. Mult Scler. 2016;22(13):1719-31.

85. ANSM [En ligne]. Paris (FR) : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2016. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations - QIZENDAY 100mg, gélule [cité le 11/06/2018]. Disponible : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/245c32bc8983ac216ed4587530001fbe.pdf

86. Haggiag S, Ruggieri S, Gasperini C. Efficacy and safety of laquinimod in multiple sclerosis : current status. Ther Adv Neurol Disord. 2013;6(6):343-52.

87. ANSM [En ligne]. Paris (FR) : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2016. Compte-rendu de la séance n°4 du 19 septembre 2013 [cité le 11/06/2018]. Disponible : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c0688ee61122162d6a740c679c750f05.pdf

88. Dunn J, Blight A. Dalfampridine: a brief review of its mechanism of action and efficacy as a treatment to improve walking in patients with multiple sclerosis. Curr Med Res Opin. 2011;27(7):1415-23.

89. World Health Organization [En ligne] Geneva (CH);1948. The First ten years of the World Health Organization [cité le 11/06/2018]. Disponible:http://www.who.int/iris/handle/10665/37089

90. Leplege A, Hunt S. The problem of quality of life in medicine. JAMA. 1997; 278(1):47–50.

91. Ministère des Solidarité et de la Santé [en ligne]. Paris (FR), 2007. Plan 2007 – 2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques [cité le 11/06/2018]. Disponible: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan2007_2011.pdf

92. Bacro F. La qualité de vie, approches psychologies. PUR;2014.

93. Erickson P, Patrick DL. Guidelines for selecting quality of life assessment : methodological and practical consideration. J Drug Ther Res. 1998;13(5):159-163

94. Kemoun G, Benaim C, Thevenon A. Une approche de la qualité de vie : l'évaluation individualisée. Annales de réadaptation et de médecine physique. 1996;39(3):171-177.

95. Wallander JL, Schmitt M, Koot HM. Quality of life measurement in children and adolescents : issues, instruments and applications. J Clin Psychol. 2001;4(57):571-85.

96. World Health Organization. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). Qual Life Res. 1993;2(2):153-9.

97. Revicki DA, Osoba D, Fairclough D, Barofsky I, Berzon R, Leidy NK, Rothman M. Recommendations on health-related quality of life research to support labeling and promotional claims in the United States. Qual Life Res. 2000;9(8):887-900.

98. Mercier M, Schraub S. Qualité de vie : quels outils de mesure ?. Journées de la Soiété Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire; 2005 Nov 3-5 ; Deauville, France.

99. Patrick DL, Erickson P. Health status and health policy. Quality of life in health care evaluation and resource allocation. New York: Oxford University Press. 1993;2(2):478-9.

100. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. JAMA Neurol. 1995;273(1):59-65.

101. Ferrans CE, Zerwic JJ, Wilbur JE, Larson JL. Conceptual model of health-related quality of life. J Nurs Scholarship. 2005; 37(4):336-42.

102. Coste J,Leplège A. Mesure de la santé perceptuelle et de la qualité de vie : méthodes et applications.Paris : Estem; 2002.

103. Brousse C, Boisaubert B. La qualité de vie et ses mesures. Rev Med Interne. 2007;28(7):458-62.

104. Clinical trial.gov [En ligne]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. Qaulity of life [cité le 11/06/2018]. Disponible: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01817166https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=quality+of+life&cntry=FR&state=&city=&dist=

105. Siméoni MC, Auquier P, Delaroziere JC, Beresniak A. Evaluation de la ualité de vie chez l'enfant et l'adolescent : qualité de vie et santé. La presse médicale. 1999 ;28(19) :1033-39.

106. Rudick RA, Miller DM. Health-related quality of life in multiple sclerosis: current evidence, measurement and effects of disease severity and treatment. CNS Drugs. 2008;22(10):827-39.

107. Mitchell AJ, Benito-León J, González J-MM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. Lancet Neurol. 2005;4(9):556-66.

108. Greenhalgh J, Long AF, Flynn R: The use of patient reported outcome measures in routine clinical practice: lackof impact or lack of theory? Soc Sci Med. 2005;60(4):833-43.

109. Nowinski CJ, Miller DM, Cella D. Evolution of Patient-Reported Outcomes and Their Role in Multiple Sclerosis Clinical Trials. Neurotherapeutics. 2017;14(4):934-44.

110. Deloire MS, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, Barroso B, Ouallet JC, Pachai C, Galliaud E, Petry KG, Dousset V, Fabrigoule C, Brochet B. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosur Ps. 2005;76(4):519-26.

111. Clavelou P, Auclair C, Taithe F, Gerbaud L. La qualité de vie des patients souffrant de sclérose en plaques. Revue Neurologique. 2009;165 Suppl 4:S123-8.

112. Janssens A, Van Doorn PA, de Boer JB, van der Meché FGA, Passchier J, Hintzen RQ. Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. Acta Neurol Scand. 2003;108(6):389-95.

113. Vernay D, Gerbaud L, Biolay S, Coste J, Debourse J, Aufauvre D, Beneton C, Colamarino R, Glanddier PY,Dordain G, Clavelou P. Quality of life and multiple sclerosis: validation of the french version of the selfquestionnaire (SEP-59). Rev Neurol. 2000;156(3):247-63.

114. Clinical trial.gov [En ligne]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. "Multiple Sclerosis" AND "Quality of life" [cité le 16/08/2018]. Disponible: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=quaity+of+life&cond=Multiple+Sclerosis&recrs=a&age_v=&gndr=&type=&rslt=&Search=Apply

115. Gruenewald DA, Higginson IJ, Vivat B, Edmonds P, Burman RE. Quality of life measures for the palliative care of people severely affected by multiple sclerosis : a systematic review. Mult Scler. 2004;10(6):690-725.

116. Baumstarck K, Boyer L, Boucekine M, Michel P, Pelletier J, Auquier P. Measuring the Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis in Clinical Practice: A Necessary Challenge. Mult Scler Int. 2013;8(20):1-8.

117. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI. Quality of life as a predictor for change in disability in MS. Neurology. 2000;55(1):51-4.

118. Visschedijk MA, Uitdehaag BM, Klein M, Van Der Ploeg E, Collette EH, Vleugels L, Pfennings LE, Hoogervorst EL, Van Der Ploeg HM, Polman CH. Value of health-related quality of life to predict disability course in multiple sclerosis. Neurology. 2004; 63(11):2046-50.

119. Baumstarck K, Pelletier J, Butzkueven H, Fernández O, Flachenecker P, Idiman E, Stecchi S, Boucekine M, Auquier P, MusiQoL study group. Health-related quality of life as an independent predictor of long-term disability for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2013; 20(6):907-14.

120. Fernandez O, Baumstarck-Barrau K, Simeoni MC, Auquier P. Patient characteristics and determinants of quality of life in an international population with multiple sclerosis: assessment using the MusiQoL and SF-36 questionnaires. Mult Scler. 2011;17(10)1238-49.

121. Reboul-Marty J, Launois R. Les Indicateurs de Qualité de Vie : processus de Mesure et Validation. Cardioscopies. 1995.12(33):635-37.

122. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiplesclerosis. Qual Life Res. 1995;4(3):187-206.

123. Nicholl L, Hobart JC, Cramp AF, Lowe-Strong AS. Measuring quality of life in multiple sclerosis: not as simple as it sounds. Mult Scler. 2005;11(6):708-712.

124. Baumstarck-Barrau K, Pelletier J, Simeoni MC, Auquier P. French validation of the MultIple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire. Rev Neurol. 2011;167(6-7):511-21.

125. Fernandez O, Fernandez V, Baumstarck-Barrau K, . Muñoz L, Gonzalez Alvarez Mdel M, Arrabal JC, León A, Alonso A, López-Madrona JC, Bustamante R, Luque G, Guerrero M, di Cantogno EV, Auquier P; MusiQoL study group of Spain. Validation of the spanish version of the Multiple Sclerosis International Quality of Life (Musiqol) questionnaire. BMC Neurol. 2011;11(2):127.

126. Flachenecker P, Vogel U, Simeoni MC, Auquier P, Rieckmann P. MusiQol: international questionnaire investigating quality of life in multiple sclerosis: Validation results for the German subpopulation in an international comparison.]. Nervenarzt. 2011;82(10):1281-9.

ANNEXES

Annexe 1

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Tableau 1.

FS pyramidal	Tester la force musculaire (épreuves de Barré, Mingazini…), marche, force contre résistance des principaux segments de membres. Rechercher des signes pyramidaux (ROTS, RCP, Hofman/Trömner, RCA, spasticité)
0	Pas de déficit, pas de signe pyramidal
1	Signe à l'examen (par exemple, irritation pyramidale), déficit minime (testing 4 sur un segment de membre sans gêne fonctionnelle) mais sans aucune incapacité motrice (le patient ne se rend pas compte du trouble)
2	Déficit minime d'un membre dont le patient est conscient (testing 4, ébauche de signe de Barré ou testing 3 sur un groupe musculaire) ou fatigabilité (par exemple, à l'effort soutenu)
3	Monoparésie sévère (testing < 3 sur un groupe musculaire) ; ou paraparésie ou hémiparésie modérée (testing 3)
4	Paraparésie ou hémiparésie sévère (< 3); ou tritétraparésie modérée (testing 3), ou monoplégie
5	Paraplégie (testing 0 ou 1 tous les muscles des membres inférieurs), hémiplégie ou tri- ou tétraparésie sévère (testing < 3).
6	Tétraplégie (testing = 0 ou 1 tous les muscles des membres)
FS cervelet	Examen marche, station debout (statique), Romberg yeux ouverts, cinétique des 4 membres
0	Aucun signe cérébelleux
1	Signes cérébelleux sans gêne fonctionnelle (le patient ne se rend pas compte du trouble)
2	Ataxie statique à la marche en ligne seulement et/ou incoordination des membres supérieurs minime(s) évident à l'examen mais interférant peu avec la fonction, et/ou ataxie discrète du tronc (balancement) les yeux fermés
3	Ataxie modérée du tronc (balancement les yeux ouverts) et/ou marche habituelle modérément ataxique (pouvant imposer l'assistance d'une aide ou d'une personne) et/ou incoordination des membres supérieurs ou tremblement modérés évidents à l'examen et qui interfèrent avec la fonction.
4	Ataxie sévère à la marche, ataxie sévère du tronc (ne peut rester assis sans assistance) et/ou ataxie sévère cinétique d'au moins 3 membres rendant tous les gestes très difficiles
5	Mouvements coordonnés impossibles du fait du syndrome cérébelleux
FS tronc cérébral	Examen des paires crâniennes
0	Aucune atteinte des paires crâniennes
1	Anomalies à l'examen clinique sans gêne fonctionnelle (nystagmus minime, discret trouble OM à l'examen sans diplopie ni vue trouble, signes isolés du V ou du VII, etc.).
2 à 5	Anomalies avec gêne fonctionnelle : coter la plus sévère (ne pas additionner)
Nystagmus (N)	
N1	N minime, discret nystagmus dans le regard latéral
N 2	N modéré, non épuisable dans le regard latéral ou vertical ; pas dans la position de repos. Le patient peut en être conscient ou non
N3	N sévère dans position primaire ou dans toutes les positions, interférant avec la vision, nystagmus d'une OIA complète sur l'œil en abduction, oscillopsie
N4	
Paralysie oculomotrice (POM)	
POM 2	Paralysie incomplète d'un mouvement (patient ne s'en rend pas compte) ou symptômes (diplopie, vue trouble) avec anomalies à peine détectable à l'examen.
POM 3	POM sévère : paralysie complète d'un mouvement d'un œil ou : paralysie incomplète d'un mouvement mais le patient en est conscient
POM 4	Paralysie complète des mouvements (> 1 direction)
Atteinte du V	
V 2	Minime hypoesthésie du V
V 3	Hypoesthésie au pique touche dans 1 à 3 branches du V ou névralgie du V (une crise depuis moins de 24 h)
V 4	Perte de la discrimination pique/touche dans le territoire d'au moins une branche ou toute autre atteinte plus sévère de la sensibilité que 3

Atteinte du VII	
VII 2	Parésie faciale discrète (le patient s'en rend compte)
VII 3	Impossibilité de fermer l'œil ou la bouche
VII 4	Plégie faciale uni- ou bilatérale
Dysarthrie bulbaire	
Dysarthrie 2	Minime (patient s'en rend compte)
Dysarthrie 3	Modérée (ne rends pas incompréhensible)
Dysarthrie 4	Incompréhensible
Dysarthrie 5	Ne peut parler
Troubles de la déglutition	
Déglutition 2	Troubles minimes (avec liquides)
Déglutition 3	Troubles modérées (difficultés avec liquides et solides)
Déglutition 4	Difficultés constantes pour avaler (nécessite régime épaissi)
Déglutition 5	Ne peut avaler
Audition	
Audition 2	Hypoacousie minime
Audition 3	Hypoacousie modérée (manque quelques mots chuchotés)
Audition 4	Hypoacousie sévère (n'entend quasiment pas le chuchotement)
FS vision	Mesure de l'acuité visuelle corrigée. Pour le calcul de la CFS (tableau 2), utiliser les FS corrigés
0	AV normale, pas de symptôme
1	Scotome, AV œil le pire < 10/10 et > 6/10
2	Œil le plus atteint > 3/10 et 7/10 ou large scotome
3	Œil le plus atteint entre 2/10 et 4/10 ou limitation important d'un CV sur cet œil. Autre œil > 3/10
4 FS CORRIGE 3	Œil le plus atteint entre 1/10 et 2/10 ou limitation très importante du CV ou entre 2/10 et 3/10 et autre œil 3/10 %.
5 FS CORRIGE 3	Œil le plus atteint < 1/10 (autre œil > 3/10) ou entre 1 et 2/10 et autre œil 3/10
6 FS CORRIGE 4	Œil le plus atteint < 1/10 et autre œil 3/10
FS sensibilité	Examen tact, nociception, pallesthésie, graphesthésie, kinesthésie
0	Normale
1	Le patient ne se rend pas compte du déficit Tact, douleur et kinesthésie normaux Hypoesthésie (minime) vibratoire (détecte > 10 s) et/ou graphestésique et ou température d'un ou deux membres
2	Hypoesthésie minime au tact/ douleur (mais pique/touche normal) ou minime au sens de position (1 ou 2 erreurs en distal), et/ou hypoesthésie vibratoire modérée (2-10 s) d'un ou deux membres Ou hypoesthésie minime vibratoire (> 10 s) et/ou graphesthésique et/ou température de 3 à 4 membres
3	Pique/touche perturbé ou nombreuses erreurs au sens de position (touche aussi régions proximales), ou vibration abolie ou presque sur un ou deux membres Ou hypoesthésie minime au tact/ douleur (mais pique/touche normal) et/ou hypoesthésie vibratoire modérée (2-10 s) et/ou au sens de position perturbé de 3 à 4 membres
4	Pique/touche impossible ou sensibilité proprioceptive (kinesthésie) abolie d'un ou deux membres Ou pique/touche perturbé ou nombreuses erreurs au sens de position (touche aussi régions proximales), ou vibration abolie ou presque de 3 ou 4 membres
5	Anesthésie ou presque à tous les modes d'un ou deux membres Ou pique/touche perturbé ou nombreuses erreurs au sens de position (touche aussi régions proximales), ou vibration abolie sur presque tout le corps (sauf tête)
6	Anesthésie totale (sauf extrémité céphalique)

FS sphincters	Interroger sur urgences, dysurie, infections. Pour le calcul de la CFS (tableau 2) utiliser les FS corrigés
0	Aucun trouble
1	Dysurie ou mictions impérieuses minimes (pas d'impact fonctionnel sur le mode de vie) ; ou constipation banale
2	Dysurie modérée, résidu modéré, infections répétées Et/ou urgences modérées, possibilités de rares fuites (< 1/semaine) Et/ou constipation importante (mais ne nécessite pas d'aides à l'exonération)
3	Fuites fréquentes > 1 /semaine ou autosondages ou constipation sévère nécessitant aide à l'évacuation
4 FS CORRIGE 3	Sondage à demeure (ou cathéter)
5 FS CORRIGE 4	Perte du contrôle sphinctérien urinaire (dont Bricker)° ou anal
6 FS CORRIGE 5	Perte du contrôle sphinctérien urinaire (dont Bricker)° et anal
FS mental	Ne concerne que les fonctions cognitives (pas la fatigue et la thymie)
0	Normal
1	Altération d'un test isolé des fonctions cognitives, pas détectable lors de l'entretien ou par l'entourage
2	Atteinte minime des fonctions cognitives (le patient et surtout l'entourage signalent des difficultés dans certaines tâches, en particulier double tâches). Si un bilan est réalisé : atteinte modérée d'au moins deux tests
3	Troubles cognitifs marqués avec retentissement sur vie quotidienne. Si un bilan est réalisé atteinte importante d'au moins une fonction
4	Troubles cognitifs importants détectables facilement dans l'entretien. Retentissement important dans la vie quotidienne. Si un bilan est réalisé atteinte importante de plusieurs fonctions
5	Démence

Tableau 2.

CFS	Scores des FSS
0	Examen normal. Tous les FS = 0
1	1 FS = 1 ; les autres = 0
1,5	> 1 FS = 1 ; les autres = 0 (aucun supérieur)
2	1 FS = 2 ; les autres = 0 ou 1
2,5	2 FS = 2 ; les autres = 0 ou 1
3	1 FS = 3 ; les autres = 0 ou 1
3	3 à 4 FS = 2 ; les autres = 0 ou 1
3,5	1 FS = 3 et 1 ou 2 FS = 2, les autres FS = 0 ou 1
3,5	2 FS = 3 ; les autres FS = 0 ou 1
3,5	5 FS = 2 ; les autres FS = 0 ou 1
4*	1 FS = 4 ; les autres FS = 0 ou 1
4*	1 FS = 3 ; > 2 FS = 2
4*	2 FS = 3 ; > 1 FS = 2
4*	> 2 FS = 3, mais tous < 4
4,5*	1 FS 4, 1 FS > 1
5,0*	1 FS = 5 ou > 1 FS = 4 quels que soient les autres

* pour les CFS = 4 à 5 tenir compte du PM (tableau 1) : le plus atteint prime.

Tous les FS contribuent au score. Pour les FS sphincters et Vision utiliser les scores convertis pour les niveaux supérieurs : FSV 4 ou 5 = 3, FSV6 = 4 ; FS Sph = 3FS Sph 5 = 4 ; FS Sph 6 = 5.

Tableau 3.

Autonomie : PM* (patients marchant)	Aide nécessaire pour marcher	EDSS
Illimité ou >> 500 m (> 650 m)	Sans	= CFS*
> 500 m mais limité (< 650 m) et CFS* 4,0	Sans	4,0
> 500 m (< 650 m) et CFS 4,0	Sans	= CFS
300 m mais < 500 m et CFS* < 5,0	Sans	4,5
300 m mais CFS* = 5,0	Sans	5,0
200 m et < 300 m	Sans	5,0
100 m et < 200 m	Sans aide ni repos	5,5
< 80-100 m	Sans aide ni repos	Retester avec aide
>> 100 m (> 200 m)	Avec aide ou accompagné	5,5 (canne de sécurité).
100 m environ (80-200)	Avec une aide indispensable	6,0
< 80 m	Une aide, sans repos	6,5 (si 120 m avec deux aides
>> 100 m (> 120 m)	Avec deux aides	6,0
> 10 m et < 120 m (habituellement vers 20 m)	Deux aides indispensables, sans repos	6,5
< 10 m ; essentiellement au fauteuil roulant. Fait ses transferts seuls	Quelle que soit l'aide	7,0
Maximum quelques pas ; a parfois besoin d'aide pour les transferts et pour propulser le fauteuil	Quelle que soit l'aide	7,5
Autonomie (patients ne marchant plus)		**CFS**
Ne marche plus, en dehors du lit la majeure partie de la journée. Fauteuil poussé par un tiers mais il persiste une certaine motricité des membres supérieurs		8,0
Au lit la plupart du temps mais il persiste une certaine motricité des membres supérieurs et une autonomie pour quelques soins personnels		8,5
Grabataire, perte totale d'autonomie. Mange et parle		9,0
Grabataire, perte totale d'autonomie. Ne peut parler et manger sans assistance		9,5
* pour les EDSS 4 à 5 tenir compte à la fois du PM et des CFS* : le plus atteint prime.		

* CFS : combinaison des FS (tableau 2) ; PM : périmètre de marche.

ANNEXE : COTATION STANDARDISÉE DE L'EDSS (NEUROSCORE)

La cotation doit suivre les étapes suivantes.

1) Évaluer périmètre de marche (PM) et l'autonomie

Une mesure réelle est recommandée sur 500 m si possible. Des bornes ont été définies arbitrairement dans l'EDSS mais Kurtzke précise que « Where criteria for the precise grade are not met, the nearest appropriate category is utilized ». De ce fait, marcher 510 ou 490 m n'est pas très différent. C'est pourquoi, à côté des limites indiquées par >>, est précisé jusqu'où l'on peut dépasser ces limites pour rester dans le « nearest » (>). Si le patient ne marche pas 100 m sans assistance, évaluer avec une aide si possible sur 100 m. S'il ne peut marcher avec une aide, évaluer avec deux aides ou avec l'aide d'un déambulateur. Si le patient est au fauteuil et marche moins de 10 m avec aide : évaluer la qualité des transferts.

2) Réaliser un examen neurologique

L'examen permet de mesurer les FS (tableau 1). Ils serviront à établir le score de combinaison des FS (CFS) (tableau 2), nécessaire pour établir le score EDSS pour les patients ambulatoires.

L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; **33**: 1444-1452

Score	*Critères*
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (canne, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).

©2009 EDMUS Coordinating Center – www.edmus.org

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

©2009 EDMUS Coordinating Center – www.edmus.org

Annexe 2

Échelle d’anxiété STAI

Nom Prénom (3 premières lettres) ___ ___ ___/___ ___ ___

DATE :

Année de naissance :

Service de Neurologie - CEMEREM – Pr Jean Pelletier – Hôpital de la Timone, APHM, Marseille

Questionnaire STAI

Lisez chaque phrase attentivement et marquez d'une croix la case qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **à l'instant, en ce moment.**

	En ce moment,	**Pas du tout**	**Un peu**	**Moyennement**	**Beaucoup**
1	Je me sens calme	☐	☐	O	O
2	Je me sens en sécurité, en sûreté	O	O	O	O
3	Je suis tendu(e), crispé(e)	O	O	O	O
4	Je me sens surmené(e)	O	O	O	O
5	Je me sens tranquille	O	O	O	O
6	Je me sens bouleversé(e), ému(e)	O	O	O	O
7	L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment	O	O	O	O
8	Je me sens content(e)	O	O	O	O
9	Je me sens effrayé(e)	O	O	O	O
10	Je me sens à mon aise	O	O	O	O
11	Je sens que j'ai confiance en moi	O	O	O	O
12	Je me sens nerveux(se), irritable	O	O	O	O
13	Je me sens effrayé(e), j'ai peur	O	O	O	O
14	Je me sens indécis(e)	O	O	O	O
15	Je suis décontracté(e), détendu(e)	O	O	O	O
16	Je me sens satisfait(e)	O	O	O	O
17	Je suis inquiet(e), soucieux(se)	O	O	O	O
18	Je me sens dérouté(e), les idées embrouillées…	O	O	O	O
19	Je me sens solide, posé(e)	O	O	O	O
20	Je me sens de bonne humeur	O	O	O	O

Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase attentivement et marquez d'une croix la case qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **généralement.** Ce n'est pas un test, il n'y a ni bonnes ni mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps pour chaque phrase.

	Habituellement,	**Presque jamais**	**Parfois**	**Souvent**	**Presque toujours**
1	Je me sens de bonne humeur	☐	☐	O	O
2	Je me sens nerveux(se) et agité(e)	O	O	O	O
3	Je me sens content(e) de moi	O	O	O	O
4	Je voudrais être aussi heureux(se) que les autres semblent l'être	O	O	O	O
5	J'ai un sentiment d'échec	O	O	O	O
6	Je me sens reposé(e)	O	O	O	O
7	Je suis d'un grand calme	O	O	O	O
8	J'ai l'impression que les difficultés s'accumulent eu point que je ne peux plus les surmonter	O	O	O	O
9	Je m'inquiète à propos de choses sans importance	O	O	O	O
10	Je suis heureux(se)	O	O	O	O
11	J'ai des pensées qui me perturbent	O	O	O	O
12	Je manque de confiance en moi	O	O	O	O
13	Je me sens en sécurité, sûreté	O	O	O	O
14	Je prends facilement des décisions	O	O	O	O
15	Je me sens incompétent(e), pas à la hauteur	O	O	O	O
16	Je suis satisfait(e)	O	O	O	O
17	Des idées sans importance passent dans ma tête et me tracassent	O	O	O	O
18	Je prends les déceptions tellement à cœur que je les oublie difficilement	O	O	O	O
19	Je suis une personne posée, solide, stable	O	O	O	O
20	Je deviens tendu(e) quand je réfléchis à mes soucis	O	O	O	O

Annexe 3

Échelle de fatigue MFIS

DATE :

NOM/PRENOM (3 premières lettres) : ___ / ___

Service de Neurologie - CEMEREM – Pr Jean Pelletier – Hôpital de la Timone, APHM, Marseille

Questionnaire MFIS

La fatigue est un sentiment d'épuisement physique et de manque d'énergie que de nombreuses personnes connaissent à un moment donné. Chez les personnes non malades et malades, la fatigue peut survenir fréquemment et avoir un impact plus important qu'habituellement. Lisez chaque situation avec attention et entourez le chiffre qui décrit le mieux combien votre fatigue vous a affecté au cours des 4 dernières semaines. Si vous avez des difficultés à remplir vous-même ce questionnaire, indiquez à la personne qui vous a remis le questionnaire le numéro de vos réponses. Il est important que vous répondiez à toutes les questions. Si vous hésitez entre 2 réponses, choisissez celle qui vous est la plus proche.

(entourez un chiffre pour chacune des situations)

A cause de ma fatigue, au cours des 4 dernières semaines	**Jamais**	**Rare-ment**	**Parfois**	**Souvent**	**Presque toujours**
1. J'ai été moins alerte, vif(ve)	0	1	2	3	4
2. J'ai eu des difficultés à être attentif pendant un long moment	0	1	2	3	4
3. J'ai été incapable d'avoir les idées claires	0	1	2	3	4
4. J'ai été maladroit et mal coordonné dans mes mouvements	0	1	2	3	4
5. J'ai eu tendance à tout oublier	0	1	2	3	4
6. J'ai du ralentir mes activités physiques	0	1	2	3	4
7. J'ai été moins motivé par les activités nécessitant un effort physique	0	1	2	3	4
8. J'ai été moins motivé par les activités sociales : sortir, voir des amis…	0	1	2	3	4
9. J'ai été limité dans ma capacité à faire des choses à l'extérieur de chez moi	0	1	2	3	4
10. J'ai eu du mal à maintenir des efforts physiques durant un long moment	0	1	2	3	4
11. J'ai eu des difficultés à prendre des décisions	0	1	2	3	4
12. J'ai été moins motivé pour réaliser des activités nécessitant de la réflexion	0	1	2	3	4
13. J'ai eu le sentiment que mes muscles étaient faibles	0	1	2	3	4
14. J'ai été physiquement mal à l'aise	0	1	2	3	4
15. J'ai eu des difficultés à terminer des taches qui demandaient de la réflexion	0	1	2	3	4
16. J'ai eu des difficultés à organiser mes idées pour faire mes activités à la maison ou au travail	0	1	2	3	4
17. J'ai eu des difficultés à achever des taches qui demandaient un effort physique	0	1	2	3	4

(entourez un chiffre pour chacune des situations)

A cause de ma fatigue, au cours des 4 dernières semaines	**Jamais**	**Rare-ment**	**Parfois**	**Souvent**	**Presque toujours**
18. J'ai eu l'impression d'être plus lent(e) pour réfléchir	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
19. Mes pensées ont été ralenties	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
20. J'ai réduit mes activités physiques	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
21. J'ai eu besoin de me reposer plus souvent ou sur de plus longues périodes	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**

Annexe 4

Échelle de dépression De Beck

Nom Prénom (3 premières lettres) _ _ _ /_ _ _

DATE :

Année de naissance :

Service de Neurologie - CEMEREM – Pr Jean Pelletier – Hôpital de la Timone, APHM, Marseille

Questionnaire de Beck

Pour chaque série (une série correspond à une lettre : A, B, C...), lisez les quatre propositions, puis choisissez celle qui décrit le mieux votre état **actuel**. Entourez le numéro qui correspond à la proposition choisie. Si, dans une série, plusieurs propositions vous paraissent convenir, entourez les numéros correspondants.

		(entourez)
	En ce moment	
A	Je ne me sens pas triste	0
	Je me sens cafardeux ou triste	1
	Je me sens tout le temps cafardeux, ou triste, et je n'arrive pas à m'en sortir	2
	Je suis si triste, et si malheureux que je ne peux pas le supporter	3
B	Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir	0
	J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir	1
	Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer	2
	Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer	3
C	Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie	0
	J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens	1
	Quand je regarde ma vie , tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs	2
	J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants...)	3
D	Je ne me sens pas particulièrement insatisfait	0
	Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances	1
	Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit	2
	Je suis mécontent de tout	3
E	Je ne me sens pas coupable	0
	Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps	1
	Je me sens coupable	2
	Je me juge très mauvais, et j'ai l'impression que je ne vaux rien	3
F	Je ne suis pas déçu par moi-même	0
	Je suis déçu par moi-même	1
	Je me dégoutte moi-même	2
	Je me hais	3
G	Je ne pense pas à me faire du mal	0
	Je pense que la mort me libérerait	1
	J'ai des plans précis pour me suicider	2
	Si je le pouvais, je me tuerais	3
H	Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens	0
	Maintenant, je m'intéresse moins aux gens qu'autrefois	1
	J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens, et j'ai peu de sentiments pour eux	2
	J'ai perdu tout intérêt pour les autres gens, et ils m'indiffèrent totalement	3
I	Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume	0
	J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision	1
	j'ai de grandes difficultés à prendre des décisions	2
	Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision	3

		(entourez)
	En ce moment	
J	Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant	0
	J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux	1
	J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique, qui me fait paraître disgracieux	2
	J'ai l'impression d'être laid, et repoussant	3
K	Je travaille aussi facilement qu'auparavant	0
	Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose	1
	Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit	2
	Je suis incapable de faire le moindre travail	3
L	Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude	0
	Je suis fatigué plus facilement que d'habitude	1
	Faire quoi que ce soit me fatigue	2
	Je suis incapable de faire le moindre travail	3
M	Mon appétit est toujours aussi bon	0
	Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude	1
	Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant	2
	Je n'ai plus du tout d'appétit	3

Merci pour votre participation

Annexe 5

Questionnaire spécifique MusiQol

DATE :

NOM/PRENOM (3 premières lettres) : _ _ _ / _ _ _

Service de Neurologie - CEMEREM – Pr Jean Pelletier – Hôpital de la Timone, APHM, Marseille

Questionnaire MusiQol

Ce questionnaire permettra de mieux connaître les répercussions de vos problèmes de santé ou de vos symptômes sur les différents aspects de votre vie quotidienne. Ce questionnaire est confidentiel. Pour chaque question, répondez en cochant la case qui correspond le plus à ce que vous avez ressenti au cours des 4 dernières semaines. Certaines des questions posées peuvent toucher à votre vie privée. Elles sont nécessaires pour évaluer tous les aspects de votre santé. Cependant, si une question ne vous concerne pas, ou si vous ne souhaitez pas répondre à une question, passez à la suivante.

A cause de vos problèmes de santé ou de vos symptômes, au cours des 4 dernières semaines, avez-vous…

Pour chaque question, cochez la case qui vous correspond le plus		jamais pas du tout	rarement un peu	parfois moyennement	souvent beaucoup	toujours énormément
1	été gêné(e) pour marcher ou vous déplacer à l'extérieur ?	①	②	③	④	⑤
2	été gêné(e) dans vos activités de loisirs à l'extérieur de chez vous : aller au cinéma, au restaurant, faire du shopping … ?	①	②	③	④	⑤
3	eu des difficultés pour marcher ou vous déplacer dans votre habitation ?	①	②	③	④	⑤
4	été gêné(e) par des problèmes d'équilibre ?	①	②	③	④	⑤
5	été gêné(e) dans vos activités de loisirs chez vous : bricolage, jardinage … ?	①	②	③	④	⑤
6	été gêné(e) dans votre activité professionnelle : arrêt d'activité, limitation, insertion professionnelle… ?	①	②	③	④	⑤
7	été facilement fatigué(e) ?	①	②	③	④	⑤
8	manqué d'énergie ?	①	②	③	④	⑤
9	été angoissé(e) ?	①	②	③	④	⑤
10	été déprimé(e), eu le cafard ?	①	②	③	④	⑤
11	été au bord des larmes, eu envie de pleurer ?	①	②	③	④	⑤
12	été nerveux(se), énervé(e) par certaines choses ou situations ?	①	②	③	④	⑤
13	été gêné(e) par des pertes de mémoire ?	①	②	③	④	⑤
14	eu des difficultés à vous concentrer : lire, regarder un film, suivre une discussion… ?	①	②	③	④	⑤
15	été gêné(e) pour voir : mauvaise vision, impression désagréable ?	①	②	③	④	⑤
16	été gêné(e) par des sensations désagréables : chaud, froid... ?	①	②	③	④	⑤
17	pu parler avec vos amis ?	①	②	③	④	⑤
18	été compris(e) par vos amis ?	①	②	③	④	⑤
19	été encouragé(e) par vos amis ?	①	②	③	④	⑤
20	pu parler avec votre conjoint, votre famille ?	①	②	③	④	⑤
21	été compris(e) par votre conjoint, votre famille ?	①	②	③	④	⑤
22	été encouragé(e) par votre conjoint, votre famille ?	①	②	③	④	⑤

A cause de vos problèmes de santé ou de vos symptômes, au cours des 4 dernières semaines, avez-vous…

Pour chaque question, cochez la case qui vous correspond le plus	jamais pas du tout	rarement un peu	parfois moyennement	souvent beaucoup	toujours énormément
23 été satisfait(e) de votre vie sentimentale ?	①	②	③	④	⑤
24 été satisfait(e) de votre vie sexuelle ?	①	②	③	④	⑤
25 éprouvé un sentiment d'injustice ?	①	②	③	④	⑤
26 éprouvé un sentiment de regret ?	①	②	③	④	⑤
27 été gêné(e) par le regard des autres ?	①	②	③	④	⑤
28 été gêné(e) de vous montrer en public ?	①	②	③	④	⑤
29 été satisfait(e) de l'information sur votre maladie, votre traitement donnée par les médecins, infirmières, psychologues… s'occupent de votre maladie?	①	②	③	④	⑤
30 été compris(e) par les médecins, infirmières, psychologues… s'occupant de votre maladie ?	①	②	③	④	⑤
31 été satisfait(e) par vos traitements médicamenteux ?	①	②	③	④	⑤

SERMENT DE GALIEN

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

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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