



HAL
open science

Les données de vie réelle, nouvel outil pour l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de sclérose en plaques

Marie Lotz

► **To cite this version:**

Marie Lotz. Les données de vie réelle, nouvel outil pour l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de sclérose en plaques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02892033

HAL Id: dumas-02892033

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02892033>

Submitted on 7 May 2021

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.

N° d'ordre :

ANNÉE 2019



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Marie LOTZ

**Les données de vie
réelle, nouvel outil
pour l'amélioration de
la qualité de vie des
patients atteints de
sclérose en plaques**

**Thèse soutenue à Rennes
le 11 mars 2019**

devant le jury composé de :

Vincent LAGENTE

Docteur en Pharmacie, Professeur, HDR –
Université de Rennes 1 / Président

Arnaud BRUYERE

Docteur en Pharmacie, Maître de conférences –
Université de Rennes 1 / Directeur de thèse

Pascale BOISSEAU

Docteur en Médecine – Roche / Examineur

N° d'ordre :

ANNÉE 2019



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Marie LOTZ

**Les données de vie
réelle, nouvel outil
pour l'amélioration de
la qualité de vie des
patients atteints de
sclérose en plaques**

**Thèse soutenue à Rennes
le 11 mars 2019**

devant le jury composé de :

Vincent LAGENTE

Docteur en Pharmacie, Professeur, HDR –
Université de Rennes 1 / Président

Arnaud BRUYERE

Docteur en Pharmacie, Maître de conférences –
Université de Rennes 1 / Directeur de thèse

Pascale BOISSEAU

Docteur en Médecine – Roche / Examineur

Liste des enseignants**ANNEE 2018-2019****Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques****PROFESSEURS**

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BOUSTIE Joël	X	HDR	
2	DONNIO Pierre Yves	X	HDR	X
3	FAILLI Ahmad		HDR	
4	FARDEL Olivier	X	HDR	X
5	FELDEN Brice	X	HDR	
6	GAMBAROTA Giulio		HDR	
7	GOUGEON Anne	X	HDR	
8	LAGENTE Vincent	X	HDR	
9	LE CORRE Pascal	X	HDR	X
10	LORANT (BOICHOT) Elisabeth		HDR	
11	MOREL Isabelle	X	HDR	X
12	SERGENT Odile	X	HDR	
13	SPARFEL-BERLIVET Lydie	X	HDR	
14	TOMASI Sophie	X	HDR	
15	URIAC Philippe	X	HDR	
16	VAN DE WEGHE Pierre		HDR	
17	VERNHET Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BUREAU Loïc	X		
2	DAVOUST Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CILLARD Jesiane	X	HDR	
2	GUILLOUZO André		HDR	

MAITRES DE CONFERENCES

		Pharmaciens	HDR	Hospitalo-U
1	ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence		
2	ANINAT	Caroline	X	HDR
3	AUGAGNEUR	Yoann		
4	BEGRICHE	Karima		
5	BOUSARGHIN	Latifa		HDR
6	BRANDHONNEUR	Nolwenn		
7	BRUYERE	Arnaud	X	
8	BUNETEL	Laurence	X	
9	CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X	
10	COLLIN	Xavier	X	
11	CORBEL	Jean-Charles	X	HDR
12	DELALANDE	Olivier		
13	DELMAIL	David		HDR
14	DION	Sarah	X	
15	DOLLO	Gilles	X	HDR X
16	GICQUEL	Thomas	X	X
17	GILOT	David		HDR
18	GOUAULT	Nicolas		HDR
19	HITTI	Eric		
20	JEAN	Mickaël	X	
21	JOANNES	Audrey		
22	LEUREUR	Valérie		HDR
23	LE FERREC	Eric	X	
24	LE GALL-DAVID	Sandrine		
25	LE PABIC	Hélène		
26	LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice		
27	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	
28	MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR
29	NOURY	Fanny		
30	PINEL-MARIE	Marie-Laure		
31	PODECHARD	Normand		
32	POTIN	Sophie	X	X
33	RENAULT	Jacques	X	HDR
34	ROUILLON	Astrid		

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

		Pharmaciens	HDR	Hospitalo-U
1	BACLE	Astrid	X	X
2	BOUVRY	Christelle	X	X

ATER

		Pharmaciens	HDR	Hospitalo-U
1	CHEDIK	Lisa	X	

LRU

		Pharmaciens	HDR	Hospitalo-U
1	AFONSO	Damien		
2	VICTONI	Tatiana	X	

Remerciements

A mon président de jury, Monsieur Vincent LAGENTE, merci d'avoir accepté de présider cette thèse et de juger ce travail.

A mon directeur de thèse, Monsieur Arnaud BRUYERE, merci pour votre encadrement et votre disponibilité tout au long de la rédaction.

A Madame Pascale BOISSEAUX, membre du jury, merci pour ton suivi régulier et tes conseils avisés. Merci pour tout le temps que tu as passé à lire et relire cette thèse, soulever des points d'amélioration et des nouvelles pistes de recherches. Je suis ravie que tu aies accepté de m'épauler dans ce travail.

Merci à toutes les personnes que j'ai interrogées, en particulier David PAU, Valérie MACHURON et Éric SALAT, pour l'aide apportée à ce travail. Un immense merci à Armand THOINET pour son témoignage touchant qui m'a, je l'espère, permis de mettre en lumière le point de vue des patients sur leur maladie mais surtout sur les pistes d'amélioration de la qualité de vie.

Merci également à Cyril ALFERO et Dan BEZIZ pour leurs relectures et leurs derniers commentaires.

Merci à toute l'équipe neurosciences de Roche dans laquelle j'ai la chance d'évoluer.

Merci tout particulièrement l'équipe des affaires médicales neurosciences, Paul-Henri, Pascale, Franck, Naofel, Anna, Alexandre, Julien, Vincent, Quentin, Marie-Pierre, Jonathan, Camille et Frédérique. Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre soutien à toute épreuve.

Merci à ma famille pour leur soutien de tous les jours. A ma maman et mon papa pour avoir toujours cru en moi, m'avoir poussée, encouragée et soutenue depuis mes débuts. A mon frère pour tous les bons moments passés ensemble.

Merci à mes amis qui m'accompagnent depuis des années. Merci pour tous ces bons moments, ces soirées, ces voyages, ces révisions, ces fous rires...

A mes amies d'enfance Tifenn, Bénédicte et Solène pour tous ces moments épiques depuis l'époque basketball jusqu'à maintenant.

Aux Belles Plantes, aux RMMC, Marine, Céline et Roxane, à Nikos fritos, à Manon, à James, à la Team Monaco, Marion, Cédric et Martin, avec qui j'ai passé de très belles années à l'université.

A mes amis de l'ESCP Europe, la cooloc londonienne, le Groupfondor, les Vietnuggets et les Pékin express.

A Max et sa sœur pour leur amitié qui dure depuis le lycée.

A mes amis rencontrés chez Roche.

Merci à tous ceux avec qui j'ai eu le plaisir d'échanger ou de collaborer.

Serment de Galien

« Je jure en présence des 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 ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

Table des matières

Page de titre	1
Liste des enseignants	2
Remerciements	4
Serment de Galien	6
Table des matières	7
Liste des annexes	9
Liste des illustrations	10
Liste des abréviations	12
Introduction	15
I. PARTIE 1 : Sclérose en plaques	17
I.1. Définition.....	17
I.2. Historique.....	17
I.3. Etiologie.....	18
I.4. Epidémiologie.....	20
I.5. Physiopathologie.....	20
I.6. Symptômes.....	22
I.7. Différents types de sclérose en plaques.....	27
I.8. Diagnostic.....	29
I.9. Traitements.....	32
I.9.1. Objectifs.....	32
I.9.2. Traitement des poussées.....	32
I.9.3. Traitements de fond.....	33
I.9.4. Stratégies thérapeutiques.....	35
I.9.5. Traitement des symptômes principaux associés.....	37
I.10. Pronostic.....	39
II. PARTIE 2 : Fardeau de la maladie et impact sur la qualité de vie	41
II.1. Conséquences pour les patients.....	41

II.2. Conséquences pour l'entourage et les aidants	54
II.3. Conséquences pour la société	59
II.4. Témoignage patient	62
II.4.1. Méthodologie	62
II.4.2. Réponse aux questions	63
III. PARTIE 3 : Données de vie réelle et amélioration de la qualité de vie	66
III.1. Définitions	66
III.2. Sources.....	66
III.2.1. Données médico-administratives.....	67
III.2.2. Registres et cohortes.....	68
III.2.3. Etudes observationnelles.....	69
III.2.4. Données issues de la production de soins en routine	71
III.2.5. Données produites par les patients.....	71
III.3. Apports des données de vie réelle – Revue de la littérature pour étudier différents facteurs influençant la qualité de vie des patients	72
III.3.1. Traitements médicamenteux.....	73
III.3.2. Tabagisme.....	81
III.3.3. Vitamine D.....	82
III.3.4. Activités physiques et sportives	83
III.4. Perspectives futures pour l'amélioration de la qualité de vie des patients...84	
III.4.1. Exemple de CancerLinQ (cancer).....	86
III.4.2. Exemple de Haeminnov (hémophilie)	87
III.4.3. Exemple d'une montre connectée (maladie de Huntington).....	88
Conclusion.....	91
Références bibliographiques	92
Annexes	100

Liste des annexes

ANNEXE 1 : Echelle de Kurtzke	100
ANNEXE 2 : Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)	102
ANNEXE 3 : Traitements de fond dans la SEP.....	104
ANNEXE 4 : Questionnaire de qualité de vie SEP-59.....	107
ANNEXE 5 : Guide d'entretien patient	115
ANNEXE 6 : Fiche minimale OFSEP	117
ANNEXE 7 : A propos des principales associations de patients en SEP	119

Liste des illustrations

TABLE 1 : Cascade inflammatoire dans la SEP	21
FIGURE 1 : L'EDSS mesure l'étendue de l'incapacité physique d'un patient sur la base d'une évaluation de 7 systèmes fonctionnels neurologiques	26
FIGURE 2 : Différentes formes de SEP	27
TABLE 2 : Différences entre les SEP-RR et les SEP-PP	28
TABLE 3 : Critères diagnostic de McDonald révisés (2017)	31
FIGURE 3 : Evolution des traitements (traitements ayant actuellement une AMM européenne).....	33
TABLE 4 : Principaux traitements de fond, résultats des études pivots	34
FIGURE 4 : Algorithme thérapeutique	36
FIGURE 5 : Evolution de la SEP	39
FIGURE 6 : Fardeau de la maladie.....	41
FIGURE 7 : Eléments qui influencent la qualité de vie.....	42
FIGURE 8 : Représentation des différentes dimensions de qualité de vie liées à la santé dans une population de patients canadiens atteints de SEP à handicap moteur faible (EDSS < 2.5) et comparées à un groupe « contrôle » (The Canadian Burden of illness Study Group, 1998).....	43
FIGURE 9 : Éléments prédictifs d'une réduction de qualité de vie dans la sclérose en plaques (Mitchell et al., 2005).....	44
TABLE 5 : Fardeau des traitements de la SEP	47
FIGURE 10 : Probabilité de rester en activité après l'apparition de la sclérose en plaques...	49
FIGURE 11 : Pourcentage de patients ayant un emploi en fonction du score EDSS	50
FIGURE 12 : Impact de la sclérose en plaques sur le logement	51
FIGURE 13 : Modèle conceptuel des catégories de coûts liés à la SEP	52
FIGURE 14 : Cout annuel total moyen dans l'échantillon de l'étude en fonction du score EDSS, 2015€ PPP (n=16808)	53
FIGURE 15 : Comparaison de divers composants de la qualité de vie entre les aidants (n=345) et des personnes témoins valides (n=1692) réalisée à l'aide du General Social Survey	55

FIGURE 16 : Probabilité brute de maintenir une relation conjugale après l'apparition de la SEP (méthode de la table de survie)	57
FIGURE 17 : Impact financier de la SEP sur les proches	58
TABLE 6 : Total des coûts de la SEP par pays de référence	60
FIGURE 18 : Aggravation du handicap confirmée à 3 mois et à 12 mois par la proportion de temps sous traitement	74
FIGURE 19 : Progression du handicap au cours de la phase 2 (DSS 3 à DSS 6) dans 5 sous-groupes définis selon la durée de la phase 1 (début clinique à DSS = 3).....	76
FIGURE 20 : Combinaison de l'approche de traitement individualisé et de l'approche big data des données de vie réelle.....	77
FIGURE 21 : Temps jusqu'à la première poussée, arrêt de traitement, progression confirmée du handicap sur 3 mois après switch de traitement	79
FIGURE 22 : Proportion de patients sans poussées, sans progression du handicap, avec une régression du handicap	80
FIGURE 23 : Diagramme de Kaplan Meier qui compare les patients qui arrêtent de fumer avec ceux qui continuent	82

Liste des abréviations

- 9HPT : 9 Hole Peg Test (test des 9 trous)
- ADCC : antibody-dependent cellular cytotoxicity (cytotoxicité dépendante des anticorps)
- ADCP : antibody-dependent cellular phagocytosis (phagocytose dépendante des anticorps)
- AF3M : Association Française des Malades du Myélome Multiple
- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AFH : Association Française des Hémophiles
- AFSEP : Association Française des Sclérosés En Plaques
- aHR : adjusted Hazard Ratio (rapport de risques ajusté)
- ALD : Affection de Longue Durée
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANRS : Agence Nationale de Recherches sur le Sida
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- APF : Association des Paralysés de France
- ARR : Annualized Relapse Rate (taux annualisé de poussées)
- ARSEP : Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques
- ASCO : American Society of Clinical Oncology
- ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
- BCMD : Base de Causes Médicales de Décès
- BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
- BOC : Bandes Oligoclonales
- BRACE : Betaseron[®], Rebif[®], Avonex[®], Copaxone[®], Extavia[®]
- CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
- CDC : complement-dependent cytotoxicity (cytotoxicité dépendante du complément)
- CDP : Confirmed Disability Progression (progression confirmée du handicap)
- CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales décès
- CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
- CISIH : Centre d'Information et de Soins de l'Immuno-déficience Humaine
- CLIMB : Comprehensive Longitudinal Investigation of Multiple Sclerosis at Brigham and Women's Hospital
- CNAM : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie

- CNS : Conseil National du Sida
- CNSA : Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie
- CT : Commission de la Transparence
- DHO-DH : dihydroorotate déhydrogénase
- DIS : Dissemination In Space (dissémination dans l'espace)
- DIT : Dissemination In Time (dissémination dans le temps)
- DMT : Disease Modifying Treatment (traitement de fond)
- EBV : Epstein-Barr Virus
- EDSS : Expanded Disability Status Scale
- EPI : Etude Post-Inscription
- EPIC : Expression, Proteomics, Imaging, Clinical
- GIC : Grand Invalide Civil
- HLA : Human Leukocytes Antigen
- HR : Hazard Ratio (rapport de risques)
- IC : Intervalle de Confiance
- IFN : interféron
- Ig : Immunoglobuline
- IM : Intramusculaire
- INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- IV : Intraveineux
- LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
- LEMP : LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive
- LFSEP : Ligue Française contre la Sclérose En Plaques
- MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées
- MS : Multiple Sclerosis (sclérose en plaques)
- MSIF : Multiple Sclerosis International Federation
- NEDA : No Evidence of Disease Activity
- NEPAD : No Evidence of Progression or Active Disease
- NIT : Note d'Intérêt Thérapeutique
- NS : Non significatif
- OFSEP : Observatoire Français de la Sclérose en Plaques
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
- PPP : Purchasing Power Parity (parité de pouvoir d'achat)

- SC : Sous-Cutané
- SCI : Syndrome Cliniquement Isolé
- SEP : Sclérose En Plaques
- SEP-PP : Sclérose En Plaques Primaire Progressive
- SEP-R : Sclérose en Plaques Récurrente
- SEP-RR : Sclérose en Plaques Récurrente Rémittente
- SEP-SP : Sclérose en Plaques Secondairement Progressive
- SMR : Service Médical Rendu
- SNC : Système Nerveux Central
- SNDS : Système National des Données de Santé
- SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
- TAP : Taux Annualisé de Poussées
- T25FW : Timed 25 Foot Walk (test de marche chronométré sur 25 pieds)
- UNISEP : Union pour la lutte contre la Sclérose En Plaques
- VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule-1
- VLA-4 : Very Late Antigen-4
- VO : Voie Orale

Introduction

De nombreux traitements pour les maladies chroniques ou rares ne permettent pas de guérir les patients. C'est le cas de la sclérose en plaques. Malgré les progrès thérapeutiques réalisés ces dernières années, on ne sait toujours pas guérir cette maladie neurologique auto-immune chronique, caractérisée par une évolution hautement imprévisible. La sclérose en plaques touche des jeunes adultes en pleine construction professionnelle et familiale. Leur qualité de vie est altérée très tôt en raison des angoisses sur l'avenir, des symptômes, du handicap qui s'accumule et des difficultés sociales et professionnelles.

Les patients ne prennent pas de décisions relatives à leur santé en utilisant la même logique que les professionnels de la santé. Le système de santé français a tendance à considérer les patients uniquement en termes de diagnostic, cependant, lorsque des individus deviennent des patients, le reste de leur vie ne s'arrête pas. Au contraire, leur maladie et leurs traitements doivent être pleinement incorporés dans leur parcours de vie. Indépendamment de leur état de santé ou de leurs traitements, l'impact de la qualité de vie est en fait la variable la plus importante qui influence le parcours de santé des patients.

Actuellement, de nombreuses décisions sont prises sur la base de données issues d'essais contrôlés randomisés, considérés comme la référence en matière de recherche clinique. Bien qu'ils demeurent un outil essentiel pour évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements, ils ne rendent pas compte de la complexité des expériences réelles des patients, en particulier en ce qui concerne leur qualité de vie.

Les données de vie réelle ont connu une expansion majeure ces dernières années car en plus de fournir des données complémentaires d'efficacité et de tolérance, elles permettent de vérifier les conditions de réalisation des essais (population cible, dosage, observance, ...), d'améliorer les connaissances et les pratiques cliniques. Mais ces données sont-elles suffisamment robustes pour permettre de tirer des conclusions sur le long terme ?

L'objectif de cette thèse est de montrer comment les données de vie réelles permettent, grâce aux informations qu'elles apportent, d'identifier des leviers d'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de sclérose en plaques.

Il s'agira dans un premier temps de présenter la sclérose en plaques. Puis, il conviendra de détailler l'impact de la maladie sur la qualité de vie du patient, sur l'entourage et sur la société. Enfin, il s'agira d'examiner l'impact que les données de vie réelle ont eu sur la prise en charge

des patients et les perspectives futures d'utilisation des données de vie réelle dans le cadre de l'amélioration de la qualité de vie des patients.

I. PARTIE 1 : Sclérose en plaques

I.1. Définition

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire, chronique et auto-immune qui touche le système nerveux central (SNC) (encéphale et moelle épinière). Il s'agit de la première cause de handicap non traumatique chez les jeunes adultes bien que l'évolution et les symptômes de la maladie varient d'une personne à l'autre. Dans la SEP, les cellules immunitaires attaquent la myéline, l'isolant des nerfs essentiel à la bonne fonction électrique, trophique et structurelle des neurones du SNC (1, 2, 3).

I.2. Historique

La SEP a été décrite la première fois au XIX^{ème} siècle. En effet, aucune description n'a été retrouvée chez les Egyptiens, les Grecs et les Romains (4).

Entre 1293 et 1323, la description des symptômes d'une jeune islandaise dénommée Halla la Viking peuvent correspondre à un diagnostic de SEP. Ce cas a été rapporté par Charles M. Poser dans les années 90 pour argumenter sa théorie selon laquelle la SEP serait apparue avant le XI^{ème} siècle en Scandinavie et aurait ensuite diffusée tout au long des conquêtes des Vikings (4).

Tout au long du XIX^e siècle, plusieurs maladies neurologiques sont décrites. La première description précise de SEP, à la fois sur le plan clinique et anatomique est le résultat du travail de Jean-Martin Charcot et Alfred Vulpian en 1866. Ce sont également eux qui ont proposé le terme de sclérose en plaques (4).

Jusqu'au début du XX^{ème} siècle, la théorie dominante soutient que la réaction inflammatoire retrouvée dans la SEP est la conséquence d'une infection. Entre 1930 et 1937, la théorie d'une origine vasculaire prend le pas sur la théorie infectieuse. Après différentes expériences biologiques, c'est la théorie d'une maladie auto-immune qui est mise en avant : la SEP serait liée à une réaction immunitaire dans laquelle les cellules de l'immunité attaquent le cerveau (4).

La piste infectieuse est relancée dans les années 70 jusqu'à identifier différents facteurs de risque génétiques et environnementaux grâce aux progrès immunologiques et génétiques (4).

De nos jours, il reste encore beaucoup d'interrogations. Les mécanismes physiopathologiques de la maladie ne sont pas encore totalement élucidés mais les progrès scientifiques et techniques ont permis la découverte et la mise sur le marché de traitements efficaces.

I.3. Etiologie

L'étiologie de la SEP n'a pas encore été clairement établie malgré plusieurs décennies de recherches. C'est une maladie probablement multifactorielle car plusieurs facteurs de risques génétiques, immunologiques, environnementaux et infectieux ont été identifiés : la SEP se développe chez des sujets génétiquement prédisposés après exposition à différents facteurs (5, 6).

Facteurs génétiques (5, 6, 7, 8)

D'après plusieurs études épidémiologiques, la SEP se déclenche souvent chez des personnes qui ont une susceptibilité génétique.

- Sexe : la SEP touche davantage les femmes que les hommes avec un ratio de 1 homme pour 3 femmes environ. Cependant, les études de génomique n'ont pas réussi à prouver une association entre les gènes impliqués dans la SEP et le chromosome X.
- Ethnicité : certaines populations ont été identifiées comme étant moins à risque que d'autres. Ainsi, la prévalence de la SEP est plus faible chez les afro-américains, amérindiens, mexicains, portoricains et japonais. Les hommes afro-américains ont un risque de développer une SEP environ 40% plus faible que des hommes caucasiens. Chez les chinois et les philippins la SEP est quasi absente.
- Antécédents familiaux : la SEP n'est pas une maladie héréditaire, cependant, plusieurs membres d'une même famille peuvent être touchés. Plus la relation familiale est proche et plus le risque de développer une SEP augmente. Un parent au premier degré a généralement 10 à 25 fois plus de risque de développer une SEP que la population générale.
- Prédisposition génétique : environ 200 gènes ont été identifiés comme contribuant au risque de développer une SEP. Les types HLA (Human Leukocytes Antigen) exercent

l'effet génétique le plus fort dans la SEP, mais à ce jour aucune association formelle n'a été identifiée.

Toutes les personnes ayant un risque génétique ne développent pas une SEP, ce qui suggère qu'il existe d'autres facteurs pouvant jouer un rôle dans l'étiologie de la SEP.

Facteurs immunologiques (5, 6, 8, 9)

Dès les premiers stades de la maladie, la présence de cellules immunitaires est détectable dans le SNC. Vraisemblablement, ce sont ces cellules immunitaires autoréactives qui causent des lésions tissulaires dans le SNC. Des lymphocytes T, des lymphocytes B et des macrophages prolifèrent et traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE) pour entrer dans le SNC sous l'influence de diverses molécules d'adhésion cellulaire et de cytokines pro-inflammatoires.

Les mécanismes d'auto-immunité seront développés dans la partie « I.5. Physiopathologie ».

Facteurs environnementaux (5, 6, 10)

- Géographie : dans les régions au climat tempéré, l'incidence et la prévalence de la SEP augmente avec la latitude. Les pays les plus éloignés de l'équateur : Etats-Unis, Canada, Europe, Australie sont donc plus touchés par la maladie.
- Vitamine D : les facteurs environnementaux principaux qui varient avec la latitude sont l'exposition au soleil et le taux de vitamine D. La consommation de fruits de mer gras et d'huile de foie de morue, sources de vitamine D, a démontré une protection contre le risque de SEP.
- Tabagisme : le tabac augmente le risque de développer une SEP et pourrait être un facteur de risque de sévérité et de progression plus rapide de la maladie.
- Obésité : l'obésité chez les enfants et les adolescents, en particulier chez les filles, augmenterait le risque de développer une SEP. De plus, l'obésité chez les patients atteints de SEP peut contribuer à l'inflammation et une activité plus importante de la maladie.

Facteurs infectieux (5, 6, 10)

- Virus Epstein-Barr (EBV) : pratiquement tous les patients atteints de SEP (> 99%) sont infectés par l'EBV contre environ 94% d'infection chez des sujets d'âge similaire. De plus, un taux élevé d'anticorps anti-EBV a été associé à un risque plus élevé de développer une SEP.
- D'autres bactéries et virus comme par exemple le virus de l'herpès humain de type 6 ont également été identifiés comme pouvant être des facteurs de risques.

I.4. Epidémiologie

La SEP est la maladie démyélinisante la plus fréquente, avec une prévalence qui varie considérablement, passant de niveaux élevés en Amérique du Nord et en Europe (> 100/100 000 habitants) à des niveaux plus faibles en Asie orientale et en Afrique subsaharienne (2/100 000 habitants). La prévalence croît dans chaque hémisphère, lorsqu'on s'éloigne de l'équateur vers les pôles (11, 12).

En 2016, la prévalence des personnes en ALD pour une SEP en France était estimée à 139 / 100 000 pour le régime général. Ce qui représente environ 100 000 personnes actuellement prises en charge pour une SEP (14). Cette prévalence est plus élevée dans le nord et l'est de la France (13).

Dans plusieurs pays, dont la France, le ratio femmes / hommes est passé de 2/1 à 3/1 des années 1950 aux années 2000, mais uniquement pour la forme récurrente-rémittente (11).

I.5. Physiopathologie

La SEP est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire inné et adaptatif attaque la myéline, un isolant spécialisé, essentiel à la bonne conduction électrique, trophique et structurelle au niveau des axones du SNC. Chez l'homme on peut démontrer l'implication du système immunitaire dans la SEP par la présence de cellules immunitaires inflammatoires : lymphocytes B, lymphocytes T, macrophages, au niveau des lésions cérébrales et médullaires actives (15).

L'activation des lymphocytes T pro-inflammatoires dans les ganglions lymphatiques induit une libération des cytokines et une régulation à la hausse des protéines d'adhérence cellulaire. Les cytokines secrétées causent la rupture de la BHE (barrière hémato-encéphalique). Les lymphocytes B et T traversent la BHE et infiltrent le SNC. Les lymphocytes B présentent des antigènes du SNC aux lymphocytes T. La détérioration de la myéline, des oligodendrocytes et des axones résulte des activités des lymphocytes T et B : sécrétion de cytokines inflammatoires, libération d'anticorps, activation de la microglie, lésion mitochondriale, stress oxydatif (16, 17).

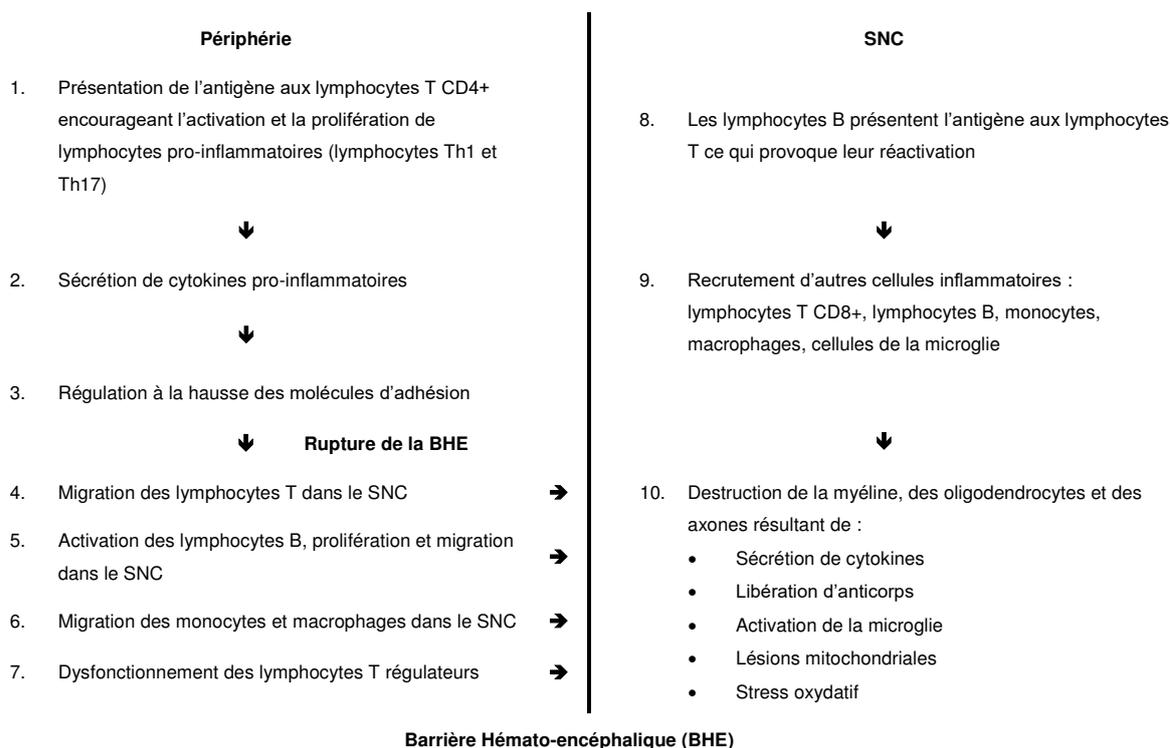


TABLE 1 : Cascade inflammatoire dans la SEP.

La démyélinisation du SNC induit une réduction ou même un blocage du signal nerveux qui serait responsable des lésions et des symptômes observés dans la SEP (16, 17).

I.6. Symptômes

Les symptômes de la SEP sont neurologiques, variables et imprévisibles d'un patient à l'autre car la SEP peut détériorer chacune des fonctions assurées par le SNC : ambulation, vision, activités manuelles, cognition, contrôle sphinctérien. Pour une majorité de patients, l'évolution clinique de la maladie se fait initialement sous forme de poussées, puis le handicap s'accumule progressivement (18, 19).

Une poussée est une période durant laquelle les personnes atteintes de SEP connaissent de nouveaux symptômes ou leurs anciens symptômes réapparaissent. Une poussée doit durer au moins 24 heures et être séparée de la précédente d'au moins 30 jours (20).

Symptômes les plus fréquents (18, 19)

- Fatigue : c'est un symptôme très courant qui apparaît chez plus de 80% des patients (21). La fatigue peut limiter de façon significative les activités de la vie quotidienne, que ce soit à la maison ou au travail. Différents types de fatigue peuvent survenir, d'une part la fatigue consécutive aux autres symptômes de la SEP. Par exemple les patients ayant des problèmes urinaires provoquant des réveils nocturnes peuvent être fatigués en conséquence, de même que les patients souffrant de dépression ou de spasmes musculaires. D'autre part la fatigue est également un symptôme à part entière de la SEP, bien que parfois considérée comme normale ou inévitable, elle est plus sévère et différente de la fatigue classique que l'on connaît après un exercice physique ou une journée de travail. Elle se définit comme un manque d'énergie et une lassitude physique quasi constante qui apparaît très rapidement et met du temps pour s'estomper. La chaleur, l'humidité et le stress peuvent l'aggraver.
- Altération de la mobilité : les difficultés à marcher et à maintenir une démarche normale sont liées à la faiblesse musculaire, la spasticité, la perte d'équilibre, les déficits sensoriels et la fatigue. Des études rapportent que 50 à 70% des patients sont tombés dans les derniers 2-6 mois. 30% d'entre eux ont même chuté à plusieurs reprises entraînant des blessures, des fractures et des claquages.
- Troubles sensoriels incluant engourdissement, picotements, démangeaisons : ces troubles qui peuvent se manifester au niveau de la face, du corps ou des extrémités (mains et jambes) sont souvent les premiers symptômes révélateurs d'une SEP. Les

engourdissements peuvent être modérés ou sévères et peuvent affecter l'utilisation de la partie affectée. Par exemple, un engourdissement de la main peut être handicapant pour écrire, s'habiller ou tenir fermement des objets.

- Spasticité : la spasticité touche principalement les membres inférieurs et correspond à une augmentation exagérée du tonus musculaire qui se traduit par une raideur musculaire. Une spasticité sévère peut être très douloureuse ou encore provoquer des spasmes.
- Faiblesse musculaire : elle résulte des dommages nerveux subis par les nerfs qui stimulent les muscles et de la fonte musculaire des muscles non utilisés. La faiblesse des muscles des membres inférieurs peut interférer avec la marche et celle des muscles des membres supérieurs avec les activités quotidiennes et l'hygiène.
- Troubles visuels : c'est très souvent le premier symptôme de SEP. On retrouve par exemple l'apparition d'une vision floue, un mauvais contraste ou une mauvaise vision des couleurs, ou encore une douleur lors des mouvements oculaires. Le trouble visuel le plus couramment rapporté est la névrite optique. C'est une inflammation du nerf optique qui résulte en une vision floue ou grisée, un scotome (tache noire dans le champ visuel) ou encore une cécité temporaire. En plus de la névrite optique il existe d'autres types de troubles visuels comme la diplopie (vision dédoublée) ou le nystagmus (mouvements involontaires et rapide des yeux dans le sens horizontal ou occasionnellement vertical).
- Vertiges : les vertiges peuvent apparaître en cas de lésions cérébrales dans les zones qui contrôlent et maintiennent l'équilibre. Les symptômes comprennent des troubles de l'équilibre, des étourdissements, des sensations de mal des transports avec nausées et vomissements, et des sensations de rotation.
- Troubles urinaires, incontinence : ces troubles apparaissent chez plus de 80% des patients, lorsque les lésions empêchent ou retardent la transmission de l'influx nerveux vers la zone du SNC qui contrôle la vessie et les sphincters. Ils peuvent être très embarrassants au quotidien.

- Troubles sexuels : c'est un symptôme courant chez les patients atteints de SEP qui est lié aux dommages du SNC, la fatigue, la spasticité ou encore les facteurs psychologiques.
- Troubles intestinaux : la constipation, la perte de contrôle des intestins et la diarrhée sont des préoccupations importantes pour les patients car ce sont des sources d'embarras et d'inconfort au quotidien.
- Douleur : très courante dans la SEP, la douleur touche près d'un patient sur 2 (22). Il existe 3 types de douleurs principalement observées. Tout d'abord les douleurs dites « neurogènes » consécutives aux lésions du SNC. Elles peuvent se déclarer au cours d'une poussée ou en dehors et se manifestent par des sensations de brûlures, de fourmillements, de décharges électriques ou encore de contractures. Ensuite, les douleurs secondaires aux lésions tissulaires ou qui résultent d'une mauvaise posture. Ce sont par exemple des contractures musculaires et des lombalgies. Enfin, les douleurs iatrogènes, imputables à certains traitements, comme des douleurs au site d'injection.
- Troubles cognitifs : certaines fonctions cérébrales clés du SNC peuvent être endommagées par la maladie et ainsi affecter la capacité des patients à traiter les informations reçues, à apprendre et mémoriser de nouvelles informations ou encore organiser et résoudre des problèmes. Ces troubles sont présents chez près de la moitié des patients.
- Dépression : c'est un symptôme plus courant chez les patients atteints de SEP que dans la population générale ou chez des patients ayant une autre maladie chronique invalidante.

Symptômes moins fréquents (18, 19)

- Troubles de la parole (dysarthrie) : ces troubles regroupent différents symptômes comme une articulation indistincte, des longues pauses en parlant, un débit de parole et un volume sonore irrégulier, une élocution altérée.
- Problèmes de déglutition (dysphagie) : ces troubles sont plus fréquents dans les phases plus avancées de la maladie. Les patients concernés peuvent tousser après

avoir bu, avoir des difficultés à déglutir et avaler la nourriture et les liquides « de travers ».

- Tremblements : ce sont des secousses rythmiques involontaires qui peuvent toucher différentes parties du corps ou parfois la tête. Ces troubles de la coordination peuvent être quasiment imperceptibles chez certains et de grande amplitude pour d'autres.
- Epilepsie : les crises d'épilepsie sont rares, leur incidence est évaluée à 2-5% contre 3% dans la population générale. Elles apparaissent lorsqu'un groupe important de neurones se déchargent dans le cerveau.
- Troubles respiratoires : ils sont liés à la perte d'endurance et à la faiblesse musculaire des muscles respiratoires, intercostaux et du diaphragme. Ils peuvent être une source supplémentaire de fatigue et de troubles de la parole.
- Baisse de l'audition : environ 6% des patients se plaignent de troubles de l'audition. C'est un symptôme qui peut exceptionnellement être révélateur de SEP et qui peut être exacerbé en cas de poussée.

Symptômes secondaires et tertiaires (18, 19)

- Infections des voies urinaires : les troubles urinaires comme la difficulté à retenir l'urine et la difficulté à vider complètement la vessie peuvent causer des infections urinaires. En effet lorsque l'urine stagne plus longtemps dans la vessie, la prolifération des bactéries est facilitée de même que la formation de dépôts minéraux à l'origine de calculs.
- Diminution de la densité osseuse : l'inactivité, la fatigue et le manque de vitamine D peuvent favoriser la fragilité osseuse. Des fractures spontanées peuvent avoir lieu chez des patients atteints de SEP responsables de fortes douleurs.
- Difficultés sociales, professionnelles et psychologiques : en plus des difficultés physiques, la SEP a des conséquences émotionnelles importantes. L'annonce du diagnostic et des étapes importantes dans l'évolution de la maladie comme une incapacité à travailler, à marcher ou à effectuer certaines activités de la vie quotidienne peuvent être une source de tristesse, voire de dépression pour les patients.

L'imprédictibilité de l'évolution de la maladie peut également jouer sur l'anxiété, la peur de ne pas pouvoir surmonter certains challenges.

Pour évaluer les symptômes neurologiques et la progression du handicap, on utilise l'échelle de Kurtze (*ANNEXE 1*). L'examen de 7 systèmes fonctionnels comprenant les fonctions pyramidales, cérébelleuses, sensorielles ou sensibles, cérébrales ou mentales, végétatives sphinctériennes, visuelle ou optique, permet d'attribuer un score fonctionnel à chacun des systèmes. Les scores fonctionnels permettent ensuite de coter l'importance du handicap sur une échelle globale, allant de 1 à 10, appelée échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) (*ANNEXE 2*) (23).

Les patients avec des scores de 0 à 3,5 sont pleinement ambulatoires. Les patients avec un score de 4 ont un handicap relativement grave mais ils sont capables de marcher sur 500 mètres sans assistance. Les patients avec un score de 6 nécessitent une assistance constante pour marcher et ceux avec un score de 8 sont confinés au fauteuil ou au lit.

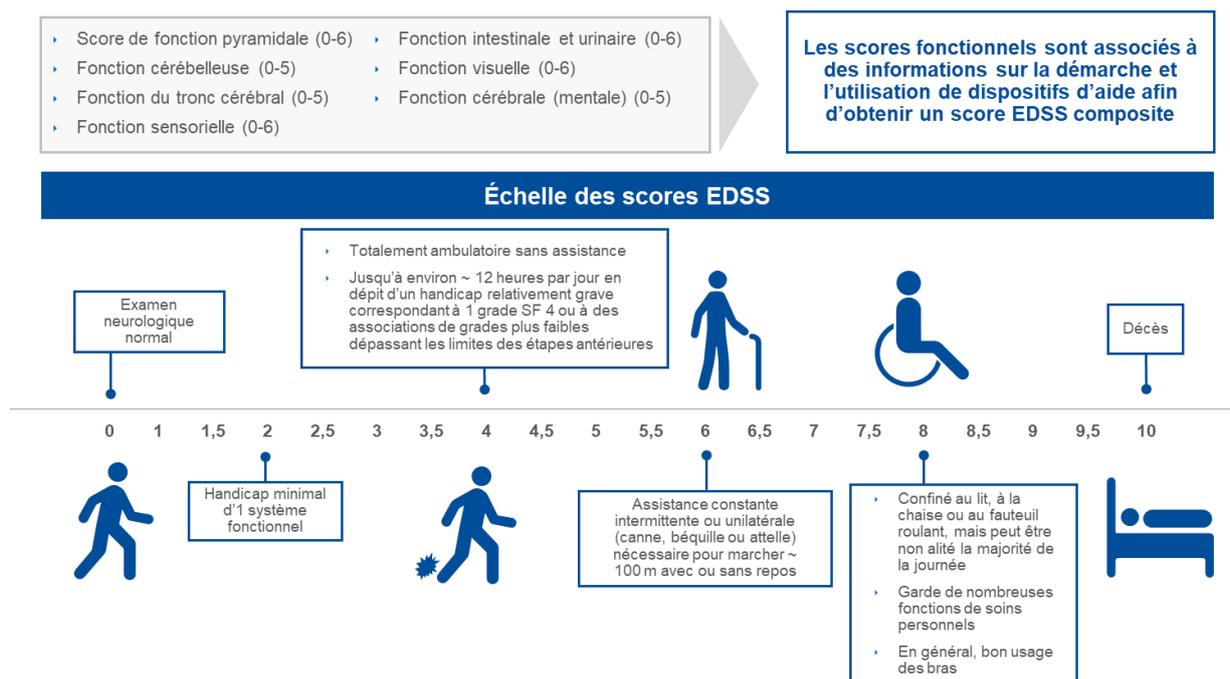


FIGURE 1 : L'EDSS mesure l'étendue de l'incapacité physique d'un patient sur la base d'une évaluation de 7 systèmes fonctionnels neurologiques.

D'après une présentation interne à Roche.

I.7. Différents types de scléroses en plaques

Il existe trois formes évolutives de la maladie, la SEP avec poussées ou SEP récurrente (SEP-R), la SEP secondairement progressive (SEP-SP) et la SEP primaire progressive (SEP-PP) (24, 25).

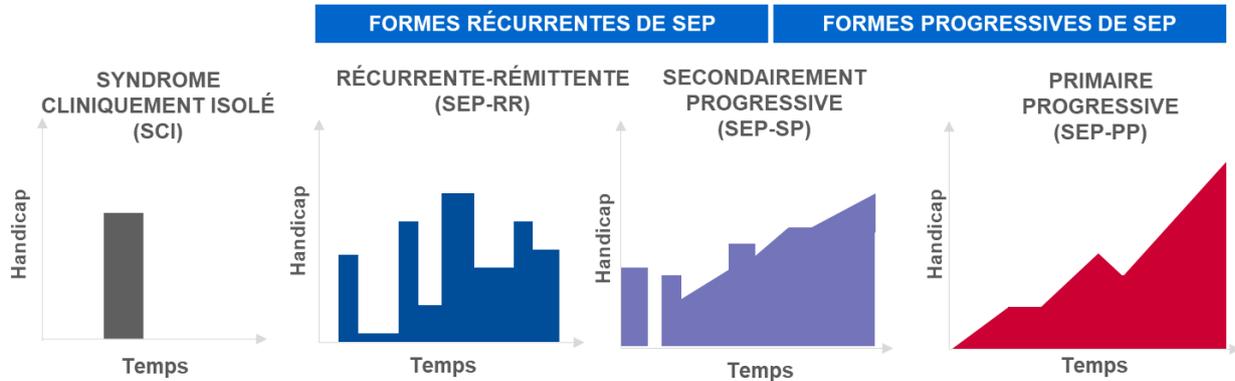


FIGURE 2 : Différentes formes de SEP.

Syndrome cliniquement isolé (SCI) (24, 25, 26)

- Le premier épisode de symptômes neurologiques causés par l'inflammation et la démyélinisation dans le SNC
- Les personnes qui présentent un SCI peuvent développer ou non une SEP

Formes récurrentes de SEP (SEP-R) (24, 25, 26)

- **SEP récurrente-rémittente (SEP-RR)**
 - Caractérisée par des poussées : des crises clairement définies de symptômes neurologiques nouveaux ou de sévérité croissante
 - Les poussées sont suivies de rémissions durant lesquelles les patients connaîtront une récupération partielle ou complète
 - Environ 85 à 90% des patients sont initialement diagnostiqués avec cette évolution
 - La première poussée survient le plus souvent chez l'adulte jeune, de 30 ans en moyenne, avec une prédominance féminine (sex-ratio de 3/1)
- **SEP secondairement progressive (SEP-SP)**
 - Vient après une évolution récurrente-rémittente : 50% des SEP-RR évoluent vers une SEP-SP dans les 15 à 20 ans qui suivent le début de la maladie
 - Le handicap augmente progressivement avec le temps, avec ou sans signe d'activité de la maladie

- Des poussées occasionnelles peuvent se produire, ainsi que des périodes de stabilité

SEP primaire progressive (SEP-PP) (24, 25, 26, 27, 28)

- Progression de la maladie depuis le début sans poussées ni rémissions
- Les patients présentent des symptômes/un handicap en constante aggravation
- Environ 10 à 15 % des patients présentent cette forme
- Les premiers symptômes apparaissent à un âge plus tardif, en moyenne 37 ans, avec un sex-ratio équilibré (1/1)

	Sclérose en plaques récurrente-rémittente	Sclérose en plaques primaire progressive
Définition	La SEP-RR est la forme la plus fréquente de la maladie, elle évolue par poussées successives bien individualisables laissant ou non des séquelles sans progression du handicap entre les poussées.	La SEP-PP est une forme invalidante de la maladie, caractérisée par l'installation progressive et inéluctable d'un handicap neurologique.
Prévalence	85 à 90% des SEP	10 à 15% des SEP
Sex-ratio	3 femmes pour 1 homme	1 femme pour 1 homme
Âge moyen lors du diagnostic	30 ans	37 ans
Symptômes	Symptômes initiaux <ul style="list-style-type: none"> • Troubles visuels (névrite optique) • Fatigue • Engourdissement • Troubles urinaires et intestinaux • Spasticité 	Symptômes les plus fréquents <ul style="list-style-type: none"> • Troubles cognitifs et autres symptômes cérébelleux ou visuels • Problèmes d'élocution • Faiblesse progressive • Troubles de la marche et de la mobilité s'aggravant • Ataxie cérébelleuse progressive, entraînant une instabilité et un manque de coordination • Paraparésie spastique (rigidité partielle), habituellement sans atteinte sensorielle nette
Activité de la maladie	Les patients présentent souvent davantage de lésions actives par rapport aux patients atteints de SEP-PP.	Les patients présentent souvent moins de lésions actives par rapport aux patients atteints de SEP-RR mais davantage de lésions médullaires.

TABLE 2 : Différences entre les SEP-RR et les SEP-PP.

I.8. Diagnostic

Le diagnostic de SEP n'est pas toujours aisé à établir car les premiers symptômes de la maladie sont très divers et leur disparition, parfois spontanée en quelques jours, les rend difficiles à identifier, ce qui n'incite pas le patient à consulter un médecin. On estime qu'un tiers des patients consultant pour un premier signe de la maladie a présenté dans son histoire médicale un symptôme neurologique transitoire pouvant correspondre à une première manifestation de la maladie pour laquelle il n'a pas consulté.

A l'heure actuelle, il n'existe aucun test clinique, radiologique ou biologique permettant à lui seul d'établir un diagnostic de SEP, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments.

Différents outils sont utilisés pour établir un diagnostic (25, 29, 30) :

- L'examen neurologique
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM)
- L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR)
- Les potentiels évoqués
- Les analyses sanguines

L'examen neurologique est réalisé par un neurologue lors de la consultation du patient. Différents éléments peuvent être évalués : l'apparence générale, les fonctions motrices (force musculaire, tonus musculaire), la mobilité (marche, coordination, équilibre, posture), les réflexes, les fonctions sensorielles, la vigilance et les fonctions cognitives, le fonctionnement des nerfs crâniens et des voies visuelles, le fonctionnement des sphincters (31, 32).

L'IRM est un outil essentiel dans l'évaluation initiale et le suivi des patients. Il permet d'obtenir des images du cerveau et de la moelle épinière de manière non invasive. L'IRM est particulièrement utile dans la détection des lésions de démyélinisation, même lorsque celles-ci sont invisibles à la clinique. En effet, plus de 70% des lésions du cerveau et 30% des lésions de la moelle épinière se développent sans répercussion clinique et donc en dehors de toute poussée identifiée. Différents types d'images existent et permettent d'obtenir des renseignements variés. Les images pondérées en T1 permettent de mettre en évidence ce qu'on appelle des zones hypo-intenses appelées des trous noirs, signes de dommages nerveux permanents et qui reflètent la progression de la maladie. Les séquences en T1 peuvent être rehaussées avec un produit de contraste à base de gadolinium injecté en intraveineux. Ce produit ne passe normalement pas la BHE mais lors d'une inflammation

active, le gadolinium entre dans le cerveau et met en lumière à l'IRM les lésions inflammatoires. Les images pondérées en T2 sont utiles pour évaluer la quantité globale de lésions et l'accumulation progressive de celles-ci (25, 29, 30).

L'analyse du LCR par ponction lombaire permet de détecter des taux plus élevés d'immunoglobulines (Ig) IgG, qui forment de petites bandes caractéristiques appelées bandes oligoclonales (BOC). Les BOC ne sont pas spécifiques de la SEP, elles sont retrouvées dans plusieurs pathologies neurologiques (25, 29, 30).

La méthode des potentiels évoqués permet de mesurer l'activité des voies nerveuses en réponse à une stimulation notamment sensorielle (son, image). Ces tests peuvent détecter un ralentissement de la conduction électrique secondaire à une démyélinisation. 60 à 70% des patients atteints de SEP présentent des anomalies des potentiels évoqués (25, 29, 30).

Les analyses sanguines sont régulièrement faites lors du processus diagnostique. Il n'existe pas d'anomalie du bilan sanguin, et en particulier aucun signe inflammatoire, chez les patients atteints de SEP. Ces analyses permettent en fait d'exclure d'autres pathologies pouvant avoir des symptômes communs avec la SEP, comme par exemple un déficit en vitamine et minéraux, un lupus érythémateux, un syndrome de Sjögren, certaines maladies héréditaires rares ou encore une neuromyéélite optique de Devic (25, 29, 30).

Pour établir le diagnostic, le neurologue s'appuie sur 3 principes (20) :

- Dissémination des lésions dans l'espace (DIS) : les lésions doivent au moins se trouver dans 2 zones distinctes du SNC
- Dissémination des lésions dans le temps (DIT) : les lésions sont apparues à plusieurs moments séparés d'au moins un mois
- Eliminer tout autre diagnostic

Les critères de McDonald révisés en 2017 tiennent compte de tous ces éléments et permettent, s'ils sont remplis, de poser le diagnostic de SEP de manière précoce (20).

Présentation clinique	Données additionnelles nécessaires dans le diagnostic de SEP	Diagnostic de SEP
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 poussées • ≥ 2 lésions objectivées cliniquement 	Aucune	Forme récurrente de SEP (SEP-R)
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 poussées • 1 lésion objectivée cliniquement 	Aucune, si preuves historiques claires d'une précédente poussée impliquant une lésion dans un emplacement anatomique distinct	SEP-R
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 poussées • 1 lésion objectivée cliniquement 	Dissémination spatiale (DIS), démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> • Poussée additionnelle impliquant un site du SNC différent • Ou, IRM : ≥ 1 lésion en T2 dans au moins 2 des 4 sites typiques de la SEP dans le SNC (périvericulaire, région corticale ou juxtacorticale, région infratentoriale ou moelle épinière) 	SEP-R
<ul style="list-style-type: none"> • 1 poussée • ≥ 2 lésions objectivées cliniquement 	Dissémination dans le temps (DIT), démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> • Poussée additionnelle • Ou, IRM : la présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées par le gadolinium à tout moment ou la présence d'une nouvelle lésion en T2 hyperintense ou lésion rehaussée par le gadolinium visible à l'IRM de suivi, quel que soit le moment par rapport à l'imagerie initiale • Ou, bandes oligoclonales positives du LCR 	SEP-R
<ul style="list-style-type: none"> • 1 poussée • 1 lésion objectivée cliniquement 	DIS ET DIT, démontrées tel que décrit ci-dessus	SEP-R
<ul style="list-style-type: none"> • Progression neurologique insidieuse évocatrice de SEP 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 année de progression de la maladie (déterminée prospectivement ou rétrospectivement) • ET, 2 des 3 critères suivants <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 1 lésion T2 hyperintense dans au moins 1 des sites du SNC caractéristiques de la SEP : périvericulaire, corticale ou juxtacorticale ou infratentoriale ○ ≥ 2 lésions T2 hyperintense dans la moelle épinière ○ Présence de bandes oligoclonales positives du LCR (indices isoélectriques de bandes oligoclonales et/ou indice d'immunoglobuline G (IgG) élevé) 	Forme primaire progressive de SEP (SEP-PP)

TABLE 3 : Critères diagnostic de McDonald révisés (2017).

I.9. Traitements

Les traitements de la SEP sont de trois types : le traitement des poussées, les traitements de fond et les traitements symptomatiques.

La prise en charge de la SEP n'est cependant pas limitée aux seuls traitements, elle nécessite l'intervention de nombreux professionnels de santé. Cette approche multidisciplinaire permet de mettre le patient au centre de sa prise en charge.

I.9.1. Objectifs

Les traitements de la SEP visent à réduire l'inflammation cérébrale, diminuer la durée et l'intensité des poussées et réduire la progression du handicap (33, 34).

L'initiation précoce d'un traitement améliore l'évolution à long terme de la SEP et réduit les dommages neurologiques permanents. De nombreuses études ont montré l'efficacité des traitements de fond, et en particulier lorsqu'ils sont initiés tôt, pour réduire le taux de poussées chez les patients atteints de SEP-RR et pour ralentir la progression de la maladie. Chez les patients présentant un SCI, il a été démontré que les traitements de fond retardent la conversion en SEP cliniquement définie (33, 34).

I.9.2. Traitement des poussées

Toutes les poussées ne nécessitent pas une prise en charge thérapeutique. Le repos suffit à gérer les poussées qui n'entraînent pas une gêne majeure (35).

Lors de poussées sévères (perte de vision, fatigue importante ou mauvais équilibre, par exemple) qui interfèrent avec la mobilité, la sécurité ou la capacité globale d'une personne, il est recommandé d'utiliser un traitement de courte durée par voie intraveineuse de corticoïdes à forte dose (bolus) pour réduire l'inflammation (35).

I.9.3. Traitements de fond

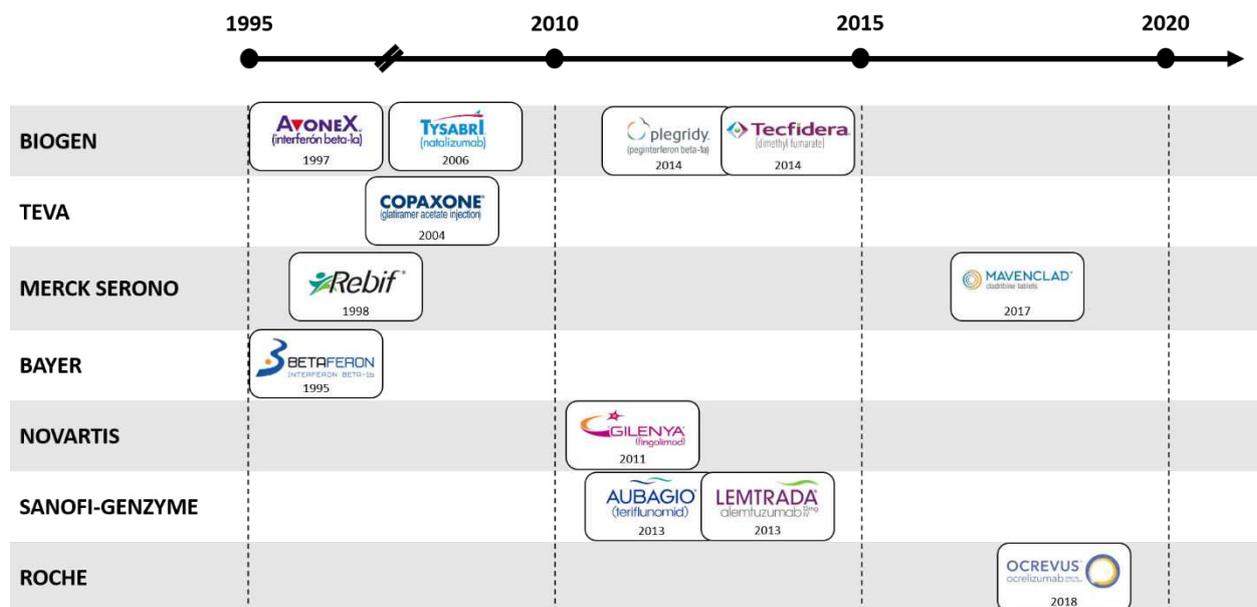


FIGURE 3 : Evolution des traitements (traitements ayant actuellement une AMM européenne).

Les traitements de fond de la SEP sont classés en immunomodulateurs et immunosuppresseurs selon l'impact qu'ils ont sur le système immunitaire du patient (ANNEXE 3) (33, 36).

	Date d'AMM	Voie	Dosage	Comparateur	Taux annualisé de poussées*	Progression du handicap	Lésions T1 rehaussées par le gadolinium	Lésions T2
IMMUNOMODULATEURS								
BETAFERON® Interféron β -1b	1995	SC	250 μ g tous les 2 jours	Placebo	-34%	NS	-83%	-78%
AVONEX® Interféron β -1a	1997	IM	30 μ g 1 fois par semaine	Placebo	-32%	-37%	-42%	-36%
REBIF® Interféron β -1a	1998	SC	44 μ g 3 fois par semaine	Placebo	-33%	-30%	-88%	-78%
COPAXONE® Acétate de glatiramère	2004	SC	20 mg par jour	Placebo	-29%	NS	-	-
TECFIDERA® Diméthyl fumarate	2014	VO	240 mg 2 fois par jour	Placebo	DEFINE: -53% CONFIRM: -44%	DEFINE: -38% CONFIRM: NS	DEFINE: -90% CONFIRM: -74%	DEFINE: -85% CONFIRM: -71%
IMMUNOSUPPRESSEURS								
TYSABRI® Natalizumab	2006	IV	300 mg toutes les 4 semaines	Placebo	AFFIRM: -67%	AFFIRM: -42%	AFFIRM: -92%	AFFIRM: -83%
GILENYA® Fingolimod	2011	VO	0,5 mg par jour	Placebo IFN β -1a	FREEDOMS I: -54% FREEDOMS II: -48% TRANSFORMS: -52%	FREEDOMS: -30%	FREEDOMS I: -82% FREEDOMS II: -70% TRANSFORMS: -55%	FREEDOMS I: -74% FREEDOMS II: -74% TRANSFORMS: -35%
AUBAGIO® Térfunomide	2013	VO	14 mg par jour	Placebo	TEMPO: -32% TOWER: -36%	TEMPO: -30% TOWER: -32%	TEMPO: -80%	TEMPO: -67%
LEMTRADA® Alemtuzumab	2013	IV	12 mg par jour au cours de 2 cycles de traitement	IFN β -1a	CARE-MS I: -56% CARE-MS II: -49%	CARE-MS I: NS CARE-MS II: -42%	CARE-MS I: -63% CARE-MS II: -46%	CARE-MS I: -17% CARE-MS II: -32%
MAVENCLAD® Cladribine	2017	VO	3,5 mg /kg	Placebo	CLARITY: -58%	CLARITY: -33%	CLARITY: -86%	CLARITY : -73%
OCREVUS® Ocrelizumab	2018	IV	600 mg tous les 6 mois	IFN β -1a	OPERA I: -46% OPERA II: -47%	OPERA I: -43% OPERA II: -37%	OPERA I: -94% OPERA II: -95%	OPERA I: -77% OPERA II: -83%

AMM : autorisation de mise sur le marché ; IFN : interféron ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineux ; NS : non significatif ; SC : sous-cutané ; VO :
voie orale

* pourcentage de réduction par rapport au traitement comparateur dans le cadre des essais d'enregistrement

TABLE 4 : Principaux traitement de fond, résultats des études pivots (37-49).

I.9.4. Stratégies thérapeutiques

Différents critères cliniques et radiologiques sont utilisés dans le cadre des essais cliniques afin d'évaluer l'efficacité des traitements de fond étudiés. Par exemple, le suivi du score EDSS permet de suivre l'aggravation du handicap des patients. Plus récemment, de nouveaux critères composites ont été établis afin d'évaluer de façon plus globale l'évolution de la maladie. Ils permettent de définir des objectifs de traitements et ainsi d'adapter la stratégie thérapeutique.

L'objectif des traitements des formes rémittentes de SEP est de parvenir au NEDA (No Evidence of Disease Activity). Le NEDA correspond à l'absence de poussées, l'absence de progression du handicap mesurée par l'échelle EDSS ainsi qu'à l'absence de lésions cérébrales vérifiées à l'IRM, lésions T2 nouvelles ou élargies et lésions T1 rehaussées par le gadolinium (50).

L'objectif des traitements des formes progressives de SEP est de parvenir au NEPAD (No Evidence of Progression or Active Disease). Le NEPAD correspond à l'absence de progression du handicap mesurée par l'échelle EDSS, le test de marche chronométré sur 25 pieds (équivalent à 7,62 mètres) (T25FW, Timed 25 Foot Walk) et le test de préhension des 9 trous (9HPT, 9 Hole Peg Test), ainsi qu'à l'absence de poussées et de lésions cérébrales vérifiées à l'IRM, lésions T2 nouvelles ou élargies et lésions T1 rehaussées par le gadolinium (50).

Stratégie thérapeutique des SEP-RR

Grâce à la mise sur le marché de différents traitements ayant des modes d'action, des posologies, et des voies d'administration variés, il existe désormais un arsenal thérapeutique conséquent pour limiter les poussées et l'accumulation du handicap. Pour une majorité de patients, en cas d'échec thérapeutique ou de problème de tolérance, l'escalade thérapeutique est envisagée (51).

Classiquement pour les thérapeutiques de première ligne, le principe est d'initier un traitement ayant un effet plutôt modeste mais ayant une très bonne sécurité d'utilisation. Par exemple, les interférons β , l'acétate de glatiramère, le tériflunomide et le diméthylfumarate (33, 52).

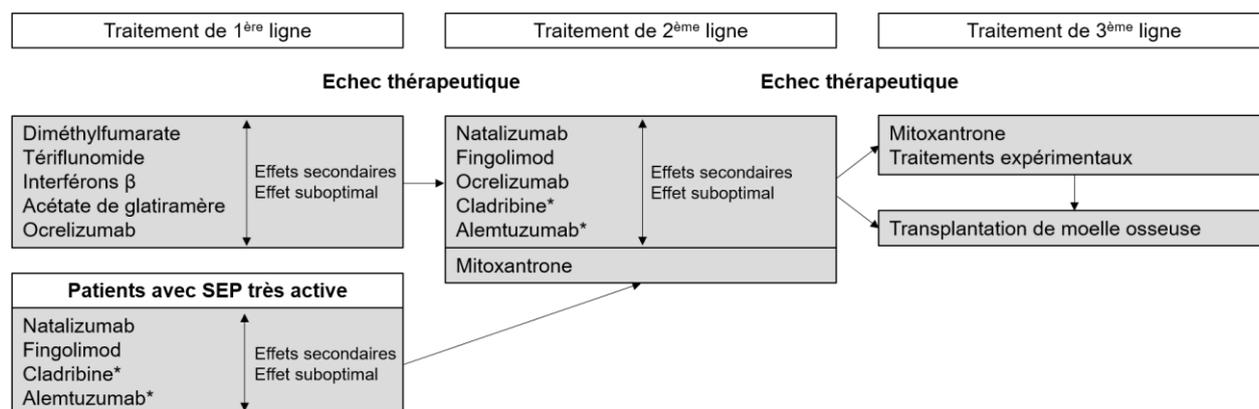
Les autorités de santé ont récemment défini la place d'ocrelizumab comme un traitement de première ou deuxième intention (33).

Les thérapeutiques considérées comme de deuxième ligne sont le natalizumab et le fingolimod (33, 52).

Il y a peu de consignes concernant les thérapeutiques considérées comme de troisième ligne. On considère la mitoxantrone, un puissant immunosuppresseur, les traitements expérimentaux et la transplantation de moelle osseuse comme faisant partie des alternatives de troisième ligne (33, 52).

Lorsque le début de la maladie est sévère, il est conseillé de débiter d'emblée par un traitement de seconde ligne (51).

Dans les formes très actives d'emblée, il existe des thérapeutiques dites d'induction. Après des périodes de traitements, il est attendu un effet prolongé lié à une reprogrammation des cellules du système immunitaire. Par exemple, l'alemtuzumab et la cladribine (33, 52).



* Cladribine : avis défavorable de la commission de la transparence à la prise en charge dans l'indication concernée ; Alemtuzumab : avis de la commission de la transparence ne permettant pas l'inscription sur la liste en sus.

FIGURE 4 : Algorithme thérapeutique.

D'après Sorensen PS. et al. (2014) (51).

Stratégie thérapeutique des SEP progressives

Dans les formes secondairement progressives, l'arsenal thérapeutique est plus limité mais les immunomodulateurs sont utilisés lorsqu'il y a des poussées. Un traitement par cyclophosphamide est envisageable pour des patients jeunes pour lesquels le passage dans la forme progressive est récente et active. Les résultats positifs du siponimod, un modulateur

des récepteurs aux sphingosine-1-phosphates, dans les SEP-SP feront probablement évoluer la stratégie de traitement (33).

Dans les formes primaires progressives, jusqu'à présent la prise en charge était principalement symptomatique car les traitements de fond n'avaient pas apporté la preuve de leur efficacité sur la progression de la maladie. Ocrelizumab est le premier traitement de fond à avoir reçu une indication dans les SEP-PP en janvier 2018 (33).

I.9.5. Traitement des symptômes principaux associés

Fatigue (18, 53)

Plusieurs traitements symptomatiques sont commercialisés mais la plupart n'ont pas d'indication spécifique dans la SEP. Dans les médicaments les plus fréquemment prescrits, on trouve l'amantadine et le modafinil qui ont montré une efficacité modérée contre la fatigue induite par la SEP. La prise en charge de la fatigue est multidisciplinaire et inclut les médecins rééducateurs, les psychomotriciens et les psychologues. La pratique d'une activité sportive permet d'améliorer la fatigue, de même qu'une organisation efficace de la journée et des équipements ergonomiques.

Douleurs (18, 53)

La prise en charge de la douleur dépend du type et de l'intensité de celle-ci. Une prise en charge médicamenteuse peut être instaurée :

- Antidépresseurs : tricycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- Antiépileptiques : prégabaline, gabapentine
- Corticoïde, dans le cadre d'une névrite optique
- Antiinflammatoires non stéroïdiens, paracétamol et opioïdes

Troubles de la marche (18, 53)

La prise en charge des troubles de la marche repose essentiellement sur de la rééducation analytique et fonctionnelle, ainsi que sur l'activité physique, sportive et l'endurance. Si besoin, il existe des techniques adaptées d'aide à la marche comme des attelles, des cannes ou encore des déambulateurs. La dalfampridine, inhibiteur des canaux potassiques voltage-

dépendant, permet d'améliorer les capacités motrices des patients sur la durée. La vitesse de marche est augmentée, le patient améliore entre autres sa force musculaire, son équilibre et le fonctionnement de ses membres supérieurs.

Spasticité (18, 53)

Différents médicaments anti-spastiques existent et permettent de réduire les douleurs, par exemple le baclofène, les benzodiazépines, la tizanidine et le dantrolène. Les injections ciblées de toxine botulique permettent de diminuer le tonus des muscles pendant environ 3 mois. La kinésithérapie associée permet d'améliorer les fonctions actives et passives des patients et donc d'améliorer leur qualité de vie.

Troubles vésico-sphinctériens et sexuels (18, 53)

Divers traitements médicamenteux permettent d'assurer le remplissage, la vidange ou la continence de la vessie :

- Anticholinergiques, pour éviter l'incontinence
- Alpha-bloquants, pour éviter la dysurie
- Injections de toxine botulique intravésicale

La musculation pelvienne et la neuromodulation du sacrum peuvent également être proposées au patient.

Chez l'homme, les troubles de l'érection sont pris en charge par des inhibiteurs de phosphodiesterases, des injections intracaverneuses de prostaglandines et des aides mécaniques comme des pompes ou des bandes élastiques.

Chez la femme, les traitements ont pour objectifs d'améliorer la lubrification et de réduire les troubles de la sensibilité.

Troubles psychologiques (18, 53)

Les troubles de l'humeur peuvent être améliorés par une vie sociale épanouie, en évitant les situations stressantes et par la pratique d'exercices sportifs réguliers. Ils peuvent nécessiter une prise en charge ou un suivi par un psychologue. Il est important de distinguer une baisse de moral ponctuelle d'une dépression qui peut justifier une prescription d'antidépresseurs.

I.10. Pronostic

Le début de la maladie est marqué par une inflammation importante aboutissant à une progression du handicap. Les poussées peuvent laisser des séquelles qui s'additionnent au fil du temps. Les lésions neurodégénératives aboutissent à une diminution progressive du volume cérébral (54).

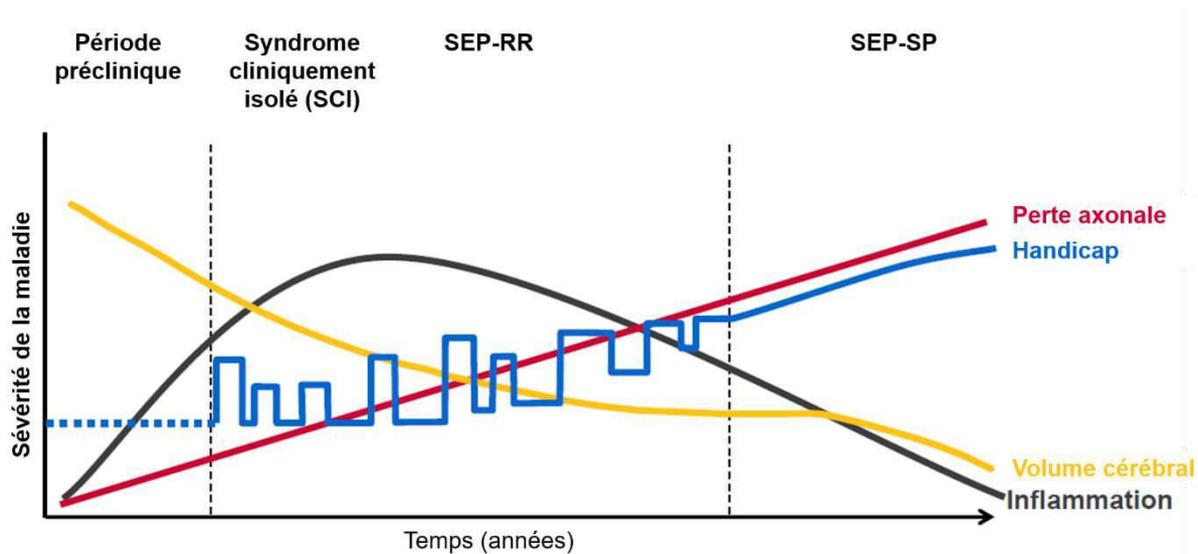


FIGURE 5 : Evolution de la SEP.

D'après une présentation interne à Roche.

Le pronostic de la SEP est très variable cependant certaines étapes importantes ont été bien évaluées. Après un temps médian de 8, 20, et 30 ans d'évolution de la maladie, surviennent respectivement la limitation du périmètre de marche, la nécessité de s'aider avec une canne pour marcher et le recours au fauteuil roulant pour se déplacer (55).

Des facteurs de mauvais pronostic ont été mis en évidence, par exemple l'âge tardif d'apparition de la maladie, une charge lésionnelle importante, un intervalle court entre les poussées (56).

Les patients atteints de SEP ont une durée de vie estimée entre 30 et 50 ans après le début clinique de la maladie. Leur espérance de vie est diminuée d'environ 5 ans par rapport à celle de la population générale et la mortalité est particulièrement liée à l'augmentation du handicap (57).

Éléments importants à retenir :

- La SEP est la première cause de handicap non traumatique chez les jeunes adultes.
- La SEP est une maladie inflammatoire, chronique et auto-immune dans laquelle le système immunitaire attaque la myéline, ce qui détériore progressivement le SNC.
- Environ 100 000 personnes sont touchées par la SEP en France.
- La SEP a une prévalence plus élevée chez les femmes et dans les régions plus éloignées de l'équateur
- Les symptômes de la SEP sont variables et imprévisibles d'un patient à l'autre car la SEP peut détériorer chacune des fonctions assurées par le SNC : ambulation, vision, activités manuelles, cognition, contrôle sphinctérien.
- L'étiologie de la SEP est multifactorielle car plusieurs facteurs de risques génétiques, immunologiques, environnementaux et infectieux ont été identifiés.
- Il existe trois formes évolutives de la maladie, la SEP avec poussées (SEP-R), la SEP secondairement progressive (SEP-SP) et la SEP primaire progressive (SEP-PP).
- A l'heure actuelle, il n'existe aucun test clinique, radiologique ou biologique permettant à lui seul d'établir un diagnostic de SEP, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments.
- Les traitements de la SEP visent à réduire l'inflammation cérébrale, diminuer la durée et l'intensité des poussées et réduire la progression du handicap. Malgré les traitements actuellement sur le marché, il reste de nombreux besoins non satisfaits
- L'évolution de la maladie peut varier d'une personne à l'autre.

II. PARTIE 2 : Fardeau de la maladie et impact sur la qualité de vie

La SEP est l'une des maladies neurologiques les plus courantes au monde. Dans de nombreux pays, c'est la première cause de handicap non traumatique chez les jeunes adultes. Tandis que certains patients atteints de SEP n'ont pas d'invalidité importante au cours de leur vie, jusqu'à 60% des patients ont besoin d'une canne ou sont incapables de se déplacer 20 ans après le début de la maladie (58). Cela a des implications majeures sur la qualité de vie des patients, de leurs familles et amis et de leurs aidants, mais aussi pour la société.

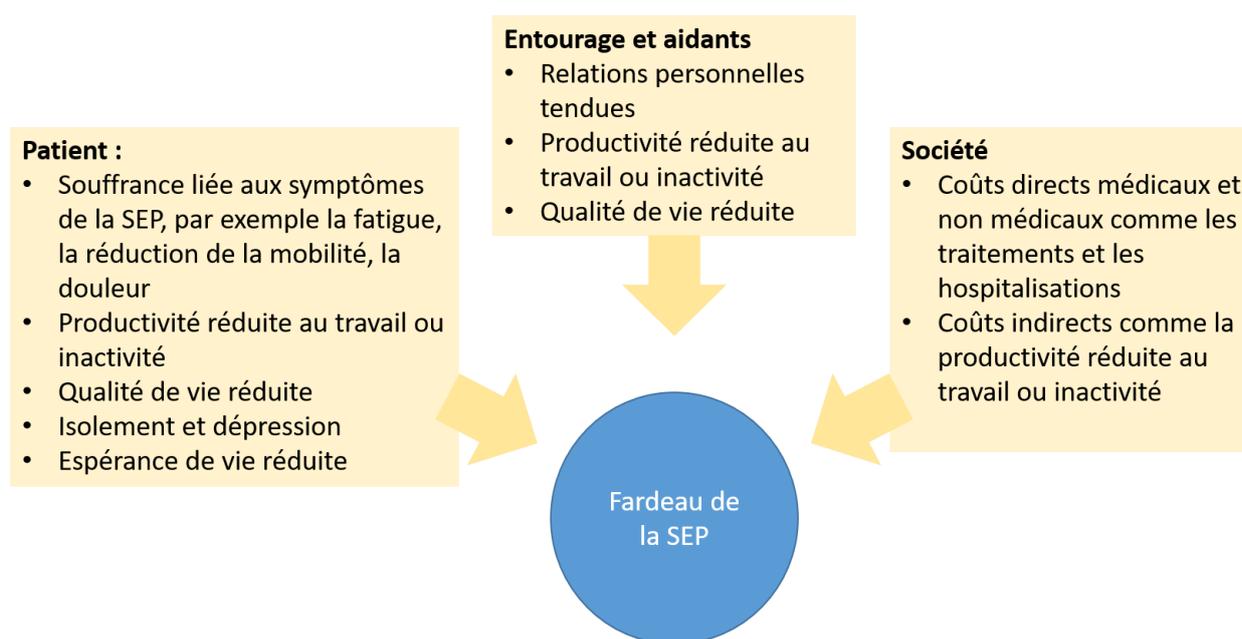


FIGURE 6 : Fardeau de la maladie (59-61).

II.1. Conséquences pour les patients

Selon l'OMS, la qualité de vie est 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 ». La qualité de vie liée à la santé est un concept qui associe les dimensions médicales, psychologiques et sociales de la qualité de vie.

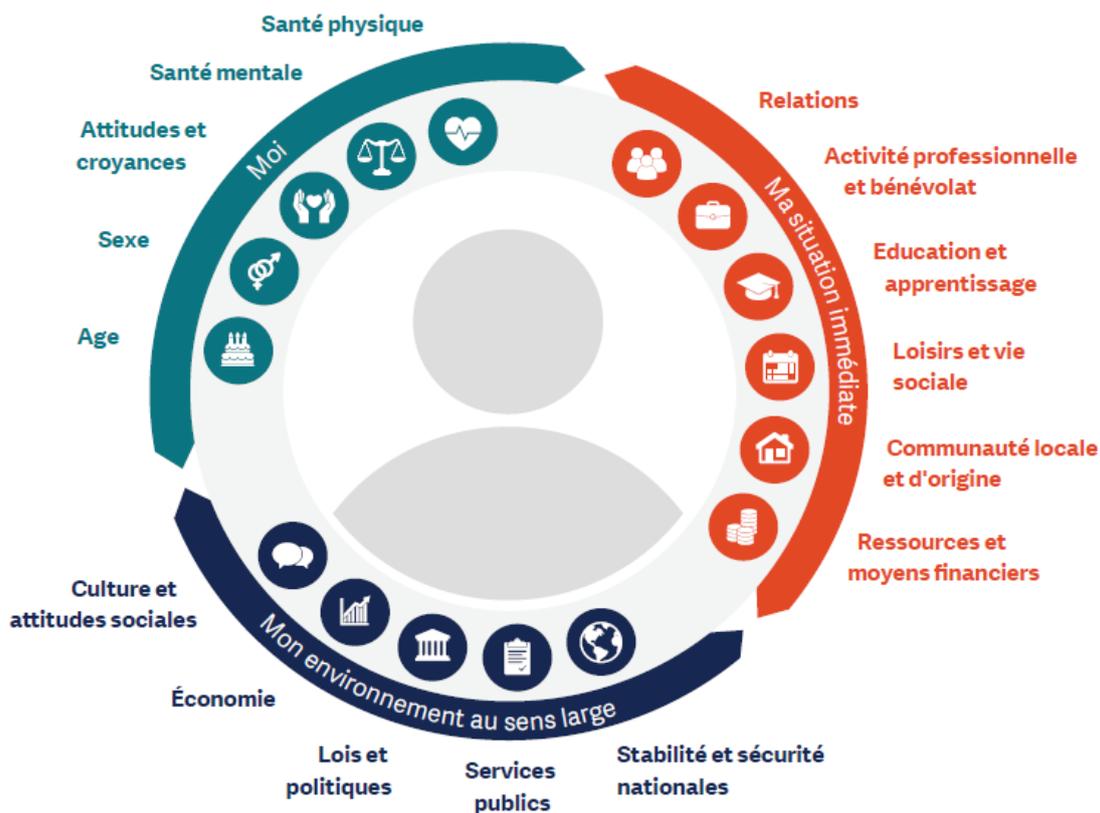


FIGURE 7 : Eléments qui influencent la qualité de vie.

D'après MSIF (62).

La SEP diminue peu l'espérance de vie mais elle impacte différents éléments, comme l'autonomie, l'activité professionnelle, les relations sociales et familiales, qui influencent la qualité de vie des patients et celle de leur entourage et aidants. Les différents facteurs qui influencent la qualité de vie varient d'une personne à l'autre, d'un lieu à l'autre et changent au fil du temps (61).

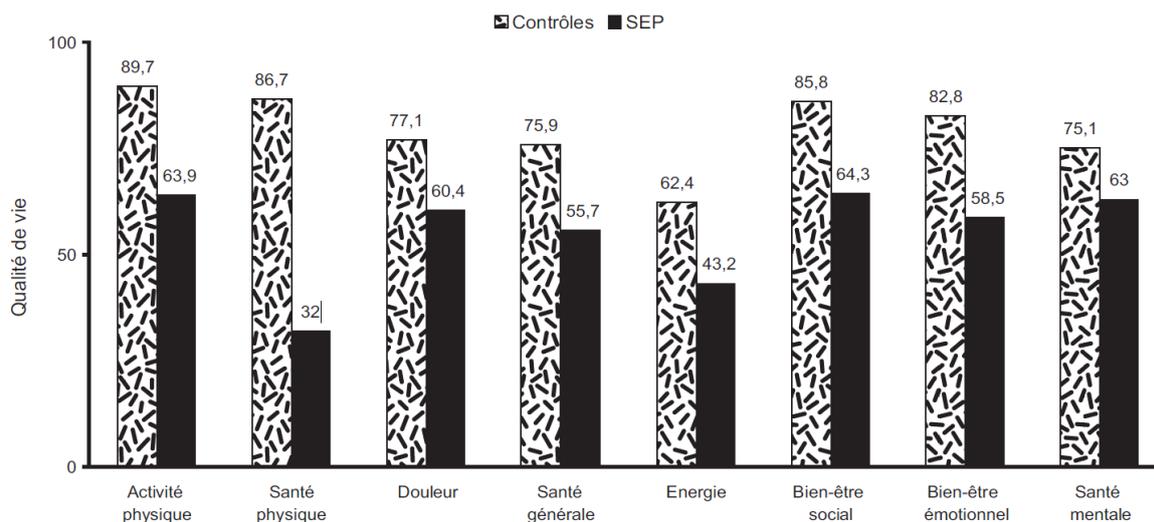


FIGURE 8 : Représentation des différentes dimensions de qualité de vie liées à la santé dans une population de patients canadiens atteints de SEP à handicap moteur faible (EDSS < 2.5) et comparées à un groupe « contrôle » (The Canadian Burden of illness Study Group, 1998).

D'après Clavelou P. et al. (2009) (63).

De nombreux instruments de mesures permettent de d'évaluer la qualité de vie. Ce sont principalement des échelles présentées sous forme d'auto-questionnaires que la personne remplit. Plusieurs échelles existent pour mesurer la qualité de vie lors d'une SEP.

On peut par exemple citer l'échelle SEP-59 (ANNEXE 4), version française de l'échelle MSQoL-54, qui explore l'état de santé perçu des patients. Cette échelle associe les 36 items de l'échelle générique SF-36 et 23 items spécifiques à la SEP. Les 59 items sont regroupés en 16 axes : activité physique, limitations liées à la santé physique, limitations liées à la santé mentale, bien-être social, douleur, énergie, bien-être émotionnel, santé générale, détresse, fonction cognitive, fonction sexuelle, satisfaction sexuelle, troubles sphinctériens, bien-être général, sommeil et support social (64).

L'impact négatif de la SEP sur la qualité de vie est, en général, important dès le début de la maladie, et ce même sans incapacité motrice :

- Dans l'étude de Deloire et al. (2005), le score SEP-59 était de 70/100 (IC 95% = 65-75) chez 56 patients dont le diagnostic de SEP avait été posé depuis moins de 6 mois, d'âge moyen 37 ans et de score EDSS médian 2,0 (13).
- Dans l'étude de Grimaud et al. (2005), le score SEP-59 était de 60/100 (IC 95% = 55-64) chez 73 patients entre le 6^{ème} et le 18^{ème} mois de la maladie (13).

L'annonce du diagnostic d'une maladie chronique est une épreuve difficile qui entraîne des changements émotionnels et psychologiques. La dimension psychologique est donc durement altérée en début de maladie car les patients comparent leur état de santé actuel avec celui d'avant la SEP, sont inquiets des conséquences futures de la maladie et sont incertains quant au retentissement de la SEP sur leur vie et celle de leur entourage. Par ailleurs, la fatigue peut être très importante aux stades précoces de la maladie et ainsi interférer avec les activités quotidiennes (61).

A un stade plus avancé de la maladie, les dimensions physiques sont plus durement altérées alors que les dimensions mentales restent stables :

- Dans l'étude de Vermersch et al. (2002), les dimensions de l'échelle SF-36 les plus altérées étaient « santé générale », « limitations liées à la santé physique » et « activité physique », chez 106 patients d'âge moyen 39 ans, ayant une durée d'évolution moyenne de la maladie de 9 ans et un score EDSS moyen de 3 versus groupe contrôle en bonne santé (13).

D'une manière générale, la qualité de vie se dégrade avec la progression du handicap et notamment l'apparition de troubles moteurs, la fatigue, la dépression et les troubles cognitifs.

Éléments prédictifs forts	Éléments prédictifs modérés	Éléments prédictifs faibles
Dépression	Fatigue	Maladie de longue durée
Perte d'espoir	Anxiété	Symptômes neurologiques
Atteinte cognitive	Difficultés de communication	Forme de la maladie
Perte d'autonomie	Aggravation rapide de la maladie	Chômage
Manque de soutien	Manque d'estime de soi	Charge lésionnelle à l'IRM
Douleurs		

FIGURE 9 : Éléments prédictifs d'une réduction de qualité de vie dans la sclérose en plaques (Mitchell et al., 2005).

D'après Clavelou P. et al. (2009) (63).

Les sept principes pour l'amélioration de la qualité de vie des patients, décrits par la Multiple Sclerosis International Federation (MSIF), permettent de mettre en lumière le fardeau de la maladie (62).

1^{er} principe : « **Besoin d'émancipation, d'indépendance et un rôle essentiel pour les personnes touchées par la SEP dans les décisions qui impactent leurs vies.** » (62)

« Tout le staff est là, c'est le jour de la grande visite. « Maladie neurologique », « incurable », « poussée », « de type sclérose en plaques »... Je ne comprends rien. Et ils s'en vont. Je n'ai pas la force de les retenir. Mais je ne comprends rien. Quelques dizaines de minutes plus tard, une interne arrive, sourire plein de complaisance aux lèvres, je déteste ce sourire. Elle m'apporte des brochures. « Grossesse et Sclérose en plaques », « Sport et Sclérose en plaques », « Psychologie et Sclérose en plaques », « La Sclérose en plaques »... Je ne comprends rien. Je la regarde et lui demande : « Comment ça ? J'ai la sclérose en plaques ? ». »

Par Virginie, Témoignage extrait de <https://www.notresclerose.org/temoignages>

Ce principe affecte tous les aspects de la qualité de vie : la liberté de penser, les croyances personnelles et les valeurs, le droit des patients à disposer d'eux-mêmes. La qualité de vie est améliorée lorsque les patients peuvent participer pleinement aux décisions qui affectent leur vie. Cela signifie avoir la bonne information, les compétences pour l'utiliser au mieux et un contexte favorable à la diversité sous toutes ses formes (62).

Les patients atteints de SEP attendent de recevoir une information claire et précise sur les traitements, les soins mais aussi les droits et les aides auxquelles ils peuvent prétendre. L'information doit donc être disponible à tout moment du parcours de vie afin de laisser les patients libres de prendre les décisions adaptées à leur vie mais aussi celle de leur entourage et aidants.

2^{ème} principe : « L'accès à des traitements et à des soins complets et efficaces pour pallier les besoins changeants en termes de santé physique et mentale liés à la SEP. »
(62)

« Je ne suis qu'au début de mon traitement (7 injections) et je suis déjà impatiente car je voudrais marcher, profiter et péter la forme comme avant... hélas, il faut du temps... je dois apprendre la patience, je me déplace avec une canne, cela m'aide. [...] Il faut que je tienne bon, les recherches sur la maladie avancent !»

Par Olivia, Témoignage extrait de <https://www.notresclerose.org/temoignages>

La SEP est une maladie invalidante qui a de nombreuses conséquences sur la santé physique et mentale des patients. Ces conséquences peuvent être visibles ou invisibles et affecter la qualité de vie. Les symptômes de la maladie varient d'une personne à l'autre, en nature et en sévérité, et varient au cours du temps.

Malgré les avantages cliniques offerts par les traitements de fond existants, il existe un certain nombre de besoins non satisfaits dans la SEP-R.

- Malgré l'instauration d'un traitement de fond, une majorité de patients conserve tout de même une activité de la maladie. L'initiation précoce de traitements hautement efficaces est donc nécessaire pour arrêter ou éventuellement inverser la progression du handicap (65).
- Pour certains traitements, il peut y avoir un compromis entre efficacité et tolérance. Les thérapies hautement efficaces actuellement disponibles ont démontré une réduction du risque de poussées cependant ils sont associés à des problèmes de tolérance et d'adhérence. Un traitement efficace, sûr et bien toléré améliorerait l'équilibre bénéfique / risque.
- Les modalités d'administration des traitements actuellement disponibles peuvent entraîner des problèmes d'adhérence. En sclérose en plaques, le taux de patients non-adhérents atteint 36 à 39% (66). Une administration plus pratique pourrait améliorer l'observance au traitement.

Il existe plusieurs raisons de non adhérence aux traitements utilisés dans la SEP-R. Par exemple, un manque d'efficacité perçu par rapport aux résultats escomptés, la voie d'administration, la tolérance et les événements indésirables, la durée du traitement et du suivi, le coût, etc.

Les traitements de fond existants n'ont pas tous la même voie d'administration ni la même fréquence des prises. Ce sont des paramètres qui influent sur l'adhérence des patients.

Traitement	Posologie	Nombre total de doses par année
REBIF® Interféron β -1a	44 μ g SC 3 fois par semaine	156
COPAXONE® Acétate de glatiramère	20 mg SC par jour	365
AUBAGIO® Térfilunomide	14 mg VO par jour	365
TECFIDERA® Diméthylfumarate	240 mg VO 2 fois par jour	730
TYSABRI® Natalizumab	300 mg IV toutes les 4 semaines	12
GILENYA® Fingolimod	0,5 mg VO par jour	365
LEMTRADA® Alemtuzumab	12 mg IV par jour au cours de 2 cycles de traitement	5
MAVENCLAD® Cladribine	3,5 mg /kg VO	10
OCREVUS® Ocrelizumab	600 mg IV tous les 6 mois	2

IV : intraveineux ; SC : sous-cutané ; VO : voie orale

TABLE 5 : Fardeau des traitements de la SEP (37, 40, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 49).

Jusqu'à l'AMM d'ocrelizumab, aucun traitement n'était disponible dans la SEP-PP. En comparaison avec la SEP-R pour laquelle de nombreux traitements peuvent être proposés aux patients, dans la SEP-PP l'arsenal thérapeutique est beaucoup plus réduit.

- Les patients atteints de SEP-PP connaissent une progression du handicap dès le début de la maladie. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de progression de la SEP-PP est nécessaire.
- Plusieurs essais cliniques ont échoué à démontrer un ralentissement significatif de la progression du handicap. Il y a toujours un besoin non satisfait d'un traitement approuvé ayant une balance bénéfice risque favorable.
- La recherche se poursuit afin de compléter l'arsenal thérapeutique en SEP-PP.

En complément des traitements, une prise en charge multidisciplinaire est requise et l'accès à certains professionnels de santé reste une piste d'amélioration. Un soutien psychologique et émotionnel, sportif et de réhabilitation ainsi qu'un accompagnement social, sexuel et en médecin de la reproduction doit être proposé et accessible.

3^{ème} principe : « Un soutien pour les réseaux des membres de la famille, des amis, des êtres chers et du personnel soignant bénévole. » (62)

« Nous avons traversé ensemble des moments effrayants avec des poussées bien corsées qui changent la vie, franchi des étapes importantes comme l'achat d'un fauteuil, et fait avec un quotidien pas toujours facile à cause de la fatigue et les douleurs. Mais nous surmontons tout cela avec beaucoup d'amour et j'essaie de le soutenir autant que je le peux, autant qu'il me soutient, moi la conjointe en pleine forme mais avec le moral en berne... parfois. »

*Par Sandrine (compagne), Témoignage extrait de
<https://www.notresclerose.org/temoignages>*

La SEP a des répercussions sur la vie du patient, mais aussi sur son entourage : le conjoint, les enfants, les parents, les amis, les collègues mais aussi les aidants.

La qualité de vie d'un patient atteint de SEP est fortement liée à celle de son entourage. Les proches et les aidants peuvent aussi ressentir un impact émotionnel, social et financier lié à la SEP (59). Les patients doivent alors parfois devenir un soutien pour leur entourage.

4^{ème} principe : « Des opportunités professionnelles, de bénévolat, d'éducation et de loisirs accessibles et flexibles. » (62)

« Je continue à travailler car mon handicap est « invisible » pour les autres. Pas pour moi. Je cache ma maladie à mes collègues car je veux être à leur niveau, je travaille dans un cabinet d'avocats. Je fais de grosses journées et après le travail, je sors avec mes collègues... Bref, j'ai vraiment une vie de parisien actif, mais des fois mon corps ne tient pas donc j'invente des mensonges pour pouvoir m'éclipser... c'est moche comme style de vie.

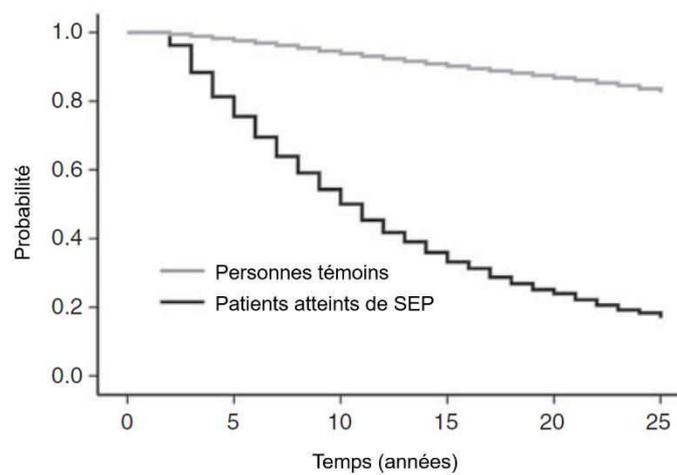
Métro, travail, soirée, mensonge, piqûre, dodo, métro...

Je n'ai pas le choix, je dois mentir, dans mon boulot (comme beaucoup d'autres), nous devons toujours être au « top ». Pas le droit d'être malade ça fait mauvais genre... J'ai peur pour l'avenir, j'ai peur de perdre mon boulot qui me passionne. Pour le moment j'arrive à faire avec, mes RTT sont des journées « perfusion de cortisones » (une perf' par mois). »

Par Franck, Témoignage extrait de <https://www.notresclerose.org/temoignages>

Les activités professionnelles, bénévoles, d'éducation et de loisirs permettent de garder son autonomie, participe à l'équilibre psychologique et l'entretien des relations sociales et donc de maintenir sa qualité de vie (67).

Or, aujourd'hui, 87% des patients considèrent que la SEP est un véritable frein pour trouver un travail. La moitié des patients perdent leur emploi entre 9 et 15 ans après le début de la maladie, même sans une perte réelle de leur capacité de travail. Les principaux facteurs de désinsertion sont les troubles de la motricité, les troubles de la vision, les troubles cognitifs, psychiques et de l'humeur, la fatigue, la dépression, l'anxiété, et le type d'emploi (accessibilité, horaires, travail physique ou de précision, etc) (68).



*FIGURE 10 : Probabilité de rester en activité après l'apparition de la sclérose en plaques.
D'après Pflieger CC. et al. (2010) (69).*

Le pourcentage de patients ayant un emploi décroît rapidement avec l'augmentation du score EDSS. Moins de la moitié des personnes atteintes de SEP et ayant un niveau d'EDSS à 4 ont un emploi. Il n'en reste plus que 8% quand le score EDSS est à 9 (70).

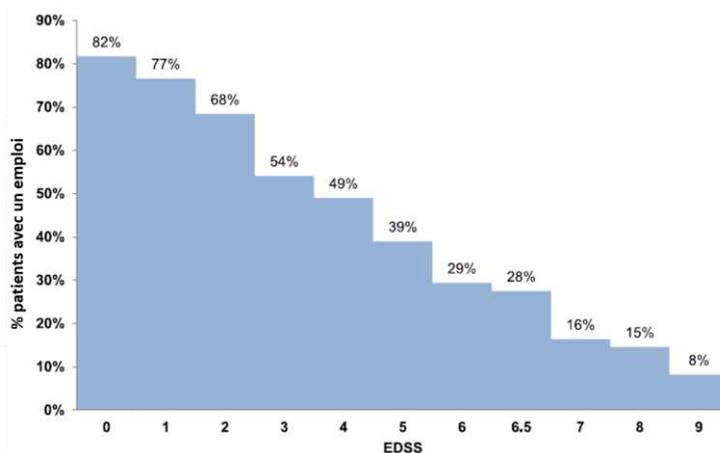


FIGURE 11 : Pourcentage de patients ayant un emploi en fonction du score EDSS.

D'après Kobelt G. et al. (2017) (70).

Du côté des employeurs, la moitié estime que le frein le plus important à l'embauche d'un patient atteint de SEP réside dans le caractère aléatoire de son évolution (68).

5^{ème} principe : « Des espaces, des technologies et des moyens de transport accessibles, qu'ils soient publics ou privés. » (62)

« Ce soir, ce sont les rencontres parents/profs pour mon fils âgé de 14 ans. Mon mari est en retard et je devrais pouvoir me dire : « J'y vais seule ». Oui mais voilà, le collège est tout en escaliers. Pour entrer, rien d'adapté, il faut appeler la concierge pour qu'elle ouvre le portail afin de me permettre d'entrer en fauteuil et 9 fois sur 10 elle ouvre le portillon ouvrant sur les escaliers situés à côté. Quand le portail s'ouvre enfin, la descente est vertigineuse... pour arriver devant des portes battantes ! »

Par Sophie, Témoignage extrait de <https://www.notresclerose.org/temoignages>

Les barrières physiques et l'accès difficile à des bâtiments, transports en commun ou encore lieux publics, compromettent l'indépendance des patients. L'accessibilité de l'environnement est essentielle afin d'éviter les discriminations et de devoir dépendre de son entourage.

Environ 57% des patients estiment que l'aménagement de leur logement est inadéquat par rapport à leur mobilité et capacités physiques. Les principales raisons concernent le manque d'aides financières, la lourdeur et la longueur des démarches, le manque d'information concernant les moyens d'adapter le logement et le refus de certains propriétaires à louer leur logement aux patients atteints de SEP (13).

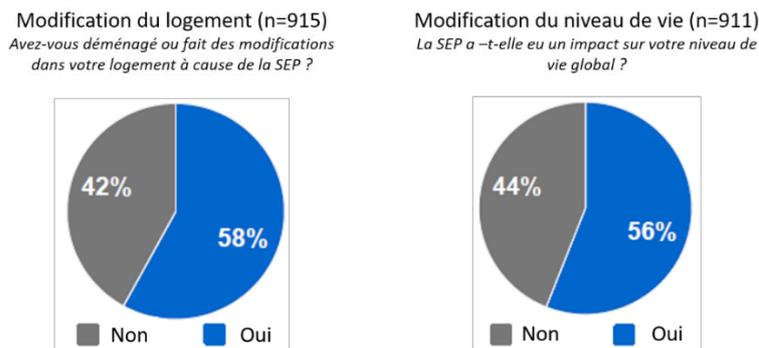


FIGURE 12 : Impact de la sclérose en plaques sur le logement.

D'après Green G. et al. (2008) (71).

Plus de 75% des patients possèdent un véhicule mais environ 11% auraient besoin d'un aménagement de celui-ci car près de la moitié des patients sont gênés par les symptômes de la SEP pour conduire. Environ un tiers des patients a du mal à se garer et parmi eux 69,3% ne possèdent pas de macaron grand invalide civil (GIC) et ne peuvent donc pas se garer sur les places réservées (13).

6^{ème} principe : « Des ressources financières pour répondre aux besoins changeants et aux coûts inhérents à la vie avec la SEP. » (62)

*« Est-ce normal que vos proches se battent sans cesse pour obtenir un peu d'aide ?
Avons-nous le droit d'être écarté ainsi de la société, simplement parce que le handicap fait peur et que l'on devient une charge trop lourde et trop coûteuse pour le système français ?*

Quel homme accepterait tout cela ?

Pas un seul... et pourtant c'est ce qui se passe réellement ici, dans une France qui se dit à la pointe de la recherche médicale et à l'écoute des malades !

Où sont ceux qui crient « Égalité pour tous », afin que je leur montre que « l'égalité » de notre société ne connaît pas nos fauteuils roulants, nos escarres et nos souffrances psychologiques ! »

Par Nathalie (fille de patient), Témoignage extrait de

<https://www.notresclerose.org/temoignages>

Les patients atteints de SEP subissent des coûts financiers associés : des coûts médicaux directs (hospitalisations, traitements), des coûts non médicaux directs (aide à domicile, transports, aménagements), des coûts indirects (situation professionnelle dégradée) et des coûts incorporels (qualité de vie dégradée) (72).

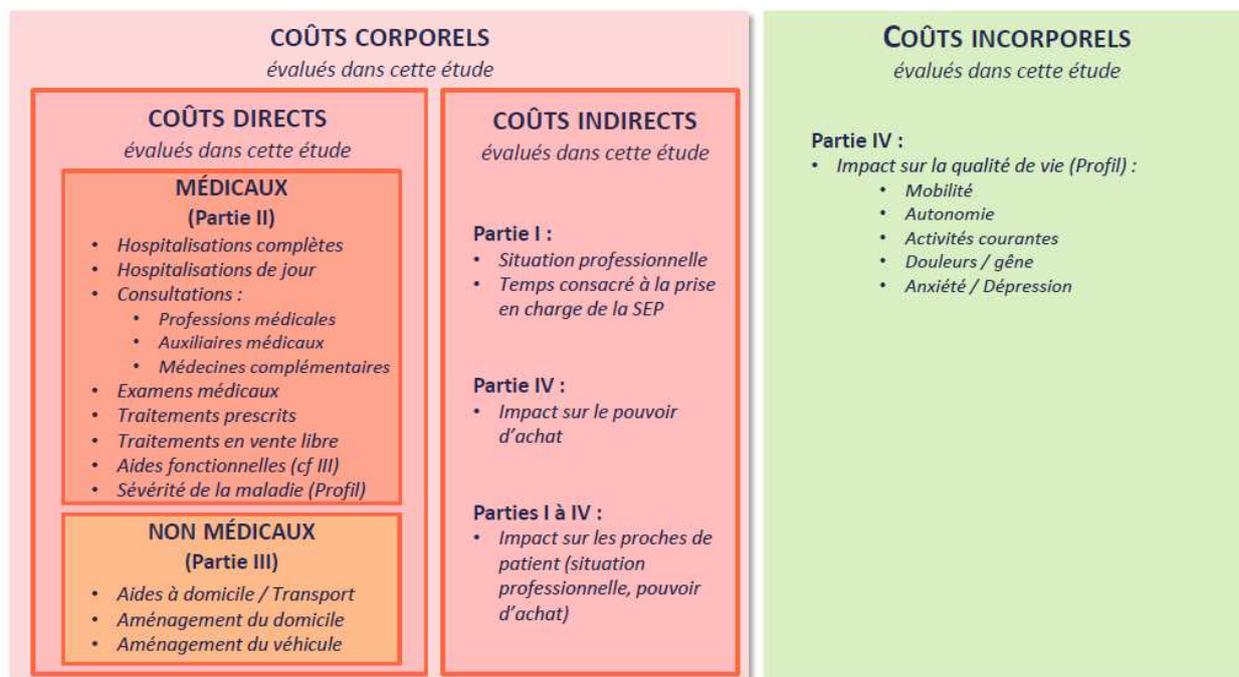
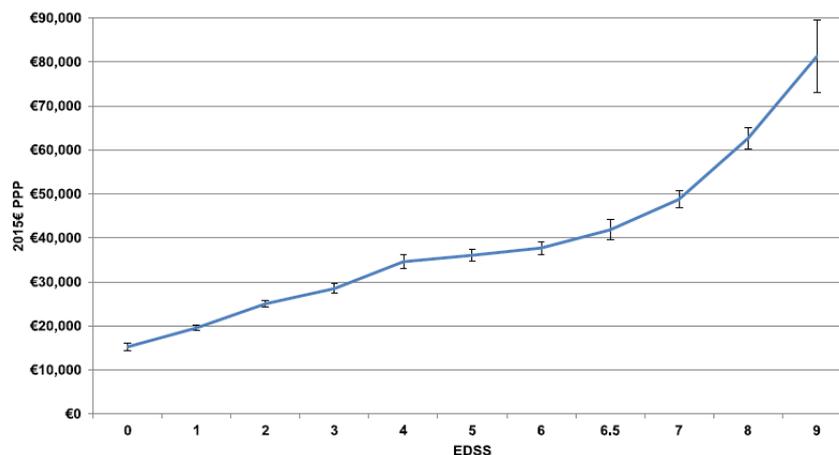


FIGURE 13 : Modèle conceptuel des catégories de coûts liés à la SEP.

D'après Enquête Carenity - Evaluation des coûts restant à la charge des patients et des aidants concernés par la SEP (2017) (73).

Bien que la SEP soit une affection de longue durée (ALD), elle engendre chaque mois des coûts non négligeables pour le patient. En moyenne en 2016, les patients estiment dépenser environ 1500€ par an dont 952€ pour les traitements prescrits et/ou en vente libre (73). Le reste à charge moyen est trois fois plus important chez les personnes ayant une forme sévère de la maladie (73).



2015€ PPP : 2015€ Purchasing Power Parity (2015€ parité de pouvoir d'achat)

FIGURE 14 : Cout annuel total moyen dans l'échantillon de l'étude en fonction du score EDSS, 2015€ PPP (n=16808).

D'après Kobelt G. et al. (2017) (70).

75% des patients estiment que leur pouvoir d'achat a diminué depuis le diagnostic de leur SEP et 20% des patients déclarent que leur pouvoir d'achat a « énormément » diminué (73).

Les patients sont moyennement satisfaits du coût de leur mutuelle et du niveau de remboursement des frais liés à leur SEP (73). 90% d'entre eux aimeraient être mieux remboursés et en particulier pour les services d'aide à domicile, l'aménagement du domicile et le matériel médical (73).

7^{ème} principe : « Des attitudes, politiques et pratiques de soutien qui promeuvent l'égalité et défient la stigmatisation et la discrimination. » (62)

« Je me souviens avoir avoué à un de ses voisins, le soir même où j'ai embrassé Franck pour la toute première fois, que j'étais follement amoureuse. Oui. Déjà. Et que c'était insensé. La réponse fut la suivante :

- "Il faut tout de même que tu le saches, il a une sclérose en plaques..."

[...] Lassé d'expliquer en vain (avec un manque de recul évident, l'annonce de la maladie étant toute jeune d'un an), d'affronter et de décrypter les regards (pitié ? compassion ? dédain ? ou... ? ou... ?), de se battre à la fois contre les préjugés et contre les faiblesses de son propre corps, il avait préféré taire "le mal" pour flirter comme un jeune homme "normal". »

Par Rachel (conjointe), Témoignage extrait de <https://www.notresclerose.org/temoignages>

L'environnement externe affecte également la qualité de vie des patients. La SEP est une maladie peu connue et mal comprise. Du fait des nombreux symptômes invisibles, elle ne retient pas une grande attention de la part des pouvoirs publics.

Le regard des autres, l'indifférence, les attitudes méprisantes, le rejet sont régulièrement cités par les patients. De nombreux clichés subsistent aux yeux du grand public, tels qu'avoir une SEP équivaut à se déplacer en fauteuil roulant. Ce sentiment de rejet engendre parfois la crainte des patients à se montrer en public.

II.2. Conséquences pour l'entourage et les aidants

« Que ce soit avec le neurologue (ou le corps médical en général), la famille, les amis, tout le monde ne s'occupe que du malade, jamais du conjoint ! En 10 ans, personne ne m'a posé la question de savoir comment moi j'allais ! Alors on s'accroche à ce que l'on peut, parce qu'on ne veut pas fuir la vie que l'on a choisie ni la personne que l'on aime. »

Par Cyril (ex-conjoint), Témoignage extrait de <https://www.notresclerose.org/temoignages>

L'impact de la SEP est également important sur l'entourage des patients. Le retentissement personnel et professionnel sur ceux-ci débute dès les premiers stades de la maladie. Certains proches peuvent alors devenir des aidants.

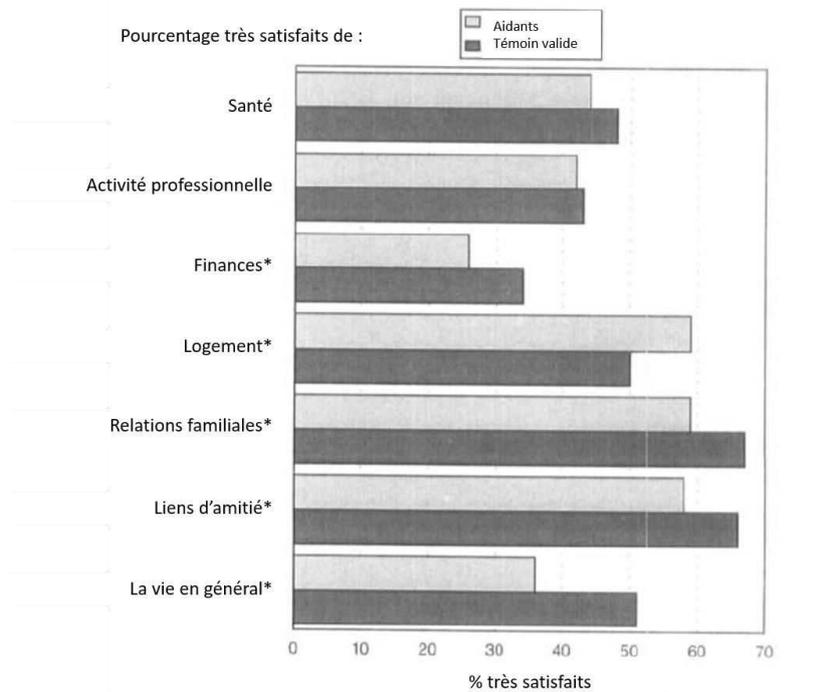
Les aidants naturels, ou informels ou sans statut professionnel, sont d'après une définition du Conseil de l'Europe : « ... Des membres de la famille, des voisins ou d'autres personnes qui prêtent des soins et font de l'accompagnement aux personnes dépendantes, de façon régulière sans être au bénéfice d'un statut professionnel, leur conférant les droits et les obligations liés à un tel statut. Ils ne bénéficient pas d'une rémunération ».

En France en 2016, on compte environ 8,3 millions d'aidants qui accompagnent un proche dépendant, maladie ou en situation de handicap (74). Ils ont un rôle sur le plan humain, émotionnel, physique et social.

En 2005 a été menée une enquête nationale auprès de 72 aidants de patients atteints de SEP avec un handicap lourd (impossibilité de se tenir debout). L'objectif était de mettre en lumière les difficultés rencontrées par les aidants. Parmi ces 32 hommes et 40 femmes, âgés d'en moyenne 59,4 ans, 69,4% sont les conjoints de la personne atteinte de SEP, 19,4% les

parents, 6,9% les enfants. Ils sont seulement 29% encore en activité professionnelle. En effet plus de trois quart des aidants affirment que le caractère aléatoire et imprévisible de la SEP a une incidence sur leur vie professionnelle et est un obstacle majeur à l'évolution de leur carrière. Les aidants fournissent une aide dans la plupart des activités de la vie quotidienne, essentiellement pour la toilette, l'habillement, les soins infirmiers (pansements, sondages urinaires, injections), l'aide au repas, la gestion économique du foyer et le soutien moral. 23,6% des aidants ne bénéficient d'aucune aide comme par exemple une aide-ménagère ou une auxiliaire de vie (13).

L'impact de la SEP sur les aidants peut être important et ne doit pas être minimisé.



*Khi2 p value < 0.05

FIGURE 15 : Comparaison de divers composants de la qualité de vie entre les aidants (n=345) et des personnes témoins valides (n=1692) réalisée à l'aide du General Social Survey.

D'après Aronson KJ. et al. (1997) (59).

Impact sur la santé des aidants

De nombreux aidants sont affectés moralement, psychologiquement et émotionnellement par leur vécu de la situation (74). La SEP étant une maladie imprévisible et instable elle est d'autant plus difficile à gérer car la crainte de voir s'additionner de nouveaux symptômes associée à l'impuissance face à la situation peuvent alimenter l'anxiété. Près de la moitié des aidants se sentent anxieux, nerveux et irritables. Ils sont agités de divers sentiments comme l'atteinte de leur image, la culpabilité, l'injustice, la colère, l'agressivité, le chagrin.

En lien avec ces différents sentiments, les aidants peuvent avoir un sommeil perturbé, peu réparateur qui les amène à consommer plus de somnifères et de psychotropes (74).

L'aspect chronique de la SEP fragilise les aidants sur le long terme, d'autant plus que leur mobilisation augmente avec l'évolution de la maladie et du handicap. Ils font passer le patient en priorité quitte à négliger leurs propres besoins de santé. Le fardeau de la maladie peut devenir extrêmement lourd à porter seul et les aidants peuvent alors être épuisés physiquement et moralement.

Par ailleurs, les aidants s'expriment rarement sur l'impact de la maladie sur leur vie quotidienne personnelle et professionnelle. Moins d'un tiers des « aidants » se sentent compris par leur entourage et beaucoup n'ont pas la possibilité d'exprimer leurs préoccupations (13). Ils pensent rarement à demander de l'aide et sont parfois réticents aux offres de soutien proposés par des professionnels de santé. En effet, bien qu'ils soient indispensables, le soutien psychologique et la participation à des groupes de parole ne concernent qu'une faible proportion d'aidants.

Impact social

Un grand nombre d'aidant voient leurs activités de la vie quotidiennes modifiées pour aider le patient atteint de SEP. Ils consacrent l'essentiel de leur temps au patient et peuvent donc rapidement se retrouver en situation de vulnérabilité sociale tant au niveau socioprofessionnel que des loisirs ou des rencontres amicales.

La SEP peut être responsable de la perte du statut social de l'aidant au travail. Les aidants peuvent être amenés à interrompre de manière répétée leur activité professionnelle pendant un certain laps de temps, réduire leur temps de travail ou bien à cesser définitivement leur activité.

77% des aidants ont peu de loisirs et leurs activités personnelles sont souvent répétitives et peu diversifiées (13). Les sorties sont rares et se font généralement sans le patient atteint de SEP, le plus souvent pour faire des courses. L'isolement et le repli sur soi contribuent à la diminution des interactions sociales. Les rencontres amicales sont donc occasionnelles et près de la moitié des aidants ont perdu des amis depuis le diagnostic de SEP.

Impact relationnel

La SEP induit une modification de la vie du couple, en particulier lorsque l'aidant est le conjoint. Un tiers d'entre eux signalent une modification importante de leur vie commune, sur les plans affectif et sexuel (13).

Les résultats d'une cohorte prospective basée sur l'ensemble de la population danoise atteinte de SEP avec un suivi complet pouvant aller jusqu'à 24 ans, montrent que 24 ans après l'apparition d'une SEP environ 33% des patients restent avec le même partenaire versus 53% des sujets contrôles (75).

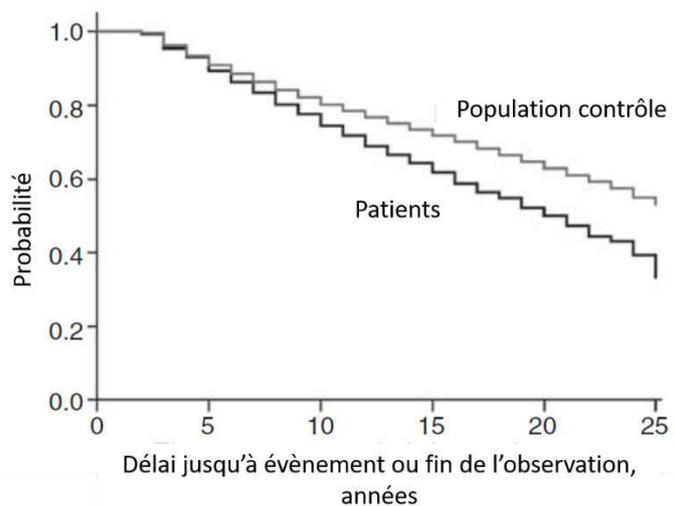


FIGURE 16 : Probabilité brute de maintenir une relation conjugale après l'apparition de la SEP (méthode de la table de survie).

D'après Pflieger CC. et al. (2010) (75).

La SEP affecte significativement la probabilité de maintenir sa relation conjugale par rapport à une population témoin. Chez les patients âgés de moins de 36 ans, le fait d'avoir des enfants de moins de sept ans constitue un facteur de protection important contre le risque de cessation de la relation (75). L'utilisation de ces connaissances pourrait par exemple aboutir à un conseil

matrimonial préventif pour les patients atteints de SEP. Les patients qui divorcent devraient bénéficier d'un soutien psychologique et pratique afin de minimiser le fardeau émotionnel de la perte du partenaire.

Impact financier

La SEP a un impact financier sur le patient mais aussi sur son entourage et ses aidants.

Les proches de patients citent trois composantes principales qui décrivent le fardeau financier de la SEP : les coûts liés à la prise en charge médicale du patient, la baisse du pouvoir d'achat et la diminution des loisirs (73).

Globalement, comment décririez-vous l'impact financier de la SEP de votre proche sur votre vie quotidienne (vie familiale, sociale et professionnelle) ?

Base: n = 60 répondants, 88 réponses

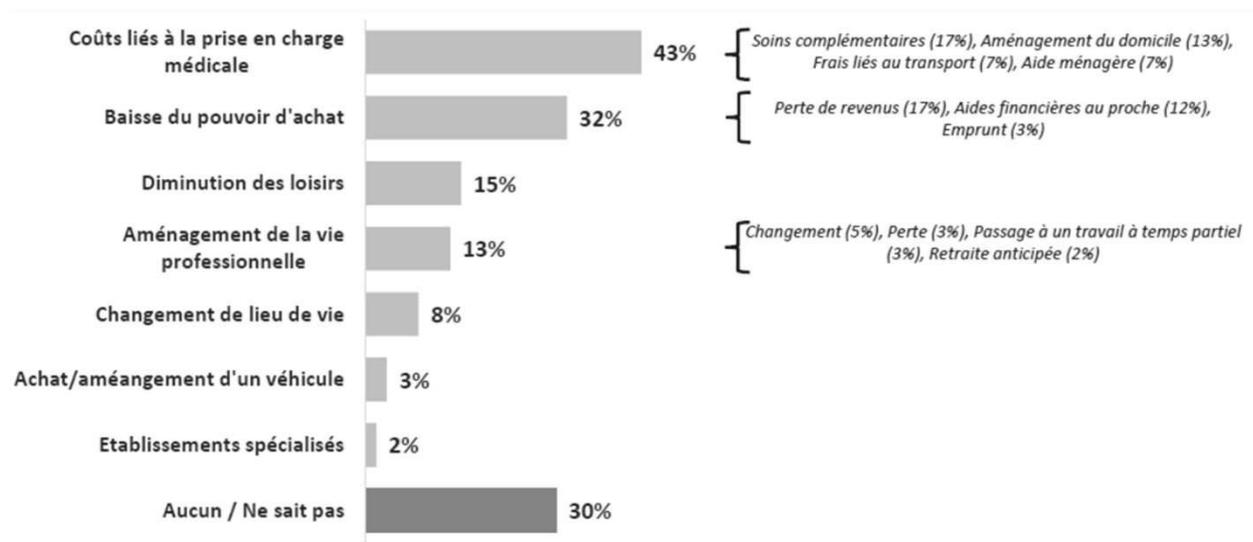


FIGURE 17 : Impact financier de la SEP sur les proches.

D'après Enquête Carenity - Evaluation des coûts restant à la charge des patients et des aidants concernés par la SEP (2017) (73).

L'entourage ne participe pas toujours financièrement aux dépenses médicales et non médicales liées à la SEP, cependant les aidants permettent d'éviter des coûts non médicaux grâce à leur implication quotidienne dans l'aide aux soins, au ménage, aux déplacements, etc.

Une majorité d'aidants déclarent s'impliquer financièrement dans la prise en charge de la SEP, en particulier pour les hospitalisations, le transport, le traitement, les aides et services à

domicile. Ces dépenses s'élèvent à 297€ en moyenne par mois, soit environ 3600€ par an en 2016 (73).

Pratiquement deux tiers des proches estiment que les dépenses liées à la SEP conduisent à une baisse de leur pouvoir d'achat (73). La moitié des proches ont même le sentiment de devoir choisir entre les dépenses liées à leur vie sociale et familiale (loisirs, sorties, rencontres, logement, alimentation, ...) et les dépenses liées à la SEP du patient qu'ils aident (73).

II.3. Conséquences pour la société

Les conséquences économiques de la SEP sont importantes pour la patient, son entourage mais aussi pour la société.

L'évaluation du fardeau économique de la maladie repose sur l'analyse des coûts qui composent le modèle conceptuel des coûts liés à la SEP (voir *FIGURE 13*). Ce modèle répartit l'impact de la SEP dans deux catégories principales : les coûts corporels et les coûts incorporels. Les coûts corporels comprennent les coûts directs médicaux et non médicaux et les coûts indirects.

Le coût total de la SEP est important dans tous les pays bien qu'il y ait des variations considérables d'un pays à un autre (72). La méthodologie des études, les périodes de références et les analyses de coûts peuvent faire varier les estimations.

Pays	Total des coûts médicaux directs (2007 – DI)	Total des coûts non médicaux directs (2007 – DI)	Total des coûts indirects (2007 – DI)	Total des coûts (2007 – DI)
Australie	\$18,809	\$16,167	\$6,890	\$41,866
Autriche	\$20,738	\$10,010	\$17,569	\$48,317
Belgique	\$13,746	\$10,108	\$13,267	\$37,121
Canada	\$3,162	\$2,421	\$15,932	\$21,514
France	\$6,078	\$4,718	\$5,582	\$16,378
Allemagne	\$20,246	\$6,986	\$19,946	\$47,178
Italie	\$13,001	\$19,225	\$13,237	\$45,462
Pays-Bas	\$9,845	\$8,910	\$15,849	\$34,605
Norvège	\$10,995	\$12,472	\$31,023	\$54,489
Pologne	\$3,495	\$2,713	\$11,423	\$17,631
Espagne	\$15,973	\$16,498	\$11,544	\$44,015
Suède	\$15,431	\$21,607	\$17,427	\$54,465
Suisse	\$10,211	\$13,365	\$14,473	\$38,048
Royaume-Uni	\$10,969	\$19,858	\$17,995	\$48,822
États-Unis	\$23,975	\$7,844	\$18,888	\$50,707
Moyenne pondérée	\$13,198	\$11,383	\$16,755	\$41,335

^a Pondérée par prévalence de la SEP dans chaque pays.

TABLE 6 : Total des coûts de la SEP par pays de référence.

D'après MSIF - Global Economic Impact of Multiple Sclerosis. (2010) (72).

Aux États-Unis en 2013, la SEP était la deuxième maladie chronique la plus coûteuse après l'insuffisance cardiaque congestive (76). Les principales composantes du fardeau économique de la SEP étaient la retraite anticipée (34%), les traitements de fond (22%), les soins informels (12%), les arrêts maladie ou le temps de travail réduit (10%), les médicaments de prescription ou en vente libre (6%) (77).

Coûts corporels directs

Les coûts directs d'une maladie représentent la valeur de toutes les ressources utilisées pour le diagnostic, le traitement ou l'adaptation des malades à la situation, qu'il s'agisse par exemple des médicaments, consultations médicales, hospitalisations, soins paramédicaux, biologie, matériel médical, transport.

Selon une étude transversale rétrospective réalisée en France en 2000, le remboursement des médicaments représentait 75,6% de l'ensemble des dépenses de l'assurance maladie, soit 10429€ par patient (13). Le montant total des dépenses de soins remboursés aux patients

de cette étude était de 84,9 millions d'euros auxquels s'ajoutaient 18 millions d'euros d'indemnités ce qui représente 13800€ par patient et par an (13).

Selon l'étude de Marissal et Hautecoeur réalisée en France en 1999, le coût annuel moyen des recours aux soins excluant les coûts médicamenteux, était de 5230€ par patient dont 75,4% pour le coût hospitalier (13). Le type de SEP, le niveau de handicap et la fréquence des poussées étaient considérés comme les éléments ayant le plus d'impact sur ce coût (13).

Dans cette même étude, les coûts ambulatoires représentaient 24,6% des recours aux soins, dont des coûts de kinésithérapie, ergothérapie, orthophonie et soins infirmiers (13).

Les coûts directs liés à la SEP augmentent selon le degré de handicap mesuré par l'échelle EDSS et sont généralement 2,5 à 7 fois plus élevés chez les patients ayant un score EDSS supérieur (60).

Coûts corporels indirects

Les coûts indirects comprennent le changement ou la perte de travail et du salaire associé, l'impact sur l'emploi et la santé des proches du patient.

Les arrêts de travail, la réduction des heures de travail, la mise en invalidité, le changement de travail, la perte d'emploi ou encore la retraite anticipée des patients, contribuent au coût social pour la société.

L'étude de Kazaz et al. menée en France en 2000 sur coûts indirects liés aux incapacités de travail, a permis de noter que près d'un quart des patients percevait une pension d'invalidité et 35,5% des indemnités journalières (13). En 2000, 18 millions d'euros étaient consacrés aux pensions d'invalidité et indemnités journalières sur les 102,9 millions remboursés par le régime général d'assurance maladie (13).

L'entourage et les aidants sont également concernés par la réduction de leur activité professionnelle. Ils sont moins productifs ce qui implique un impact budgétaire.

Coûts incorporels

Les coûts incorporels font référence à l'impact de la SEP sur la qualité de vie des patients, des proches, des aidants mais aussi des soignants.

La qualité de vie des patients est très altérée chez les patients atteints de SEP, or l'espérance de vie dépend en partie de la qualité de vie. L'espérance de vie des patients atteints de SEP est peu diminuée en comparaison avec la population générale cependant les années en bonne santé qui sont perdues engendrent un coût économique.

II.4. Témoignage patient

II.4.1. Méthodologie

J'ai rencontré Armand THOINET fin mai 2018 lors d'une remise de prix de communication en santé. C'est un jeune homme souriant, agréable et qui met les gens tout de suite à l'aise. Nous avons échangé quelques mots avant que je lui expose mon projet d'entretien d'un patient atteint de sclérose en plaques. Armand m'a donné sa carte de visite et nous avons ensuite échangé par email.

L'entretien est une méthode exploratoire de recherche et d'investigation qui permet d'obtenir des informations sur les attitudes, les comportements, les opinions, les représentations d'individus dans la société. A la différence des questionnaires, l'entretien permet à l'interlocuteur de s'exprimer librement.

Pour cet entretien, j'ai souhaité avoir une discussion libre permettant d'échanger dans un cadre non strict et laissant une grande liberté de parole à Armand. J'ai voulu cet échange comme un retour d'expérience, à la manière d'une interview dans un journal. J'ai tout de même convenu avec Armand d'un guide d'entretien (*ANNEXE 5*) composé de toutes les thématiques que je souhaitais aborder, principalement des questions ouvertes réparties en 3 grands thèmes :

- **Contexte** : quel est ton historique avec la SEP ? Premiers symptômes ? Annonce du diagnostic ? Premières réactions ?
- **Le fardeau de la maladie** : peux-tu décrire ta vie quotidienne avec la SEP ? Quelles sont les conséquences de la maladie sur ta vie, celle de tes proches et aidants ? Quel est l'impact de la SEP sur ta qualité de vie ?
- **Amélioration de la qualité de vie** : comment gères-tu ta maladie au quotidien ? Qu'est ce qui t'aide dans ta vie quotidienne ? Que fais-tu et que font tes proches, aidants, la société pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de SEP ?

Nous nous sommes rencontrés à Paris et nous avons parlé pendant 2 heures. Toute notre entrevue a été enregistrée afin de retranscrire les propos d'Armand le plus fidèlement possible. J'ai ensuite saisi le contenu de manière exhaustive mais Armand n'a pas souhaité que l'entretien soit retranscrit en intégralité, il a validé l'article synthétique ci-dessous.

Armand ne représente pas le point de vue de tous les patients touchés par la SEP mais son entretien permet de se faire une idée de son quotidien avec la maladie.

II.4.2. Réponses aux questions

« Juste avant mes 19 ans c'est là que tout a basculé ! » se souvient Armand Thoinet, désormais 25 ans, atteint de sclérose en plaques. Armand a fait ses premières poussées très tôt, il voyait double à l'effort, petit à petit sa voix a changé et il était constamment fatigué, *« impossible de suivre le rythme en cours ou au rugby »*. Il a pourtant fallu attendre plusieurs années pour que le diagnostic soit posé. L'annonce marque un changement brutal le plus souvent vécu comme traumatique, il y a un avant et un après diagnostic. Il s'en est suivi une période d'errance du point de vue personnel car Armand s'est beaucoup renfermé sur lui-même *« Pendant presque six mois je n'ai rien fait de ma vie, les deux ans d'après, pas grand chose. »*. Lorsqu'il reprend ses études, il est en colère *« j'ai été plus de deux ans en colère en me demandant « pourquoi moi ? », j'accumulais tout donc je me renfermais encore plus sur moi, je n'avais pas de liens sociaux, j'ai perdu des amis et j'en voulais beaucoup à ceux qui étaient malades mais qui n'avaient quasiment « rien ». »* mais il s'accroche et obtient son diplôme. Le regard des autres et les discriminations ont parfois été difficiles car tout le monde n'est pas toujours compréhensif *« Ce qui a été dur c'était les autres. Tout le monde avait du mal à comprendre pourquoi je ne faisais pas telle ou telle tâche, pourquoi je faisais les choses différemment et pourquoi surtout j'étais moins rapide qu'eux. »*.

Ce sont trois proches qui lui ont fait comprendre qu'il fallait qu'il se reprenne, qu'il arrête de se plaindre et qu'il fasse quelque chose de sa vie. Pendant plusieurs mois il suit alors une psychothérapie qui l'aide à s'ouvrir, à parler de sa maladie mais surtout à reprendre le sport.

Aujourd'hui, Armand vit au rythme de sa maladie, l'avenir est parfois incertain *« Ce n'est pas simple parce qu'on ne sait jamais comment on va se lever le lendemain. J'ai connu des gros coups de moins bien avant, je sais désormais où ça peut m'amener et surtout j'ai les solutions pour me relever. J'arrive enfin à me projeter tout en sachant que je peux éventuellement tout arrêter. »* mais ses défis sportifs l'amènent à se surpasser. Il va de plus en plus loin, bien entouré par ses proches qui le soutiennent à chaque étape. *« Le sport m'a vraiment aidé. Faire*

quelque chose qui me plait est primordial. J'avais beau aller chez le kiné avant, je n'avais plus envie car je ne voyais pas d'amélioration. Depuis que je me suis mis à ce qui me plait, je vois des améliorations sur le plan physique, moral, social, etc. donc je continue dans ce que j'aime. Pour mon dernier gros défi en juin, je voulais associer les 3 sports qui ont fait de moi ce que je suis devenu : le kayak, le cycle et la marche. Je suis parti d'Evian pour un tour du lac Léman, 160 km en kayak. Puis Evian – Lyon en vélo (360 km), avec une partie en tandem et une partie en hand-bike (vélo à bras). Et enfin Lyon – Le Puy-en-Velay à pied (165 km). Je ne pensais pas aller au bout mais mon but ce n'était pas d'y arriver à tous prix mais plutôt d'essayer, de me lancer, d'oser sortir de ma zone de confort... La performance on s'en fout, ce qui compte c'est de faire ce que jamais on n'aurait fait sans la maladie. Ça peut être du sport, moi c'est le sport, mais ça peut être tellement autre chose : du théâtre, du chant, de la musique... Il faut simplement trouver son moyen de basculer vers le positif. »

Éléments importants à retenir :

- **La SEP a des répercussions majeures sur la qualité de vie des patients, de leur entourage et aidants, mais aussi sur la société.**
- **Les 7 principes de la MSIF pour l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de SEP :**
 - **L'émancipation, l'indépendance et un rôle essentiel pour les personnes touchées par la SEP dans les décisions qui impactent leurs vies**
 - **L'accès à des traitements et à des soins complets et efficaces pour pallier les besoins changeants en termes de santé physique et mentale liés à la SEP**
 - **Un soutien pour les réseaux des membres de la famille, des amis, des êtres chers et du personnel soignant bénévole**
 - **Des opportunités professionnelles, de bénévolat, d'éducation et de loisirs accessibles et flexibles**
 - **Des espaces, des technologies et des moyens de transport accessibles, qu'ils soient publics ou privés**
 - **Des ressources financières pour répondre aux besoins changeants et aux coûts inhérents à la vie avec la SEP**
 - **Des attitudes, politiques et pratiques de soutien qui promeuvent l'égalité et défient la stigmatisation et la discrimination**
- **L'impact de la SEP sur les aidants peut être important et ne doit pas être minimisé : impact sur leur santé, impact social, relationnel et financier.**
- **Le coût total de la SEP est également important pour la société, et ce dans tous les pays. Son évaluation passe par l'analyse des coûts qui composent le modèle conceptuel des coûts liés à la SEP.**

III. PARTIE 3 : Données de vie réelle et amélioration de la qualité de vie

Les résultats des essais cliniques contrôlés randomisés représentent le meilleur niveau de preuve mais ils ne sont pas facilement généralisables à la population générale du fait d'une population plus large et hétérogène, du dosage, des conditions de prescription et de l'observance.

Les données de vie réelle sont donc complémentaires des essais cliniques et deviennent un objectif stratégique à la fois pour les autorités de santé mais aussi pour les industriels car elles permettent de sortir du cadre des essais cliniques traditionnels (78).

Les enjeux sont multiples : suivi du bon usage, efficacité et tolérance des médicaments en vie réelle, amélioration de la qualité des soins, personnalisation des prises en charge, production de connaissances scientifiques, etc (79).

III.1. Définition

D'après le rapport « Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé - L'exemple du médicament » (80), « on désigne sous le terme « données de vie réelle », ou « données de vraie vie », des données qui sont sans intervention sur les modalités usuelles de prise en charge des malades et ne sont pas collectées dans un cadre expérimental (le cadre notamment des essais cliniques randomisés contrôlés), mais qui sont générées à l'occasion des soins réalisés en routine pour un patient, et qui reflètent donc a priori la pratique courante. »

III.2. Sources

Les données sont collectées en dehors des contraintes des essais cliniques contrôlés randomisés conventionnels afin d'évaluer ce qu'il se passe dans la pratique clinique normale.

De telles données peuvent provenir de multiples sources (80) :

- Données médico-administratives
- Registres et cohortes
- Etudes observationnelles

- Données issues de la production de soins en routine
- Données produites par les patients

III.2.1. Données médico-administratives

La France est l'un des rares pays en Europe, voire dans le monde, qui dispose de systèmes d'information centralisés couvrant l'ensemble de la population. Les données enregistrées en routine sont objectives, exhaustives, individuelles, médicalisées, structurées et codées de manière standardisée et elles permettent d'obtenir des informations sur le recours aux soins, les hospitalisations, le handicap, les prestations sociales et l'activité professionnelle (81).

Ces bases de données ont un intérêt potentiel majeur pour la pharmaco-épidémiologie. Leur utilisation est encore faible et elle nécessite un important travail méthodologique (82).

La loi de modernisation du système de santé français du 26 janvier 2016 a permis la création du système national de données de santé (SNDS) (83). Le SNDS rassemble et met à disposition des informations de santé pseudonymisées collectées par des organismes publics. En 2019, le SNDS sera alimenté par cinq bases différentes :

- Les données de l'Assurance Maladie en provenance de la base système national d'information inter régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM)
- Les données des hôpitaux et autres établissements de santé en provenance de la base programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)
- Les données statistiques relatives aux causes médicales de décès en provenance de la base de causes médicales de décès (BCMD) du CépiDC de l'Inserm
- Les données relatives au handicap en provenance des maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) gérées par la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA)
- Un échantillon représentatif de données de remboursement par bénéficiaire en provenance des mutuelles

Le SNDS constitue une avancée considérable pour analyser et améliorer la santé de la population.

III.2.2. Registres et cohortes

D'après le portail Epidémiologie France (84),

- « Un registre est un recueil continu de données individuelles intéressant un ou plusieurs événements de santé, visant l'exhaustivité dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et/ou de santé publique. »
- « Une cohorte est constituée d'un ensemble de sujets partageant un certain nombre de caractéristiques communes, suivis dans le temps à l'échelle individuelle afin d'identifier la survenue d'évènements de santé d'intérêt. »

Le registre MSBase est un registre en ligne international pour les cliniciens chercheurs en SEP (85). Il s'agit d'un outil gratuit de collecte de données électroniques, de gestion d'études et de collaboration en ligne avec des chercheurs dans le monde entier. Le registre recueille et regroupe des données patients codées provenant des visites cliniques de routine. Cet outil de recherche peut être utilisé par les hôpitaux et les cliniques pour fournir des données à MSBase afin de participer à des analyses mondiales ou pour mener leurs propres études.

En France, il existe l'observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP). C'est une cohorte nationale de patients atteints de SEP qui comportait 68 097 dossiers cliniques provenant de 36 centres en juin 2018 (86). L'OFSEP est un outil épidémiologique qui associe les données cliniques issues du logiciel de recueil EDMUS, les données d'imagerie et les prélèvements biologiques afin de favoriser la recherche clinique et translationnelle sur la SEP (87).

La collecte et la centralisation des données cliniques se déroulent selon quatre grandes étapes. Tout d'abord les patients sont informés du projet OFSEP et ils signent un consentement libre et éclairé. Puis un ensemble de données cliniques minimales définies selon la fiche minimale OFSEP (*ANNEXE 6*) est collecté par le neurologue à chaque consultation avec le patient. Les données collectées doivent ensuite être saisies dans le logiciel EDMUS, une vérification de leur qualité est directement effectuée dans le logiciel. Enfin, les données sont envoyées au centre de coordination national, deux fois par an le 15 juin et le 15 septembre (87).

L'OFSEP émet des recommandations sur les protocoles d'imagerie IRM cérébral et médullaire afin d'homogénéiser les différentes séquences (88). Les données IRM des patients de la cohorte sont centralisées sur la plateforme de neuroimagerie Shanoir. Deux fois par an, les données IRM de Shanoir sont exportées vers le centre de coordination national (87).

Des prélèvements (sang, urine, LCR, selles, etc) sont régulièrement effectués dans le cadre de la prise en charge des patients. Des échantillons sont réalisés sur ces prélèvements et ils sont transmis aux centres de ressources biologiques participants afin de constituer des cohortes biologiques (87).

III.2.3. Etudes observationnelles

Les données observationnelles dans les avis de transparence sont issues de la description de la maladie et sa prise en charge (besoin médical, population cible, intérêt de santé publique), de l'évaluation de l'efficacité « en vie réelle », de l'évaluation des effets indésirables (par exemple les réévaluations des pilules de troisième génération) et de la description des conditions d'utilisation (caractéristiques des patients, place dans la stratégie thérapeutique, bon usage...)

Les sources des données observationnelles sont diverses :

- Etudes publiées : études référencées dans les notes d'intérêt thérapeutique (NIT), recherches bibliographiques
- Etudes à l'initiative des laboratoires, le plus souvent descriptives (population cible, modalités d'utilisation)
- Etudes institutionnelles : ANSM, CNAM, Santé publique France
- Requêtes non publiées : SNDS, bases de prescription
- Etudes demandées par les autorités de santé : études post-AMM, études post-inscription (EPI) demandées par la commission de la transparence (CT), le comité économique des produits de santé (CEPS), etc

Entre 2010 et 2017, en moyenne de 15 demandes d'EPI par an ont été déposées et 98 études sont en cours.

En 2017, 12 demandes d'EPI ont été déposées :

- Pour 6 spécialités avec un ASMR III ou IV et un SMR important, il s'agissait de demandes de données observationnelles descriptives (modalités d'utilisation, caractéristiques des patients, efficacité « vie réelle » ...)
- Pour 6 spécialités avec un ASMR V et un SMR important à faible, il s'agissait de demandes de données complémentaires d'efficacité. Pour 4 de ces demandes, il s'agissait de demandes de données comparatives.

En 2017, 20 protocoles d'EPI, toutes des études observationnelles descriptives, ont été validés donnant lieu à 12 études de terrain (7 études ad hoc et 5 études prévues par l'AMM) et 8 études sur données préexistantes (1 étude SNDS et 7 analyses secondaires à partir de cohortes académiques)

Fernandez et al. ont extrait en 2016 des données de la CT permettant d'analyser les modalités de prise en compte des résultats des EPI terminées dans les avis de la CT. En médiane, il a fallu six ans aux industriels pour déposer les résultats définitifs de 135 EPI. Dans 69% de ces avis rapportant les résultats définitifs d'EPI, aucune modification du SMR et/ou de l'ASMR n'a été observée. Dans 31 % de ces avis, une modification du SMR et/ou de l'ASMR a été constatée, très majoritairement effectuées vers la dégradation du SMR et/ou de l'ASMR (89).

Les EPI sont un complément indispensable aux études cliniques et sont importantes lors de l'évaluation d'un médicament même si elles ne modifient le SMR et/ou l'ASMR que dans une minorité de cas (89).

Dans la SEP, on peut notamment citer l'étude CLIMB (Comprehensive Longitudinal Investigation of Multiple Sclerosis) du Brigham and Women's Hospital et l'étude EPIC (Expression, Proteomics, Imaging, Clinical) de l'UCSF Multiple Sclerosis Center.

- L'étude CLIMB est une étude à grande échelle et à long terme portant sur des patients atteints de SEP. Elle a été conçue pour étudier l'évolution de la maladie en identifiant les facteurs prédictifs d'évolution de la maladie ainsi que l'impact des traitements actuels sur la progression de la maladie et l'accumulation du handicap (90).
- L'étude EPIC est une étude observationnelle de plus de 500 personnes consacrée à l'élargissement des connaissances sur la SEP. L'étude EPIC utilise des techniques d'imagerie, moléculaires, cellulaires et bioinformatiques avancées pour mieux comprendre la progression à long terme de la maladie (91).

III.2.4. Données issues de la production de soins en routine

En médecine de ville on peut recueillir les diagnostics à partir des dossiers médicaux. On peut citer les données issues de l'observatoire de la médecine générale, l'étude permanente de la prescription médicale d'IMS Health, la base de données du GERS (80).

A l'hôpital le PMSI contient beaucoup d'informations mais elles sont souvent insuffisantes, dispersées et structurées différemment en fonction des hôpitaux (80).

Les pharmaciens d'officine, les laboratoires de biologie et d'autres professionnels de santé génèrent aussi des données intéressantes, notamment sur l'adhésion au traitement, l'observance et l'arrêt de traitement (80).

III.2.5. Données produites par les patients

Des données peuvent également être collectées directement auprès des patients (80), par le biais :

- Des associations de patients : voir en *ANNEXE 7* les principales associations de patients dans la SEP
- D'objets connectés d'automesure
- De la saisie de données par le patient lui-même
- Des réseaux sociaux et forum de patients : par exemple PatientsLikeMe, Carenity

Les associations de patients mettent régulièrement en ligne des questionnaires ou des appels à témoignages sur leurs sites internet respectifs dans le but de recueillir des données qui seront utiles pour mieux comprendre la SEP et améliorer le quotidien des patients.

L'application mobile et dispositif médical MSCopilot développé par Ad Scientiam est utilisée pour le suivi de la sclérose en plaques en vie réelle. L'application adapte sur smartphone les tests standards réalisés en consultation clinique pour permettre au patient de les effectuer chez lui. Le patient s'autoévalue à domicile (périmètre de marche, dextérité, cognition, vision à bas contraste) pour mesurer l'évolution de la SEP de façon régulière entre les consultations et donc améliorer le suivi de sa maladie. Cette application a été créée en relation avec un

comité scientifique composé de neurologues et avec un comité de patients et associations de patients (ARSEP, AFSEP, APF) (92).

Il existe d'autres solutions digitales qui visent à comprendre la progression de la maladie et améliorer la vie quotidienne des patients atteints de SEP. On peut par exemple citer FLOODLIGHT, une application mobile développée par Roche, utilisée lors d'essais cliniques et actuellement en étude pilote prospective visant à évaluer la faisabilité de la surveillance à distance des patients atteints de SEP grâce aux technologies digitales (93).

Les données préliminaires de FLOODLIGHT suggèrent que les patients sont fortement impliqués dans les évaluations basées sur les smartphones et les smartwatches. Les analyses précoces de corrélation entre les tests de l'application et les mesures cliniques, à l'inclusion et à la semaine 12, suggèrent que la surveillance sur smartphone pourrait devenir un outil puissant pour surveiller la SEP en vie réelle. Les résultats initiaux de la surveillance passive et continue indiquent que FLOODLIGHT peut collecter des résultats significatifs de manière non intrusive et que des algorithmes de surveillance passifs peuvent être capables de détecter une évolution de la maladie (94).

FLOODLIGHT devrait donc fournir des informations supplémentaires sur la possibilité d'intégrer des technologies numériques peu intrusives et auto-administrées dans les routines quotidiennes des patients pour une surveillance plus précise de la maladie et améliorer la qualité de vie patient grâce à une plus grande réactivité et personnalisation (94).

III.3. Apports des données de vie réelle – Revue de la littérature pour étudier différents facteurs influençant la qualité de vie des patients

Les recherches ont été effectuées en consultant les principales bases de données médicales en ligne (PubMed, Google Scholar) afin de recueillir des informations pertinentes récentes sur l'apport des données de vie réelle en SEP. Les termes de recherche étaient les suivants : multiple sclerosis, real world evidence, quality of life, quality of care. D'autres termes de recherches ont pu être ajoutés en fonction des différentes parties de la revue. La première partie de cette revue se concentre sur les traitements médicamenteux, les trois parties suivantes sont plus brèves et abordent le tabagisme, la vitamine D et les activités physiques et sportives. Des articles datant de 2007 à 2018 ont été étudiés. Cette recherche a été menée pendant les mois de juillet à septembre 2018.

Différents usages des données de vie réelle sont possibles (80) :

- « Surveillance de la sécurité des produits de santé mis sur le marché »
- « Surveillance de l'usage »
- « Prise en charge financière sous conditions »
- « Evaluation de l'efficacité et de l'efficience en vie réelle »
- « Rémunération en fonction de la performance / des résultats »
- « Echanges et comparaisons de pratiques pour améliorer la qualité des soins et optimiser les traitements »
- « Production de connaissances pour développer de nouveaux traitements ou services »

De nombreuses informations ont pu être apportées grâce aux données de vie réelle, permettant une meilleure prise en charge du patient et une augmentation de leur qualité de vie.

III.3.1. Traitements médicamenteux

L'étude de Jokubaitis et al. (2015), une étude prospective observationnelle réalisée sur 1989 patients de la MSBase, a cherché à identifier des facteurs de risque favorisant la progression du handicap confirmée à 3 et 12 mois après un SCI. Au total 391 patients ont présenté une première aggravation du handicap confirmée à 3 mois, parmi lesquels 307 ont maintenu cette aggravation à 12 mois (95).

L'âge plus avancé à l'apparition du SCI (rapport de risque ajusté : aHR 1,17, IC₉₅ = [1,06 ; 1,30]), une dysfonction pyramidale (aHR 1,45, IC₉₅ = [1,13 ; 1,89]), une dysfonction ambulatoire (HR 1,60, IC à 95% 1,09, 2,34), le taux annualisé de poussées (aHR 1,20, IC₉₅ = [1,18 ; 1,22]) et une plus faible d'observance au traitement ont été associés à une aggravation du handicap confirmée à 3 mois (95).

Un temps sous traitement plus important était associé à des réductions plus importantes du taux d'aggravation du handicap (95).

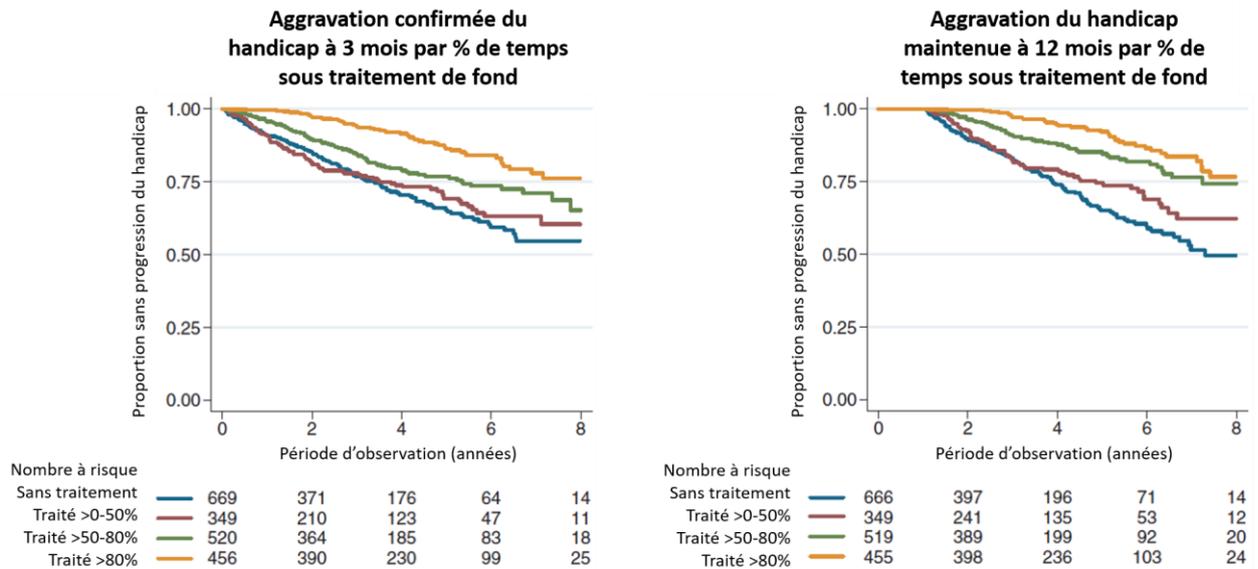


FIGURE 18 : Aggravation du handicap confirmée à 3 mois et à 12 mois par la proportion de temps sous traitement.

D'après Jokubaitis VG. et al. (2015) (95).

Cette étude fournit des preuves de classe IV du fort effet protecteur des traitements de fond pour réduire les facteurs aggravants le handicap chez les patients atteints de CIS et de SEP précoce (95).

La revue de Noyes et al (2013) se base sur différentes études long terme observationnelles et recommandations de sociétés savantes pour évaluer l'impact de l'initiation précoce d'un traitement de fond (34).

Retarder un traitement de la SEP peut avoir des conséquences délétères graves pour les patients atteints et peut entraîner une moins bonne réponse aux traitements de fond et à un handicap neurologique plus grave. Le traitement de fond précoce des SCI est associé à un délai dans le développement d'une SEP cliniquement définie et à une réduction du taux de poussée (34).

Pour ces raisons, l'initiation précoce d'un traitement de fond chez les patients atteints de SCI ou de SEP cliniquement définie a été préconisé dans un certain nombre de directives (34).

Dans l'étude observationnelle de Trojano et al. (2007), une cohorte de 1504 patients atteints de SEP-RR a été suivie pendant 7 ans afin de déterminer l'impact des interférons β sur la progression de la maladie (96).

Le groupe traité par interféron β a montré une réduction très significative par rapport aux patients non traités :

- De l'incidence de SEP-SP (rapport de risque HR 0,38, IC₉₅ [0,24 ; 0,58] pour le temps depuis la première visite ; HR 0,36, IC₉₅ = [0,23 ; 0,56] pour le temps écoulé depuis la date de naissance ; $p < 0,0001$).
- Du score EDSS de 4 (HR 0,70, IC₉₅ = [0,53 ; 0,94] pour le temps depuis la première visite ; HR 0,69, IC₉₅ = [0,52 ; 0,93] ; $p < 0,02$).
- Du score EDSS de 6 (HR 0,60, IC₉₅ = [0,38 ; 0,95] pour le temps depuis la première visite ; HR 0,54, IC₉₅ = [0,34 ; 0,86] pour le temps depuis la date de naissance ; $p \leq 0,03$) (96).

Les traitements de fond ralentissent l'évolution d'une SEP-RR vers une SEP-SP et un score EDSS irréversible de 4 et 6 (96).

Les recommandations MAGNIMS de Wattjes et al. (2015), basées sur la pratique courante des cliniciens, tendent à mieux définir le pronostic et le suivi des patients grâce à l'IRM (97).

Les patients atteints de SEP qui continuent à présenter une activité clinique et/ou IRM visible malgré un traitement de fond sont appelés des patients non-répondeurs. La présence de lésions T1 qui prennent le gadolinium et de lésions T2 chez des patients non-répondeurs augmente le risque de progression du handicap (97).

L'identification précoce des non-répondeurs aux traitements de première intention permettrait de passer rapidement à un traitement plus efficace (97).

L'étude de Leray et al. (2010), réalisée sur 2054 patients de la cohorte EDMUS Rennes, compare la phase initiale entre le début clinique de la maladie et un handicap irréversible de niveau EDSS 3, et la phase plus tardive entre un EDSS 3 irréversible et un EDSS 6 irréversible (98).

Les résultats ont indiqué que la progression du handicap durant la phase 2 était indépendante de celle de la phase 1. En effet, la durée médiane de la phase 2 était presque identique (de 6 à 9 ans) indépendamment de la durée de la phase 1 (<3, 3 à <6, 6 à <10, 10 à <15, ≥ 15 ans) dans la population globale et pour les 2 phénotypes (rémittent et progressif) (98).

La progression du handicap suit un processus en deux étapes, avec une phase 1 probablement dépendante de l'inflammation focale et une phase 2 probablement indépendante de l'inflammation focale (98).

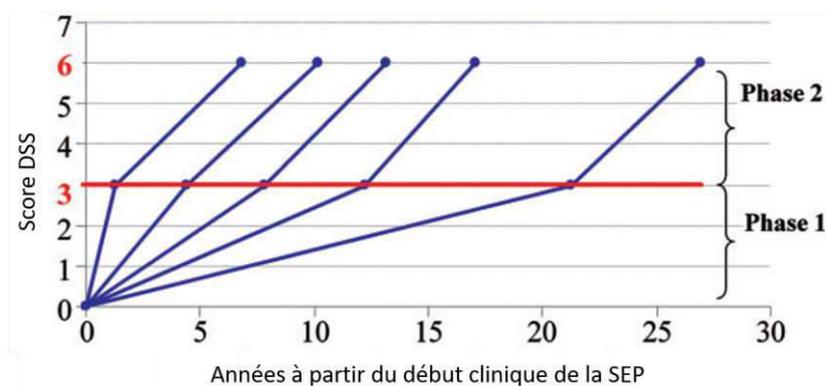


FIGURE 19 : Progression du handicap au cours de la phase 2 (DSS 3 à DSS 6) dans 5 sous-groupes définis selon la durée de la phase 1 (début clinique à DSS = 3).

D'après Leray E. et al. (2010) (98).

Avec une intervention thérapeutique précoce, on peut diminuer les lésions inflammatoires focales (poussées ou nouvelles lésions IRM) et retarder la progression du handicap confirmée à court terme (98).

Grâce à ces études, on sait que les traitements ralentissent l'évolution de la maladie et la progression du handicap, en particulier lorsqu'ils sont initiés tôt. Ils peuvent également retarder la conversion de SCI en SEP cliniquement définie et la conversion de SEP-RR en SEP-SP. Ces bénéfices pour le patient peuvent également se traduire dans leur vie quotidienne. Dans une étude de Chen et al. (2018), les patients utilisant un traitement de fond de haute efficacité ont signalé une augmentation significative de la quantité de travail, de la présence au travail et de la productivité au travail, ce qui suggère que les traitements ont également des effets bénéfiques importants sur la vie professionnelle chez les personnes atteintes de SEP (99).

Les données de vie réelle long-terme permettent également d'analyser les décisions thérapeutiques et de comparer les traitements de fond. Elles supportent ainsi les approches de profilage patient dans le but de fournir un traitement personnalisé.

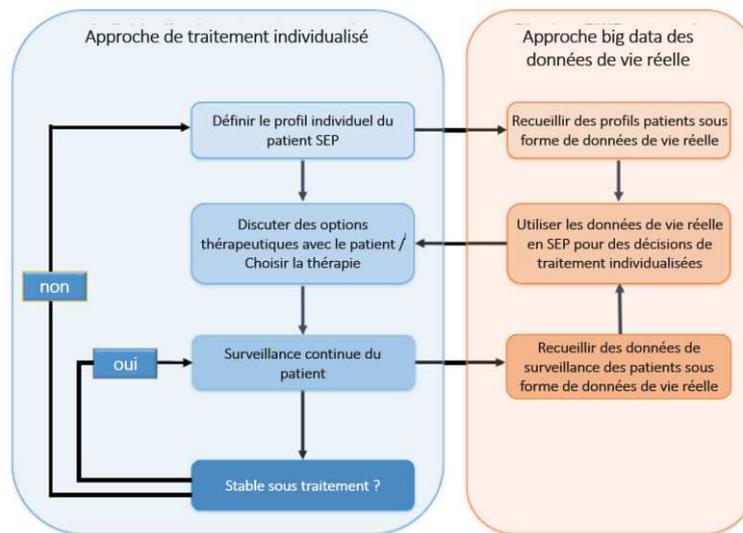


FIGURE 20 : Combinaison de l'approche de traitement individualisé et de l'approche big data des données de vie réelle.

D'après Ziemssen T. et al. (2016) (100).

Le profilage clinique à l'échelle individuelle est essentiel pour caractériser le patient en détail et donc pour prendre des décisions de traitement individuelles. Par ailleurs, la collecte de tous ces profils de patients individuels pourrait prédire l'évolution de la maladie et les réponses aux traitements grâce aux big data, ce qui rend la médecine personnalisée possible pour les patients atteints de SEP (100).

L'étude de Kalincik et al. (2013), une large étude observationnelle réalisée sur 4678 patients du registre MSBase, a cherché à comparer la poursuite d'un traitement de première ligne en évaluant deux doses d'interféron β -1a (101).

La méthode du score de propension a été utilisée pour ajuster les caractéristiques des patients à l'inclusion. C'est une méthode qui mime la randomisation dans les études observationnelles et qui permet d'apparier et de comparer des individus qui avaient une probabilité similaire (score de propension) de recevoir le même traitement mais qui ont en fait reçu des traitements différents.

Au total, 4054 arrêts de traitement ont été enregistrés chez 3059 patients. Les patients recevant la plus faible dose d'interféron étaient plus susceptibles d'interrompre le traitement que ceux recevant des doses les plus élevées (probabilité annuelle d'arrêt de 25% contre 20%, respectivement). Différentes raisons d'arrêt de traitement ont été évoquées, le manque d'efficacité (3,3% contre 1,7% de taux d'abandon annuel, interféron β -1a 22 μ g contre 44 μ g,

respectivement), un arrêt programmé (2,2% contre 1,3%) ou encore sans motif (16,7% contre 13,3%) (101).

Aucune différence dans les résultats cliniques à deux ans (taux de poussées, durée sans poussée et handicap) n'a cependant été observée entre les patients traités avec l'une ou l'autre des doses d'interféron (101).

Après une poussée chez un patient sous traitement de fond, il est recommandé de switcher de traitement, cependant l'efficacité relative des différentes options de switch est souvent incertaine.

L'étude de Saccà et al. (2018) a évalué en vie réelle l'association des caractéristiques démographiques à l'inclusion, des données cliniques et d'imagerie IRM à la probabilité de switch de traitement par manque d'efficacité ou intolérance. 3025 patients atteints de SEP-RR et provenant de 24 centres italiens ont été inclus (102).

La fréquence de switch globale était de 48% après 3 ans (102).

- Un plus jeune âge (HR 0,96 ; $p < 0,001$), un diagnostic tardif (HR 1,23 ; $p = 0,021$), un score EDSS à l'inclusion plus élevé (HR 1,17 ; $p = 0,001$) et des lésions de la moelle épinière (HR 1,46 ; $p = 0,001$) ont été associés de manière indépendante à des taux de switch plus élevés.
- Le switch pour manque d'efficacité était plus faible avec le fingolimod (HR 0,50 ; $p = 0,009$), le natalizumab (HR 0,13 ; $p < 0,001$), le diméthylfumarate (HR 0,60 ; $p = 0,037$) et le tériflunomide (HR 0,21 ; $p = 0,031$) qu'avec les interférons.
- Le switch pour intolérance était plus faible avec l'acétate de glatiramère (HR 0,61 ; $p = 0,001$), le fingolimod (HR 0,35 ; $p = 0,002$) et le diméthylfumarate (HR 0,57 ; $p = 0,022$) qu'avec les interférons. Le switch pour intolérance augmentait avec le natalizumab (HR 1,43 ; $p = 0,022$).

L'étude de Kalincik et al. (2015), a cherché à comparer en vie réelle les résultats en matière de poussées et de handicap chez 3326 patients de la MSBase traités avec des immunomodulateurs injectables. Une analyse par paires des données du registre MSBase a été effectuée en utilisant une correspondance de score de propension (103).

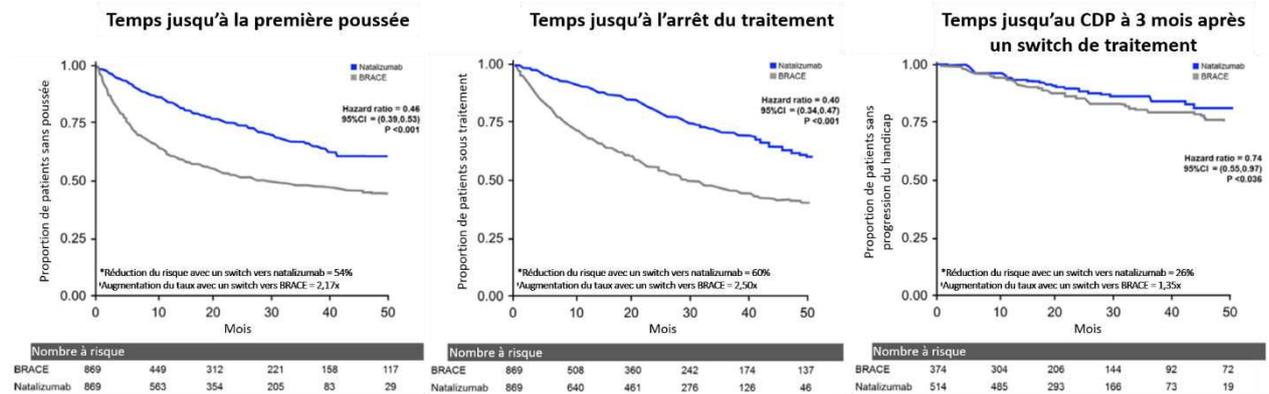
Parmi les 3326 patients inclus, 345 à 1199 patients par thérapie ont été appariés. L'appariement de propension a éliminé plus de 95% du biais d'indication identifié. Une

incidence des poussées légèrement inférieure a été observée chez les patients traités par l'acétate de glatiramère ou l'interféron sous-cutané β -1a par rapport à l'interféron intramusculaire β -1a et à l'interféron β -1b ($p \leq 0,001$). Aucune différence dans la progression confirmée du handicap à 12 mois n'a été observée (103).

Des différences faibles mais statistiquement significatives dans les résultats sur les poussées existent donc parmi les immunomodulateurs injectables (103).

L'étude de Spelman et al. (2015) utilise la méthode des scores de propension chez des patients issus de deux cohortes en vie réelle (MSBase et Tysabri Observational Program). L'objectif était de comparer l'efficacité et la poursuite du traitement chez des patients ayant fait une poussée sous traitement (acétate de glatiramère ou interféron β) switchant vers natalizumab en comparaison à des patients sous acétate de glatiramère ou interféron β (104).

Le switch vers natalizumab, en comparaison à un switch entre acétate de glatiramère et interféron β , a réduit le taux annualisé de poussées de la première année de 65-75%, le risque de première poussée de 53-82% et les événements conduisant à l'arrêt de traitement de 48-65% (tous $p \leq 0,001$). Dans la population totale, le passage au natalizumab a réduit le risque de progression du handicap de 26% ($p = 0,036$) et a diminué la charge totale de handicap de 1,54 année-EDSS ($p < 0,0001$) pendant les 24 premiers mois post-switch (104).



BRACE : Betaseron®, Rebif®, Avonex®, Copaxone®, Extavia® ; CDP : confirmed disability progression (progression confirmée du handicap)

FIGURE 21 : Temps jusqu'à la première poussée, arrêt de traitement, progression confirmée du handicap sur 3 mois après switch de traitement.

D'après Spelman T. et al. (2015) (104).

Après une poussée sous acétate de glatiramère ou interféron β , le switch vers natalizumab (plutôt que vers acétate de glatiramère ou interféron β) a démontré des résultats supérieurs pour tous les paramètres mesurés (104).

L'étude de He et al. (2015), une analyse rétrospective de données issues de la MSBase, a voulu comparer l'effet du fingolimod oral avec celui de tous les immunomodulateurs injectables (interférons ou acétate de glatiramère) sur le taux de poussées, le handicap et la poursuite du traitement chez des patients atteints de SEP active (105).

Les données analysées ont été recueillies entre juillet 1996 et avril 2014. Les participants comprenaient des patients atteints de SEP-RR qui switchait vers fingolimod ou un immunomodulateur injectable jusqu'à 12 mois après une activité clinique (poussée ou progression du handicap) sous traitement de fond (105).

Au total, 379 patients du groupe injectable ont été appariés, grâce à leur score de propension, à 148 patients du groupe fingolimod. Le groupe fingolimod présentait un taux annualisé de poussées moyen plus faible (0,31 vs 0,42 ; IC₉₅ = [0,02 ; 0,19] ; p=0,009), moins de risque de poussée initiale sous traitement, moindre risque de progression du handicap, un taux plus élevé de régression du handicap et moins de risque d'arrêt du traitement par rapport au groupe injectable (105).

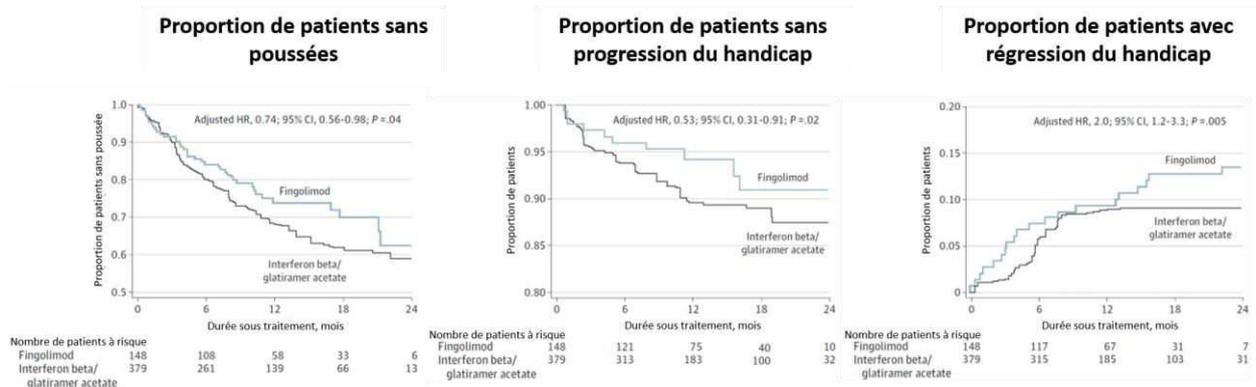


FIGURE 22 : Proportion de patients sans poussées, sans progression du handicap, avec une régression du handicap.

D'après He A. et al. (2015) (105).

Des interventions efficaces et stratégiques impliquent une optimisation rapide du traitement, un switch de traitement chez les patients présentant une réponse sous-optimale ou un échec thérapeutique avec leur traitement actuel.

Pendant le traitement, il faut définir si le patient répond ou non au traitement. Pour ce suivi de traitement, des paramètres cliniques, IRM ainsi que des biomarqueurs peuvent être utilisés.

Outre la surveillance clinique et IRM, la perspective du patient doit être prise en compte grâce à l'utilisation des résultats rapportés par le patient (patient-reported outcomes), qui peuvent également être utilisés comme paramètres de résultat et de suivi. La progression des symptômes rapportée par le patient, les effets indésirables du traitement et l'intolérance aux injections peuvent également constituer une base pour un changement de traitement.

Dans la pratique clinique actuelle, lorsqu'une réponse sous optimale est observée chez un patient actif, il est courant de switcher entre plusieurs traitements de première intention (switch horizontal) au lieu d'essayer des traitements plus efficaces. Selon certaines études, le switch horizontal pourrait avoir des effets positifs mais d'après l'étude de Ziemssen et al. (2018) le switch vers un traitement de fond plus efficace est plus optimal qu'une augmentation de dose ou un switch horizontal (106).

L'implémentation d'une stratégie de traitement ciblé nécessite un suivi multidimensionnel détaillé et la collecte de différents résultats pour évaluer la réponse au traitement. L'initiation, l'optimisation et les switches de traitements doivent s'effectuer en s'appuyant sur les caractéristiques cliniques, radiologiques, immunologiques du patient et sur les résultats tirés des études en vie réelle.

III.3.2. Tabagisme

L'étude de Ramanujam et al. (2015), une étude cross-sectionnelle réalisée sur 728 patients fumeurs de l'étude Genes and Environment in Multiple Sclerosis Study qui comprend des patients du registre national suédois de la SEP, a cherché à définir l'impact de l'arrêt du tabac sur le pronostic de SEP (107).

Le modèle optimisé a montré que chaque année supplémentaire de tabagisme après le diagnostic accélérait le délai de conversion en SEP-SP de 4,7% (facteur d'accélération 1,047 ; $IC_{95} = [1,023 ; 1,072]$; $p < 0,001$). Les diagrammes de Kaplan-Meier ont montré que les patients qui continuaient de fumer chaque année après le diagnostic avaient une SEP qui se convertissait plus rapidement en SEP-SP que ceux qui arrêtaient de fumer, atteignant respectivement la forme SP à 48 et 56 ans respectivement (107).

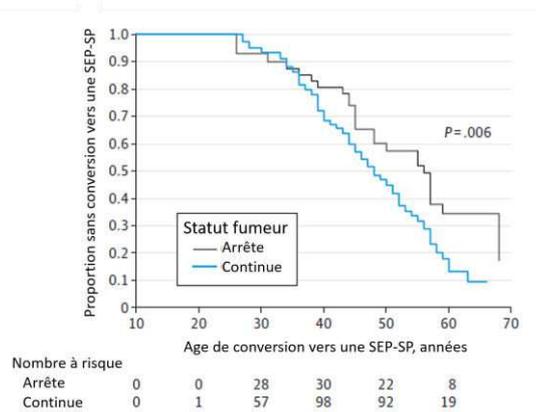


FIGURE 23 : Diagramme de Kaplan Meier qui compare les patients qui arrêtent de fumer avec ceux qui continuent.

D'après Ramanujam R. et al. (2015) (107).

Cette étude met donc en évidence que continuer à fumer est associé à une accélération du passage en forme progressive SEP-SP (107).

III.3.3. Vitamine D

Plusieurs études démontrent qu'un manque de vitamine D est un facteur de risque de SEP. Par ailleurs, plusieurs études visaient à évaluer l'impact que peut avoir la vitamine D dans la modification de l'évolution de la maladie une fois que la SEP est déclarée.

L'étude de Ascherio et al. (2014), une large étude prospective longitudinale réalisée sur 1482 patients SEP traités par interféron β -1a, montre que des taux sériques plus élevés de vitamine D prédisent une plus faible activité de la maladie, charge lésionnelle, atrophie cérébrale et progression clinique au cours des 5 années de suivi (108).

Ces résultats suggèrent que l'identification et la correction d'un déficit en vitamine D pourraient jouer un rôle important dans le traitement précoce de la SEP (108).

Ces résultats encourageants doivent être nuancés par d'autres études qui ne montrent pas de différences en termes cliniques et de paramètres IRM entre des patients ayant reçu une supplémentation en vitamine D et des patients n'ayant pas reçu de supplémentation.

En termes de qualité de vie, l'étude de Jelinek et al. (2015), une enquête transversale réalisée auprès de plus de 2000 personnes atteintes de SEP recrutées via des plateformes internet, a

cherché à corrélérer la vitamine D, l'exposition solaire et la latitude avec des paramètres liés à la maladie et à la qualité de vie patient. La plupart (66,8%) des patients ont signalé une exposition délibérée au soleil pour augmenter leur taux de vitamine D, et la grande majorité (81,8%) ont pris une supplémentation en vitamine D, principalement 2000-5000 UI par jour en moyenne. Les modèles de régression non ajustés intégrant une exposition délibérée au soleil, la latitude et la supplémentation en vitamine D ont montré une forte association entre l'exposition au soleil et la qualité de vie (109).

III.3.4. Activités physiques et sportives

L'étude de Rietberg et al. (2014) a examiné des patients atteints de SEP et des sujets contrôles pendant 24 heures afin de mieux comprendre la quantité, le type et la distribution des activités physiques quotidiennes chez les patients atteints de SEP (110).

Au total 43 patients et 26 sujets contrôles ont participé. Leur activité physique a été enregistrée tout au long de la journée grâce à un moniteur d'activité ambulatoire puis des analyses ont été effectuées pour déterminer un schéma quotidien (110).

Le suivi sur 24 heures des activités physiques donne un aperçu du comportement quotidien des patients en vie réelle. Les résultats ont montré une quantité globale d'activité physique significativement inférieure pour les patients atteints de SEP, en comparaison au groupe de témoins sains. Les patients atteints de SEP ont commencé leur journée avec des niveaux d'activité physique plus faible dès le matin, et cette différence a persisté dans l'après-midi et le soir (110).

Or, plusieurs études ont confirmé l'impact positif de l'activité physique sur la progression de la maladie. En plus de lutter contre la sédentarité et d'améliorer l'activité cardio-vasculaire, le sport peut soulager un grand nombre de symptômes liés à la SEP, comme par exemple la fatigue, les troubles de l'équilibre et de la mobilité. De nouvelles recherches montrent même que l'activité physique semble induire une augmentation de l'épaisseur corticale, indiquant un effet neuroprotecteur sur la SEP (111).

III.4. Perspectives futures pour l'amélioration de la qualité de vie des patients

L'utilisation des données de vie réelle n'en est qu'à ses prémices et différents acteurs devraient se mobiliser ensemble si l'on veut accélérer l'amélioration de la qualité de vie des patients.

- Les patients et les associations de patients apportent des verbatim et des ressentis sur la vie avec maladie, les effets des traitements et leurs effets secondaires. Ces informations permettent de se retrouver au plus proche des besoins des patients car on se rend compte de ce qu'ils vivent et on a alors la possibilité d'entreprendre des actions concrètes pour améliorer leur quotidien. A l'heure actuelle, les patients ont une connaissance de leur maladie qui n'est pas bien exploitée par le système de soin, de recherche et de santé.
- La communauté médicale possède une expérience substantielle dans le suivi des patients et l'utilisation des traitements. Les données de vie réelle permettent notamment aux professionnels de santé de comprendre ce qu'il s'est passé en termes de fluctuation de symptômes, de prise du traitement, de modification de l'environnement, de tolérance, etc. entre deux consultations et d'adapter les traitements si nécessaire. En revanche, les médecins investigateurs connaissent bien la recherche clinique mais très peu la recherche observationnelle qui n'est pas bien reconnue.
- Les industries de la santé sont des entreprises structurées qui possèdent des données d'études cliniques issues des études menées sur leurs médicaments. Pratiquement toutes les industries travaillent à l'obtention de données de vie réelle et certaines coordonnent des programmes utilisant ces données dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients.
- Les acteurs du digital ou de la santé connectée mettent à disposition des outils innovants d'aide au recueil des données de vie réelle. En complément des sources de données déjà abordées précédemment, on peut par exemple citer les agendas électroniques ; l'évaluation écologique momentanée (ecological momentary assessment) qui est une méthode de collecte de données en temps réel et dans des conditions réelles afin d'éviter les biais rétrospectifs, de collecter des données écologiquement valables et d'étudier les processus comportementaux au fil du temps ; les interventions écologiques momentanées (ecological momentary intervention) qui

sont définies comme des traitements fournis aux patients entre les sessions au cours de leur vie quotidienne (c'est-à-dire en temps réel) et dans des environnements naturels ; le télé-suivi. L'utilisation d'outils digitaux permet d'obtenir des données de vie réelles qui vont beaucoup plus finement dans le mode de vie des patients, l'analyse des facteurs de risque, l'impact de l'environnement, etc.

- Les entreprises d'analyse de data permettent de structurer les données disponibles (données issues de la littérature, des essais cliniques, des dossiers médicaux, des outils digitaux, épidémiologiques, etc). On peut récolter des quantités astronomiques de données mais il est primordial de savoir quelles données sont intéressantes pour répondre à la question que l'on se pose. On peut également imaginer faire des analyses en sous-groupes une fois les populations d'intérêt identifiées.
- Les institutions publiques ont un rôle dans l'amélioration de la régulation. Une bonne coordination entre elles est nécessaire afin de définir des objectifs prioritaires, des recommandations pour la conduite des études en vie réelle, des méthodes et référence permettant d'augmenter les standards de qualité.

Il manque aujourd'hui un pilotage global et une coordination entre les différents acteurs afin de définir une vision globale qui permettrait d'identifier les domaines prioritaires sur lesquels il faut travailler. Des plateformes collaboratives pourraient être utilisées afin de favoriser les synergies.

Il est cependant nécessaire de standardiser les données au préalable pour permettre l'harmonisation entre les différents jeux de données, améliorer l'interopérabilité, améliorer la qualité des données et faciliter les analyses de données. L'interopérabilité est la capacité de différents systèmes d'information, dispositifs, logiciels ou applications à communiquer de manière coordonnée afin d'accéder aux données, les échanger et les utiliser conjointement dans le but d'optimiser la santé des individus et des populations. L'interopérabilité facilite les connexions et les intégrations entre ces systèmes et garantit que les données sont utilisables et facilement disponibles pour être partagées sans intervention supplémentaire de l'utilisateur final.

Des objectifs doivent être clairement définis ainsi qu'une stratégie pour atteindre ces objectifs. Certains projets pourront ainsi être améliorés et d'autres projets et actions innovantes pourront être mis en place pour construire les solutions futures.

C'est un chantier collaboratif ambitieux mais on peut souligner qu'une telle coordination entre différents acteurs est largement envisageable et a déjà eu lieu par le passé. En 1992, cinq associations de lutte contre le VIH décident de s'unir sous forme d'un groupe inter-associatif, le TRT-5, afin de faire face à une urgence thérapeutique. Les associations ont alors mis leurs rivalités de côté afin de définir des actions prioritaires, en particulier l'accès à des traitements efficaces et la réduction maximale des effets indésirables. Le TRT-5 mène des enquêtes à partir d'un observatoire constitué par les différentes associations membres et met en évidence grâce à des données chiffrées l'impact des traitements de fonds et des traitements symptomatiques, les effets indésirables et leurs conséquences sur la vie des patients. Le TRT-5 est rapidement devenu un partenaire important de l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS), l'Agence du Médicament (AFSSAPS à l'époque), l'industrie pharmaceutique, le Conseil National du Sida (CNS), le Ministère de la Santé, les Centres d'Information et de Soins de l'Immuno-déficienc e Humaine (CISIH), les Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB). Cette synergie de différents acteurs a permis l'accès précoce à des nouvelles molécules en développement (stavudine, lamivudine, antiprotéases) (112).

Des idées pour développer l'utilisation des données de vie réelle dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de SEP peuvent être trouvées dans d'autres pathologies. Certaines de ces idées pourraient être directement transposables à la SEP et d'autres pourraient servir de point de départ pour une réflexion sur l'utilisation des données de vie réelle dans le but d'améliorer le parcours de vie du patient.

III.4.1. Exemple de CancerLinQ (cancer)

Les systèmes de santé à apprentissage rapide (rapid-learning health systems) impliquent la collecte de données observationnelles en temps réel auprès de millions de patients pour générer des bases de données partagées et aider les cliniciens dans leurs décisions cliniques (80).

En raison de la nature multidisciplinaire, complexe et dynamique de l'oncologie et de la nécessité d'intégrer des données dans un large éventail de dimensions, l'oncologie est l'environnement idéal pour un système de santé à apprentissage rapide, tel que CancerLinQ.

CancerLinQ a été lancé en 2010 par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et regroupe les dossiers médicaux informatisés d'hôpitaux volontaires. Plus d'un million de

patients atteints de cancer sont aujourd'hui dans la base de données. La base de données permet de suivre le parcours des patients dans le temps, le respect des protocoles, les indicateurs de qualité des soins, les actes médicaux supplémentaires qui pourraient être réalisés, les résultats déclarés par les patients. L'objectif de ce projet est de faire avancer les connaissances, de dégager des tendances susceptibles d'améliorer les soins et de faire évoluer les recommandations au fil des découvertes (113, 114).

CancerLinQ est un outil intéressant pour les professionnels de santé car il permet de guider les décisions thérapeutiques et de soins en fonction de données patients actualisées. Dans le domaine de la sclérose en plaques plusieurs traitements sont sur le marché mais on manque encore de guidelines précises concernant les différentes lignes de traitements, l'escalade thérapeutique ou encore les switches. La connaissance des traitements et la comparaison entre ceux-ci est essentielle pour identifier les patients qui répondront mieux à un traitement plutôt qu'à un autre.

III.4.2. Exemple de Haeminnov (hémophilie)

Haeminnov est une étude ethnographique menée par Roche, qui porte sur des patients atteints d'hémophilie, leurs proches et leurs soignants. L'ethnographie, méthode qualitative basée sur l'observation, permet de tirer des leçons d'un échantillon restreint et significatif d'utilisateurs (115, 116).

L'objectif de cette étude était de déterminer les domaines d'innovation sur lesquels il convient de se concentrer pour améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients atteints d'hémophilie. L'approche scientifique innovante utilisée dans cette étude comporte trois étapes principales : comprendre les pratiques courantes, créer des expériences idéales pour répondre à des besoins identifiés et définir des offres spécifiques (115, 116).

Dans un premier temps, dix patients atteints d'hémophilie et leurs proches ont été observés et interviewés pendant un total de 30 heures. Ils se sont ensuite filmés eux-mêmes dans leur vie quotidienne pour un total de 10 heures d'auto-observation. Afin de mieux comprendre les tendances et les enjeux majeurs de cette communauté, huit soignants, deux anthropologues de la santé et un représentant de l'Association Française des Hémophiles (AFH) ont également été interrogés. Deux centres d'hémophilie ont également été visités. Une analyse sémiotique a permis d'étudier les codes de la masculinité dans le contexte de cette maladie (115, 116).

L'analyse des données a permis d'identifier des leçons clés, qui constituent des pistes de réflexion pour l'innovation et le développement de solutions innovantes pour les patients atteints d'hémophilie, leurs proches et les professionnels de santé (115, 116).

Haeminnov permet d'explorer l'expérience vécue par les patients atteints d'une maladie chronique afin d'améliorer leur parcours de vie. Dans le domaine de la sclérose en plaques aussi il est nécessaire de bien comprendre l'environnement, la maladie, les symptômes, le fardeau psychologique et de mesurer l'expérience globale vécue par les patients afin de permettre une meilleure intégration du ressenti des malades dans les prises de décision en matière de choix de soins et de santé publique.

Comme avec Haeminnov, les études peuvent apporter des données mais on pourrait très bien imaginer recueillir ce type d'informations via des applications mobiles, des questionnaires ou encore des interviews.

Les données recueillies pourraient ensuite permettre de tirer des recommandations et solutions concrètes pour optimiser la qualité de vie patient. On pourrait imaginer des concertations interdisciplinaires (patients, associations de patients, professionnels de santé, institutionnels, etc.) afin de confronter tous les points de vue et de définir les axes de travail. Une autre solution pour innover dans l'utilisation des données recueillies serait de proposer un concours à la manière du « Challenge4Cancer » du programme Epidemium de recherche collaborative dédié à la compréhension du cancer grâce à la science des données. Les équipes seraient encouragées à travailler de manière transversale afin de développer une solution qui répondrait à une thématique centrée sur l'épidémiologie de la SEP.

Les comportements des patients et l'environnement peuvent avoir une influence sur la manière dont les patients répondent aux traitements. Le nombre croissant de données observationnelles classiques et comportementales (activités, alimentation, localisation, météo, etc.) couplé à des méthodes d'apprentissage automatique et d'analyse permettrait de créer un ensemble de biomarqueurs numériques utiles à la meilleure gestion des traitements. On pourrait par exemple imaginer comprendre les causes de survenue d'une poussée ou corrélérer la diminution de la fréquence des échanges d'une personne sur les réseaux sociaux avec la probabilité de survenue d'un épisode dépressif.

La meilleure connaissance de l'expérience vécue par les malades permettrait également d'optimiser les dispositifs d'accompagnement du patient (consultation d'annonce, éducation thérapeutique, réunion de concertation SEP).

Par ailleurs, plusieurs études montrent que l'augmentation de certains paramètres de la qualité de vie présente des bénéfices économiques (réduction des dépenses de santé) en plus des bénéfices médicaux.

III.4.3. Exemple d'une montre connectée (maladie de Huntington)

Intel et Teva se sont associés pour mettre au point une montre connectée associée à une application smartphone pour un suivi complet en temps réel des patients atteints de la maladie de Huntington. La montre équipée de capteurs permettra de mesurer les symptômes des patients et analysera le moindre mouvement. Les données seront transférées vers une plateforme cloud et agrégées afin d'obtenir des scores de sévérité et ainsi évaluer la gravité des symptômes. L'objectif du projet est de produire des données objectives, continues et plus précises qu'une consultation ponctuelle chez le médecin, sur l'avancée de la maladie et son impact sur les patients et sur l'impact des traitements sur la qualité de vie des patients (117).

L'intérêt de ce type de solution digitale est de permettre au patient et à son équipe médicale de suivre sa maladie en temps réel. Des applications mobiles qui suivent le patient, son humeur et ses symptômes au jour le jour existent déjà dans le domaine de la SEP.

Il n'existe cependant pas de dispositif de mesure en temps réel d'un biomarqueur spécifique de la SEP car la recherche d'un tel biomarqueur est toujours en cours. Les biomarqueurs potentiels incluent les protéines des neurofilaments, les microaRN, l'expression génique et les anticorps. Il est cependant peu probable qu'un seul facteur puisse prédire l'évolution de la SEP, plusieurs systèmes de notation composite existent mais aucun n'a encore été largement accepté.

Lorsque la recherche aura progressé, on pourrait imaginer un dispositif connecté capable de détecter le(s) biomarqueur(s) chez les patients atteints de SEP afin de prédire leur réponse au traitement et l'évolution de leur maladie.

Éléments importants à retenir :

- **« On désigne sous le terme « données de vie réelle », ou « données de vraie vie », des données qui sont sans intervention sur les modalités usuelles de prise en charge des malades et ne sont pas collectées dans un cadre expérimental (le cadre notamment des essais cliniques randomisés contrôlés), mais qui sont générées à l'occasion des soins réalisés en routine pour un patient, et qui reflètent donc a priori la pratique courante. »**
- **Les données de vie réelle sont collectées en dehors des contraintes des essais cliniques contrôlés randomisés conventionnels afin d'évaluer ce qu'il se passe dans la pratique clinique normale.**
- **De nombreuses informations ont pu être apportées grâce aux données de vie réelle, permettant une meilleure prise en charge du patient et une augmentation de leur qualité de vie :**
 - **Les traitements médicamenteux ralentissent l'évolution de la maladie et la progression du handicap, en particulier lorsqu'ils sont initiés tôt. Ils peuvent également retarder la conversion de SCI en SEP cliniquement définie et la conversion de SEP-RR en SEP-SP.**
 - **L'arrêt du tabac est associé à un ralentissement du passage en forme progressive SEP-SP.**
 - **Il existe une forte association entre exposition au soleil et augmentation de la qualité de vie**
- **Dans d'autres pathologies que la SEP, des utilisations variées des données de vie réelle permettent d'améliorer la qualité de vie des patients. Certaines idées pourraient être directement transposables à la SEP et d'autres pourraient servir de point de départ pour une réflexion sur l'utilisation de ces données dans le but d'améliorer le parcours de vie du patient.**

Conclusion

L'objectif de cette thèse était de montrer comment les données de vie réelles permettent, grâce aux informations qu'elles apportent, d'identifier des leviers d'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de sclérose en plaques.

Les analyses de données de vie réelles dans le domaine de la SEP ont permis d'apporter aux acteurs impliqués dans sa prise en charge une meilleure connaissance sur l'évolution naturelle de la maladie et du handicap dont l'impact sur la qualité de vie du patient est majeur. Elles ont également permis d'identifier les facteurs qui pouvaient influencer cette évolution. En montrant que l'évolution progressive du handicap semblait être inéluctable à partir d'un certain niveau de handicap, ces études ont par exemple mis en lumière l'intérêt de traiter les patients au plus tôt avec un médicament adapté.

Il est aujourd'hui nécessaire d'intensifier la recherche sur les données de santé en vie réelle et de mettre en commun des stratégies et des technologies permettant de tirer parti de ces données pour apporter des solutions à des problèmes cliniques importants, autrement que via les essais contrôlés randomisés classiques.

Les programmes d'analyse de données de vie réelle se concentrent de plus en plus sur la voix du patient pour obtenir des informations supplémentaires que les essais cliniques randomisés ne peuvent pas fournir, comme par exemple des contributions pratiques pour la conception de futures études cliniques ou encore des expériences personnelles de patients en matière de qualité de vie, de vécu de la maladie et des soins.

Toutes ces informations, lorsqu'elles sont analysées et interprétées, constituent une source riche de données pouvant permettre de prendre un large éventail de décisions importantes en matière de soins de santé à toutes les étapes du cycle de vie du produit.

Le partage de données est donc essentiel mais il nécessite des structures de gouvernance qui équilibrent les besoins de "ceux qui donnent" et de "ceux qui utilisent" les données. De nombreuses plateformes informatiques spécifiques à la SEP sont mises en œuvre mais elles ont toutes des spécificités différentes. Une harmonisation des pratiques et la mise en œuvre de normes et de modèles de données communs pourraient accroître les possibilités de partage des données.

Références bibliographiques

- 1) Definition of MS [Internet]. National Multiple Sclerosis Society. [cité 3 juil 2018]. Disponible à: <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Definition-of-MS>
- 2) Antel J, Antel S, Caramanos Z, Arnold DL, Kuhlmann T. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathol.* mai 2012;123(5):627-38.
- 3) Paz Soldán MM, Pirko I. Biogenesis and significance of central nervous system myelin. *Semin Neurol.* févr 2012;32(1):9-14.
- 4) Hautecoeur P. L'histoire de la sclérose en plaques. Fondation ARSEP. août 2012;16.
- 5) What Causes MS? [Internet]. National Multiple Sclerosis Society. [cité 3 juil 2018]. Disponible à: <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/What-Causes-MS>
- 6) Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* juill 2010;9(7):727-39.
- 7) Brassat D. Génétique. Dans: *Sclérose en plaques*. 1re éd. DOIN; 2017. p. 281. (Traité de Neurologie).
- 8) Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 15 sept 2015;15(9):545-58.
- 9) Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:231-66.
- 10) Pantazou V, Du Pasquier R, Leray E. Facteurs de risque environnementaux. Dans: *Sclérose en plaques*. 1re éd. DOIN; 2017. p. 281. (Traité de Neurologie).
- 11) Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* janv 2016;172(1):3-13.
- 12) Moreau T, Debouverie M, Fromont A, Mathey G. Épidémiologie et comorbidités. Dans: *Sclérose en plaques*. 1re éd. DOIN; 2017. p. 281. (Traité de Neurologie).
- 13) Livre blanc de la sclérose en plaques [Internet]. 2006. Disponible à: www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr
- 14) Données statistiques d'Ameli, le site de l'assurance maladie en ligne | assuré | votre compte | ameli.fr [Internet]. [cité 10 oct 2018]. Disponible à: <https://www.ameli.fr/>
- 15) Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 25 oct 2008;372(9648):1502-17.
- 16) Nicol B, Laplaud D, Liblau R. Sclérose en plaques, une maladie auto-immune. Dans: *Sclérose en plaques*. 1re éd. DOIN; 2017. p. 281. (Traité de Neurologie).
- 17) *The Use of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis : Principles and Current Evidence.* MS Coalition; 2017.
- 18) MS Symptoms [Internet]. National Multiple Sclerosis Society. [cité 3 juil 2018]. Disponible à: <http://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/MS-Symptoms>

- 19) Edan G. Evenements cliniques et évolution pronostique. Dans: Sclérose en plaques. 1re éd. DOIN; 2017. p. 281. (Traité de Neurologie).
- 20) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* févr 2018;17(2):162-73.
- 21) Charbonnier N. La fatigue, un vrai symptôme de la SEP. avr 2011;(127).
- 22) Hautecoeur P. Les douleurs dans la sclérose en plaques. Fondation ARSEP. oct 2015;12.
- 23) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* nov 1983;33(11):1444-52.
- 24) Types of MS [Internet]. National Multiple Sclerosis Society. [cité 3 juil 2018]. Disponible à: <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>
- 25) Papeix C. Etablissement du diagnostic. Dans: Sclérose en plaques. 1re éd. DOIN; 2017. p. 281. (Traité de Neurologie).
- 26) Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 15 juill 2014;83(3):278-86.
- 27) Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* oct 2007;6(10):903-12.
- 28) Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2013;84(10):1100-6.
- 29) Diagnosing MS [Internet]. National Multiple Sclerosis Society. [cité 3 juil 2018]. Disponible à: <http://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Diagnosing-MS>
- 30) Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun.* mars 2014;48 49:134-42.
- 31) The Precise Neurological Exam [Internet]. [cité 2 sept 2018]. Disponible à: <https://informatics.med.nyu.edu/modules/pub/neurosurgery/>
- 32) Examen neurologique | Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. [cité 2 sept 2018]. Disponible à: <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/examen-neurologique>
- 33) Vermersch P, Schlupe M. Traitements de fond et leurs complications. Dans: Sclérose en plaques. 1re éd. DOIN; 2017. p. 281. (Traité de Neurologie).
- 34) Noyes K, Weinstock-Guttman B. Impact of diagnosis and early treatment on the course of multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* nov 2013;19(17 Suppl):s321-331.
- 35) Managing Relapses [Internet]. National Multiple Sclerosis Society. [cité 3 juil 2018]. Disponible à: <http://www.nationalmssociety.org/Treating-MS/Managing-Relapses>

- 36) Cross AH, Naismith RT. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J Intern Med.* avr 2014;275(4):350-63.
- 37) Résumé des caractéristiques du produit: Aubagio [Internet]. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>
- 38) Résumé des caractéristiques du produit: Avonex [Internet]. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>
- 39) Résumé des caractéristiques du produit: Betaferon [Internet]. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>
- 40) Résumé des caractéristiques du produit: Copaxone [Internet]. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>
- 41) Résumé des caractéristiques du produit: Extavia [Internet]. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>
- 42) Résumé des caractéristiques du produit: Gilenya [Internet]. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>
- 43) Résumé des caractéristiques du produit: Lemtrada [Internet]. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>
- 44) Résumé des caractéristiques du produit: Mavenclad [Internet]. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>
- 45) Résumé des caractéristiques du produit: Ocrevus [Internet]. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>
- 46) Résumé des caractéristiques du produit: Plegridy [Internet]. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>
- 47) Résumé des caractéristiques du produit: Rebif [Internet]. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>
- 48) Résumé des caractéristiques du produit: Tecfidera [Internet]. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>
- 49) Résumé des caractéristiques du produit: Tysabri [Internet]. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>
- 50) Hadhoum N. Dossier spécial AAN 2017 - Sclérose en plaques : Environnement, outils d'évaluation, thérapeutique et grossesse. *Neurologies.* juin 2017;20(199).
- 51) Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* juin 2014;27(3):246-59.
- 52) Vermersch P, Berger T, Gold R, Lukas C, Rovira A, Meesen B, et al. The clinical perspective: How to personalise treatment in MS and how may biomarkers including imaging contribute to this? *Mult Scler.* 2016;22(2 Suppl):18-33.
- 53) Clavelou P, Vuadens P, Casez O. Traitements symptomatiques. Dans: Sclérose en plaques. 1re éd. DOIN; 2017. p. 281. (Traité de Neurologie).

- 54) Bar-Or A. The immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol.* févr 2008;28(1):29 45.
- 55) Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain.* avr 2003;126(Pt 4):770 82.
- 56) Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:423 47.
- 57) Leray E. Quelle espérance de vie pour les patients atteints de sclérose en plaques ? *La Lettre du Neurologue.* mars 2014;XVIII(3):81 5.
- 58) Atlas of MS 2013. Multiple Sclerosis International Federation; 2013.
- 59) Aronson KJ. Quality of life among persons with multiple sclerosis and their caregivers. *Neurology.* janv 1997;48(1):74 80.
- 60) Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 2006;77(8):918 26.
- 61) Wiertlewski S. Vivre avec la sclérose en plaques. Fondation ARSEP. févr 2017;32.
- 62) Seven principles to improve quality of life with MS. MSIF Multiple Sclerosis International Federation; 2018.
- 63) Clavelou P, Auclair C, Taithe F, Gerbaud L. [Quality of life in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris).* mars 2009;165 Suppl 4:S123-128.
- 64) 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.* sept 2005;4(9):556 66.
- 65) Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, Giovannoni G, Palavra F, Tomic D, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol.* juin 2016;263(6):1053 65.
- 66) Mekies C. Observance dans la SEP. Fondation ARSEP. mars 2015;4.
- 67) Fantoni-Quinton S. Le travail et la sclérose en plaques. Fondation ARSEP. mars 2015;36.
- 68) Impact Psycho social de la sclérose en plaques dans la sphère professionnelle. Harris Interactive; 2017.
- 69) Pflieger CCH, Flachs EM, Koch-Henriksen N. Social consequences of multiple sclerosis (1): early pension and temporary unemployment--a historical prospective cohort study. *Mult Scler.* janv 2010;16(1):121 6.
- 70) Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J, MSCOI Study Group, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler.* juill 2017;23(8):1123 36.

- 71) Green G, Todd J. « Restricting choices and limiting independence »: social and economic impact of multiple sclerosis upon households by level of disability. *Chronic Illn.* sept 2008;4(3):160 72.
- 72) Global Economic Impact of Multiple Sclerosis. MSIF Multiple Sclerosis International Federation; 2010.
- 73) Evaluation des coûts restant à la charge des patients et des aidants concernés par la SEP. Carenity; 2017.
- 74) Ramelli A-L. Les aidants à l'épreuve de la maladie. *Fondation ARSEP.* avr 2016;36.
- 75) Pflieger CCH, Flachs EM, Koch-Henriksen N. Social consequences of multiple sclerosis. Part 2. Divorce and separation: a historical prospective cohort study. *Mult Scler.* juill 2010;16(7):878 82.
- 76) Adelman G, Rane SG, Villa KF. The cost burden of multiple sclerosis in the United States: a systematic review of the literature. *J Med Econ.* 2013;16(5):639 47.
- 77) Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology.* 13 juin 2006;66(11):1696 702.
- 78) Using patient generated real-world data to drive better informed healthcare decisions. ERT; 2017.
- 79) Real World Evidence Transforming patient care. *Monitor Deloitte;* 2014.
- 80) Bégau B, Polton D, Von Lennep F. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé. L'exemple du médicament. 2017.
- 81) Ribet C, Coeuret-Pellicer M, Gourmelen J. L'apport des bases de données médico-administratives. *adsp.* mars 2012;(78):21 3.
- 82) Goldberg M, Quantin C, Guéguen A. Bases de données médico-administratives et épidémiologie : intérêts et limites. 1 janv 2008;
- 83) Accueil | SNDS [Internet]. *Système National des Données de Santé.* [cité 20 août 2018]. Disponible à: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Accueil>
- 84) Glossaire / Portail Epidémiologie - France | Health Databases [Internet]. [cité 20 août 2018]. Disponible à: <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/ressources/glossaire>
- 85) MSBase brochure [Internet]. *MSBase Multiple Sclerosis dataBase;* Disponible à: www.msbase.org
- 86) Vukusic S, Casey R, Rollot F, Brochet B, Pelletier J, Laplaud D-A, et al. Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP): A unique multimodal nationwide MS registry in France. *Mult Scler.* 13 déc 2018;1352458518815602.
- 87) OFSEP - Accueil [Internet]. [cité 23 août 2018]. Disponible à: <http://www.ofsep.org/fr/>

- 88) Cotton F, Hannoun S, Kremer S, Guillaumont J, Dousset V. L'Observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP): établissement d'un protocole commun minimum dans la sclérose en plaques. *Revue Neurologique*. 1 avr 2015;171:A65 6.
- 89) Fernandez J, Taransaud J, Pinet M, d'Andon A. Bilan rétrospectif des études post-inscription de la commission de la transparence : quelle prise en compte des résultats ? *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 déc 2016;64:S304.
- 90) Gauthier SA, Glanz BI, Mandel M, Weiner HL. A model for the comprehensive investigation of a chronic autoimmune disease: the multiple sclerosis CLIMB study. *Autoimmun Rev*. oct 2006;5(8):532 6.
- 91) UCSF MS EPIC Study [Internet]. [cité 28 juin 2018]. Disponible à: <http://msepicstudy.com/>
- 92) MSCopilot [Internet]. [cité 10 août 2018]. Disponible à: <https://www.msco pilot.com>
- 93) Floodlight Open data visualisation portal [Internet]. Floodlight Open. [cité 10 août 2018]. Disponible à: <https://floodlight.open/>
- 94) Mulero P, Midaglia L, Montalban X, Graves J, Hauser S, Julian L, et al. Interim Analysis From FLOODLIGHT: A Prospective Pilot Study to Evaluate the Feasibility of Conducting Remote Patient Monitoring With the Use of Digital Technology in Patients With Multiple Sclerosis. Dans 2017.
- 95) Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, Izquierdo G, Grand'Maison F, Duquette P, et al. Predictors of disability worsening in clinically isolated syndrome. *Ann Clin Transl Neurol*. mai 2015;2(5):479 91.
- 96) Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipoli V, Zimatore GB, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. avr 2007;61(4):300 6.
- 97) Wattjes MP, Rovira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):597 606.
- 98) Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. juill 2010;133(Pt 7):1900 13.
- 99) Chen J, Taylor BV, Blizzard L, Simpson S, Palmer AJ, van der Mei IAF. Effects of multiple sclerosis disease-modifying therapies on employment measures using patient-reported data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2018;89(11):1200 7.
- 100) Ziemssen T, Kern R, Thomas K. Multiple sclerosis: clinical profiling and data collection as prerequisite for personalized medicine approach. *BMC Neurol*. 2 août 2016;16:124.

- 101) Kalincik T, Spelman T, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, Grammond P, et al. Persistence on therapy and propensity matched outcome comparison of two subcutaneous interferon beta 1a dosages for multiple sclerosis. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63480.
- 102) Saccà F, Lanzillo R, Signori A, Maniscalco GT, Signoriello E, Lo Fermo S, et al. Determinants of therapy switch in multiple sclerosis treatment-naïve patients: A real-life study. *Mult Scler*. 25 juill 2018;1352458518790390.
- 103) Kalincik T, Jokubaitis V, Izquierdo G, Duquette P, Girard M, Grammond P, et al. Comparative effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta formulations in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. août 2015;21(9):1159 71.
- 104) Spelman T, Kalincik T, Zhang A, Pellegrini F, Wiendl H, Kappos L, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. avr 2015;2(4):373 87.
- 105) He A, Spelman T, Jokubaitis V, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. avr 2015;72(4):405 13.
- 106) Ziemssen T, Thomas K. Treatment optimization in multiple sclerosis: how do we apply emerging evidence? *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(6):509 11.
- 107) Ramanujam R, Hedström A-K, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol*. oct 2015;72(10):1117 23.
- 108) Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. mars 2014;71(3):306 14.
- 109) Jelinek GA, Marck CH, Weiland TJ, Pereira N, van der Meer DM, Hadgkiss EJ. Latitude, sun exposure and vitamin D supplementation: associations with quality of life and disease outcomes in a large international cohort of people with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 5 août 2015;15:132.
- 110) Rietberg MB, van Wegen EEH, Kollen BJ, Kwakkel G. Do Patients With Multiple Sclerosis Show Different Daily Physical Activity Patterns From Healthy Individuals? *Neurorehabil Neural Repair*. juill 2014;28(6):516 23.
- 111) Kjølhede T, Siemonsen S, Wenzel D, Stellmann J-P, Ringgaard S, Pedersen BG, et al. Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Mult Scler*. sept 2018;24(10):1356 65.
- 112) TRT-5 - Groupe interassociatif traitements & recherche thérapeutique [Internet]. [cité 6 nov 2018]. Disponible à: <http://www.trt-5.org/>

- 113) Rubinstein SM, Warner JL. CancerLinQ: Origins, Implementation, and Future Directions. JCO Clinical Cancer Informatics. 16 févr 2018;(2):1-7.
- 114) ASCO CancerLinQ | Enhance Cancer Diagnosis & Treatment [Internet]. [cité 6 nov 2018]. Disponible à: <https://cancerling.org/>
- 115) Genre-Volot F, d'Oiron R, Makhloufi M, Raymond M, Sannié T, Debaecker B, et al. Haeminnov ethnographic study to improve the management of patients with hemophilia (PWH): description of the methodology. Wiley Haemophilia. 2018;24(Suppl. 1)(P182):32-135.
- 116) d'Oiron R, Genre-Volot F, Makhloufi M, Raymond M, Sannié T, Debaecker B, et al. Outcomes of the haeminnov ethnographic study: 5 key lessons on the life experience of patients with hemophilia and their relatives. Wiley Haemophilia. 2018;24(Suppl. 1)(P182):32-135.
- 117) Teva to Develop Unique Wearable Tech and Machine Learning Platform for Continuous Measurement & Analysis of Huntington Disease Symptoms in Collaboration with Intel [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible à: <https://www.tevapharm.com/news/teva-to-develop-unique-wearable-tech-and-machine-learning-platform-for-continuous-measurement-analysis-of-huntington-disease-symptoms-in-collaboration-with-intel-09-16.aspx>

ANNEXE 1 : Echelle de Kurtzke

Nom :	Étiquettes du patient
Prénom :	
Date de naissance :	
Service :	
Hôpital/Centre MPR :	
Examineur :	
Date du jour :	

Déficiences : Kurtzke Functional System (FS)

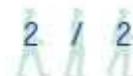
C'est une échelle clinique et de déficience. Elle repose sur un examen neurologique détaillé subdivisé en 7 catégories :

- 1 : Fonction pyramidale. 2 : Fonctions cérébelleuses. 3 : Fonctions du tronc cérébral.
 4 : Fonctions sensitives. 5 : Fonctions sphinctériennes. 6 : Fonctions visuelles.
 7 : Fonctions supérieures, sachant que l'on peut garder une 8^e catégorie pour une autre fonction (Fonction auditive). Le score final est compris entre 0 (aucun déficit) et 10 (décès).

■ Paramètres fonctionnels :

Fonction pyramidale	<input type="checkbox"/>
Normale	0
Perturbée sans handicap	1
Handicap minimal	2
Paraparésie ou hémiparésie faible à modérée ; monoparésie sévère	3
Paraparésie ou hémiparésie marquée ; quadriparésie modérée ou monoplégie	4
Paraplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée	5
Quadriplégie	6
Inconnue	V
Fonction cérébelleuse	<input type="checkbox"/>
Normale	0
Perturbée sans handicap	1
Ataxie débutante	2
Ataxie du tronc ou d'un membre modérée	3
Ataxie sévère touchant tous les membres	4
L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés	5
Inconnue	V
Signe à porter après le grade lorsque la faiblesse (niveau 3 ou plus sur la cotation de la fonction pyramidale) perturbe l'évaluation	X
Fonction du tronc cérébral	<input type="checkbox"/>
Normale	0
Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle	1
Nystagmus modéré ou autre handicap modéré	2
Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée ou handicap modéré au niveau d'autres nerfs crâniens	3
Dysarthrie ou autre handicap marqué	4
Dans l'impossibilité d'avaler ou de parler	5
Inconnue	V

Fonction sensitive	<input type="checkbox"/>
Normale	0
Perception des vibrations ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée	1
Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou diminution modérée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres	2
Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou perte de la perception des vibrations dans 1 ou 2 membres ; ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres	3
Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres	4
Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête	5
Perte de la sensibilité en dessous de la tête	6
Inconnue	V
Transit intestinal et fonction urinaire	<input type="checkbox"/>
Normale	0
Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses	1
Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare ; constipation ou épisodes diarrhéiques	2
Incontinence urinaire fréquente	3
Nécessité d'une cathétérisation pratiquement constante	4
Incontinence urinaire	5
Incontinence urinaire et fécale	6
Inconnue	V
Fonction visuelle	<input type="checkbox"/>
Normale	0
Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0,7	1
Ceil atteint avec scotome ; acuité visuelle comprise entre 0,4 et 0,7	2
Ceil atteint avec large scotome ou diminution modérée du champ visuel mais avec acuité visuelle maximale (avec correction) de 0,2 ou 0,3	3
Ceil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0,1 à 0,2 ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre ceil de 0,3 ou moins	4
Ceil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (correction) inférieure à 0,1 ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre ceil de 0,3 ou moins	5
Niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur ceil de 0,3 ou moins	6
Inconnue	V
À utiliser dans les niveaux 0 à 6 lorsqu'il existe une pâleur temporale	X
Fonction cérébrale (ou mentale)	<input type="checkbox"/>
Normale	0
Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score DSS)	1
Diminution légère de l'idéation	2
Diminution modérée de l'idéation	3
Diminution marquée de l'idéation (chronic brain syndrome modéré)	4
Démence ou chronic brain syndrome sévère	5
Inconnue	V
Autres fonctions	<input type="checkbox"/>
Pas d'altération	0
Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)	1
Inconnue	V



ANNEXE 2 : Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)**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 minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minimale d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minimale 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 minimale 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 minimale, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, 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+).

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.

ANNEXE 3 : Traitements de fond dans la SEP

« **Avonex**[®] (Interféron β -1a) est indiqué dans le traitement :

- Des patients atteints de sclérose en plaques de forme rémittente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des trois années précédentes sans évidence de progression régulière entre les poussées ; Avonex[®] ralentit la progression du handicap et diminue la fréquence des poussées.
- Des patients ayant présenté un seul évènement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (voir rubrique 5.1). » (38)

« **Rebif**[®] (Interféron β -1a) est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques de type récurrente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes (voir rubrique 5.1).

Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées (voir rubrique 5.1). » (47)

« **Plegridy**[®] (Interféron β -1a pégylé) est indiqué chez l'adulte dans le traitement des formes rémittentes récurrentes de sclérose en plaques (voir rubrique 5.1). » (46)

« **Betaferon**[®] (Interféron β -1a) est indiqué dans le traitement :

- Des patients ayant présenté un seul évènement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (voir rubrique 5.1).
- Des patients atteints de la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années.
- Des patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques, évoluant par poussées. » (39)

« **Extavia**[®] (Interféron β -1b) est indiqué dans le traitement :

- Des patients ayant présenté un seul évènement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (voir rubrique 5.1).
- Des patients atteints de la forme rémittente récurrente de sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années.
- Des patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques, évoluant par poussées. » (41)

« **Copaxone**[®] (acétate de glatiramère) est indiqué dans le traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP) (voir rubrique 5.1 pour les informations importantes concernant la population dans laquelle l'efficacité a été établie).

Copaxone[®] n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de SEP. » (40)

« **Tecfidera**[®] (diméthylfumarate) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (voir rubrique 5.1 pour les informations importantes concernant la population dans laquelle l'efficacité a été établie). » (48)

« **Tysabri**[®] (natalizumab) est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement, voir les rubriques 4.4 et 5.1).
- Ou, Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. » (49)

« **Gilenya**[®] (fingolimod) est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients adultes et pédiatriques âgés de 10 ans et plus suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement voir rubriques 4.4 et 5.1).
- Ou, Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. » (42)

« **Aubagio**[®] (tériflunomide) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).

Voir la rubrique 5.1 qui contient des informations importantes sur la population pour laquelle l'efficacité a été établie. » (37)

« **Lemtrada**[®] (alemtuzumab) est indiqué chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou IRM (voir rubriques 4.4 et 5.1). » (43)

« **Mavenclad**[®] (cladribine) est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) (voir rubrique 5.1). » (44)

« **Ocrevus**[®] (ocrelizumab) est indiqué :

- Dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie (voir rubrique 5.1).
- Dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire (voir rubrique 5.1). » (45)

ANNEXE 4 : Questionnaire de qualité de vie SEP-59

Nom :	Étiquettes du patient
Prénom :	
Date de naissance :	
Service :	
Hôpital/Centre MPR :	
Examineur :	
Date du jour :	

Qualité de vie : SEP-59

■ Comment répondre au questionnaire :

Les questions qui suivent portent sur votre état de santé, telle que vous la ressentez.

Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

1/ Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

- 1 : excellente.
- 2 : très bonne.
- 3 : bonne.
- 4 : médiocre.
- 5 : mauvaise.

2/ Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé actuel ?

- 1 : bien meilleur que l'an dernier.
- 2 : plutôt meilleur.
- 3 : a peu près pareil.
- 4 : plutôt moins bon.
- 5 : beaucoup moins bon.

3/ **V**oici la liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel :

Listes d'activités	OUI beaucoup limité(e)	OUI peu limité(e)	NON pas du tout limité(e)
A			
Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport...	1	2	3
B			
Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
C			
Soulever et porter les courses	1	2	3
D			
Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
E			
Monter un étage par l'escalier	1	2	3
F			
Se pencher en avant, se mettre à genoux s'accroupir	1	2	3
G			
Marcher plus d'un kilomètre à pied	1	2	3
H			
Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
I			
Marcher une centaine de mètres	1	2	3
J			
Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

4/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état physique

	OUI	NON
A		
Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
B		
Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
C		
Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
D		
Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

5/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))

	OUI	NON
A		
Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou activités habituelles ?	1	2
B		
Avez-vous accompli moins de choses que vous ne l'auriez souhaité ?	1	2
C		
Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?	1	2

6/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres : votre famille, vos amis ou vos connaissances ?

- 1 : pas du tout.
- 2 : un petit peu.
- 3 : moyennement.
- 4 : beaucoup.
- 5 : énormément.

7/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?

- 1 : nulle.
- 2 : très faible.
- 3 : faible.
- 4 : moyenne.
- 5 : grande.
- 6 : très grande.

8/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?

- 1 : pas du tout.
- 2 : un petit peu.
- 3 : moyennement.
- 4 : beaucoup.
- 5 : énormément.

- 9/ Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces quatre dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces quatre dernières semaines y a-t-il eu des moments où ;

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
A						
Vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
B						
Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
C						
Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	1	2	3	4	5	6
D						
Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
E						
Vous vous êtes senti(e) débordant d'énergie ?	1	2	3	4	5	6
F						
Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
G						
Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	6
H						
Vous vous êtes senti(e) heureux(se) ?	1	2	3	4	5	6
I						
Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

- 10/ Au cours de ces quatre dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnant vous a gêné(e) dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille et vos connaissances ?

- 1 : tout le temps.
 2 : une bonne partie du temps.
 3 : de temps en temps.
 4 : rarement.
 5 : jamais.

11/ Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
A					
Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
B					
Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
C					
Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
D					
Je suis en parfaite santé	1	2	3	4	5

12/ Concernant votre santé, au cours de ces quatre dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
A						
Vous vous êtes senti découragé par vos problèmes de santé ?	1	2	3	4	5	6
B						
Vous vous êtes senti frustré par votre état de santé ?	1	2	3	4	5	6
C						
Votre santé a-t-elle été un souci dans votre vie ?	1	2	3	4	5	6
D						
Votre santé a-t-elle été source de découragement ?	1	2	3	4	5	6

13/ Concernant votre sommeil, au cours de ces quatre dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
A						
Vous vous êtes senti perturbé dans votre sommeil (crampes, contractures, un sommeil agité, une tension nerveuse) ?	1	2	3	4	5	6
B						
Vous vous êtes senti reposé au réveil, le matin ?	1	2	3	4	5	6

14/ Concernant votre attention, au cours de ces quatre dernières semaines y a-t-il eu des moments où :

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
A Vous avez eu des difficultés à vous concentrer ou à réfléchir ?	1	2	3	4	5	6
B Vous avez eu des difficultés pour garder longtemps votre attention sur une activité ?	1	2	3	4	5	6
C Vous avez eu des troubles de mémoires ?	1	2	3	4	5	6
D D'autres (tels que des membres de la famille ou des amis), ont noté que vous avez eu des problèmes de mémoire ou de concentration ?	1	2	3	4	5	6

15/ Les questions qui suivent portent sur votre vie sexuelle et votre satisfaction personnelle. Pour chaque question, merci d'indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée :

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
A Manque d'intérêt sexuel	1	2	3	4	5	6
B Difficulté à obtenir une intimité, un climat confortable	1	2	3	4	5	6
C Difficulté à ressentir du plaisir	1	2	3	4	5	6
D Capacité à satisfaire votre partenaire	1	2	3	4	5	6

16/ **G**lobalement, au cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure avez vous été satisfait de votre vie sexuelle ?

- 1 : très satisfaisant.
- 2 : assez satisfaisant.
- 3 : ni satisfaisant, ni insatisfait.
- 4 : assez insatisfait.
- 5 : très insatisfait.

17/ **P**arfois les gens recherchent d'autres personnes pour trouver une compagnie, de l'aide ou un soutien. Lorsque vous en ressentez le besoin, dans quelle mesure de telles personnes sont-elles disponibles ?

	In permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
A Quelqu'un pour vous aider dans les tâches quotidiennes en cas de maladie	1	2	3	4	5	6
B Quelqu'un à aimer et sur qui vous pouvez compter	1	2	3	4	5	6
C Quelqu'un avec qui vous pouvez vous détendre	1	2	3	4	5	6
D Quelqu'un qui pourrait vous aider à résoudre un problème personnel	1	2	3	4	5	6

18/ **A**u cours de ces dernières semaines y a-t-il eu des moments où les problèmes urinaires ou intestinaux vous ont gênés dans vos relations avec votre famille, amis ou connaissances ?

- 1 : pas du tout.
- 2 : un petit peu.
- 3 : moyennement.
- 4 : beaucoup.
- 5 : énormément.

19/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure votre plaisir de vivre a-t-il été gêné par la douleur ?

- 1 : pas du tout.
- 2 : un petit peu.
- 3 : moyennement.
- 4 : beaucoup.
- 5 : énormément.

20/ **G**lobalement, comment évaluez-vous votre qualité de vie ?



21/ **G**lobalement, quel terme décrit le mieux votre vie ?

- 1 : horrible.
- 2 : malheureuse.
- 3 : plutôt insatisfaisante.
- 4 : partagé entre la satisfaction et l'insatisfaction.
- 5 : plutôt satisfaisante.
- 6 : heureuse.
- 7 : très heureuse.

Veillez vérifier que vous avez bien fourni une seule réponse pour chacune des questions.

Merci de votre collaboration.



ANNEXE 5 : Guide d'entretien patient**Contexte :**

- Peux-tu te présenter rapidement ?
- Quel est ton historique avec la SEP ?
- Premiers symptômes ?
- Annonce du diagnostic ? (quand, qui, où)
- Premières réactions ?

Le fardeau de la maladie :

- Peux-tu décrire ta vie quotidienne avec la SEP ?
 - La sécurité et le cadre de vie
 - L'environnement relationnel (amis, couple)
 - Les soins et l'accompagnement médico-psychosocial
 - Les ressources personnelles et les loisirs (associations, groupes de patients, informations à jour)
- Quelles sont les conséquences de la maladie sur ta vie, celle de tes proches et aidants ?
- Quel est l'impact de la SEP sur ta qualité de vie ?
 - Santé physique
 - Equilibre psychologique
 - Vie sociale
 - Vie affective
 - Vie professionnelle
 - Vie matérielle
- Réactions inappropriées ? Rejet de l'entourage ?
- Secret du diagnostic ?
- Place prise par les traitements ?
- Impact sur la vie professionnelle ?
- Perception de l'avenir ? (inquiétude, perte d'autonomie physique)
- Qu'est ce qui te préoccupe le plus dans ton quotidien avec la maladie ?

Amélioration de la qualité de vie :

- Comment gères-tu ta maladie au quotidien ?
- Qu'est ce qui t'aide dans ta vie quotidienne ?
- Que fais-tu et que font tes proches, aidants, la société pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de SEP ?
- Que faudrait-il faire pour t'aider à mieux gérer la maladie ?
- Qu'est ce qu'il manque pour t'aider à mieux vivre avec la maladie ?

ANNEXE 6 : Fiche minimale OFSEP

Fiche OFSEP (version "Une fiche par consultation")	
Date de remplissage de la fiche : <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Neurologue : <input type="text"/>
DONNÉES PERSONNELLES	
NOM : <input type="text"/>	Date de naissance : <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Prénom : <input type="text"/>	Sexe : <input type="radio"/> Homme <input type="radio"/> Femme
Nom de naissance : <input type="text"/>	
Commune de naissance : <input type="text"/>	Code postal : <input type="text"/> Pays : <input type="text"/>
Date du premier examen dans le service : <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Maladie de Devic <input type="checkbox"/> Syndrome radiologiquement isolé <input type="checkbox"/>
Consentements (cf. le formulaire de recueil des consentements pour les détails)	
Date de soumission : <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Clinique <input type="radio"/> Accord <input type="radio"/> Refus
Date de signature : <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Imagerie <input type="radio"/> Accord <input type="radio"/> Refus
	Biologie <input type="radio"/> Accord <input type="radio"/> Refus
Département de résidence au 1 ^{er} épisode neurologique : <input type="text"/>	Pays : <input type="text"/>
Commune de résidence : <input type="text"/>	Code postal : <input type="text"/> Pays : <input type="text"/>
Niveau d'éducation	
<input type="radio"/> 0. Inférieur au primaire	<input type="radio"/> 4. Post-secondaire, non-supérieur (p. ex. DAEU, BP, DEETS)
<input type="radio"/> 1. Primaire	<input type="radio"/> 5. Enseignement supérieur de cycle court (p. ex. DUT, BTS)
<input type="radio"/> 2. Premier cycle du secondaire (collège)	<input type="radio"/> 6. Licence ou équivalent
<input type="radio"/> 3. Second cycle du secondaire (lycée) (sans précision)	<input type="radio"/> 7. Master ou équivalent (Incl. doctorat médecine, diplôme d'ingénieur)
<input type="radio"/> 34. Second cycle du secondaire/général (baccalauréat)	<input type="radio"/> 8. Doctorat ou équivalent
<input type="radio"/> 35. Second cycle du secondaire/professionnel (p. ex. CAP, BEP, bac pro)	<input type="radio"/> 9. Non classé ailleurs (p. ex. apprentissage informel)
Situation domestique	
<input type="radio"/> A la maison, vit seul <input type="radio"/> A la maison, ne vit pas seul <input type="radio"/> Maison de retraite, centre spécialisé	
Antécédents	
Nombre d'enfants : <input type="text"/>	Dates de naissance (année) : <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Antécédents personnels de cancer : <input type="radio"/> Ne sait pas <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui	Date de début : <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Antécédents familiaux de SEP : <input type="radio"/> Ne sait pas <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui	
<i>Lors de la visite d'inclusion, merci de compléter : l'historique des épisodes neurologiques, la date et le résultat de l'IRM la plus récente, l'historique des traitements de fond</i>	
ÉVALUATION PARACLINIQUE (Dates de positivité)	
POTENTIELS ÉVOQUÉS	Visuels <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN	Index IgG augmenté <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Bandes oligoclonales <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
HISTORIQUE DES ÉPISODES NEUROLOGIQUES	
Depuis la dernière consultation, le patient a-t-il eu un épisode neurologique ? <input type="radio"/> ? <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui	
Phase rémittente  	Phase progressive   
Merci d'indiquer une importance particulière à la date et à la sémiologie des deux premières poussées et au début de la phase progressive !	
Date	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Type de l'épisode (A, B, C, D, E)	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Sémiologie de l'épisode	
Ne sait pas	<input type="checkbox"/>
Troubles marche/équilibre	<input type="checkbox"/>
Gêne motrice des membres supérieurs	<input type="checkbox"/>
Gêne motrice des membres inférieurs	<input type="checkbox"/>
Sensitif	<input type="checkbox"/>
Troubles miction/défection	<input type="checkbox"/>
Troubles sexuels	<input type="checkbox"/>
Troubles oculomoteurs	<input type="checkbox"/>
Vestibulaire/Cochléaire	<input type="checkbox"/>
Atteinte motrice du visage	<input type="checkbox"/>
Atteinte sensitive du visage	<input type="checkbox"/>
Troubles parole/déglutition	<input type="checkbox"/>
Névrite optique	<input type="checkbox"/>
Troubles cognitifs	<input type="checkbox"/>
Troubles psychiatriques	<input type="checkbox"/>
Symptômes paroxystiques	<input type="checkbox"/>
Hoquet réfractaire/Nausée	<input type="checkbox"/>
Fatigue	<input type="checkbox"/>
Autre	<input type="checkbox"/>
Traitement de la poussée	<input type="checkbox"/>
Si oui, corticoïde / plasmaphérese	<input type="checkbox"/>

ANNEXE 7 : A propos des principales associations de patients en SEP

AFSEP : Association Française des Sclérosés En Plaques

« L'AFSEP, est la plus ancienne des associations de malades qui lutte depuis plus de 50 ans contre la sclérose en plaques (SEP). Personnes atteintes, parents, amis, sympathisants, sont tous réunis dans un même élan de solidarité. L'AFSEP rassemble toutes les personnes atteintes de SEP et leurs familles, les aide, les informe, les représente et les défend auprès des pouvoirs publics, des organismes publics ou privés et témoigne en leur nom dans les médias. L'AFSEP est présente sur l'ensemble du territoire grâce à ses 115 délégués départementaux. Pour répondre à son objectif d'aide aux personnes malades, l'AFSEP s'est dotée de structures animées par des professionnels spécialisés et des bénévoles motivés. Chaque jour, l'Association est à l'écoute de chacun pour renseigner et s'efforce de répondre aux attentes de tous. L'AFSEP a 4 axes prioritaires :

- l'action sociale en faveur des personnes malades et de leurs aidants,
- l'aide à la création et la gestion de centres spécifiques de soins et d'hébergement pour les personnes atteintes de Scléroses En Plaques,
- le soutien à la recherche en science sociale.
- l'information et la formation des acteurs intervenants auprès des personnes atteintes de SEP, tant au domicile qu'en institution. »

<http://afsep.fr/>

UNISEP : Union pour la lutte contre la SEP

« L'UNISEP est un regroupement de plusieurs structures nationales : AFSEP, APF France handicap, Fondation Arsep, et régionales : Association des Sclérosés En Plaques Loire Sud, Association SEPas Impossible -Haute Savoie, Association Sindefi -Val de Marne, chacune avec des actions spécifiques mais toutes ayant comme but commun le combat contre la Sclérose en plaques. Parmi ses missions, l'UNISEP organise une campagne annuelle de sensibilisation destinée à mieux faire connaître la SEP auprès du grand public et collecter des fonds qui permettront de faire avancer les recherches scientifiques et médicales et d'aider les patients dans leur vie quotidienne avec la maladie. »

<https://www.unisep.org/>

APF France Handicap : Association des paralysés de France

« APF France handicap est une importante organisation française, reconnue d'utilité publique, de défense et de représentation des personnes en situation de handicap et de leurs proches. Elle rassemble aujourd'hui 100 000 acteurs : adhérent.e.s, élu.e.s, salarié.e.s, bénévoles et volontaires, usager.e.s, sans compter ses dizaines de milliers de donateurs, donatrices et sympathisant.e.s. APF France handicap porte des valeurs humanistes, militantes et sociales et un projet d'intérêt général, celui d'une société inclusive et solidaire. L'association agit contre les discriminations et pour l'égalité des droits, la citoyenneté, la participation sociale et le libre choix du mode de vie des personnes en situation de handicap et de leur famille. APF France handicap intervient dans tous les domaines de la vie quotidienne avec ses 550 structures réparties sur tout le territoire. Son modèle socio-économique unique et original en Europe permet à APF France handicap d'être en adéquation avec les projets et besoins des personnes en situation de handicap et de leur famille. »

<http://www.apf-francehandicap.org>

Fondation ARSEP : Fondation pour l'aide à la recherche sur la SEP

« L'association pour l'Aide à la recherche sur la Sclérose en Plaques (ARSEP), créée en 1969, est aujourd'hui une Fondation reconnue d'utilité publique à but non lucratif dont la mission, depuis près de 50 ans, est de contribuer à la prévention et au traitement de la Sclérose en Plaques, par la Recherche, l'enseignement et l'information auprès du public. Sa stratégie scientifique cible la compréhension de la maladie et le développement de nouvelles voies thérapeutiques avec une ouverture renforcée vers l'extérieur, tant sur le plan national qu'international. Elle finance des programmes pilotés par des chercheurs au travers de ses nombreux partenaires Inserm, CNRS, Universités et divers Instituts de recherche tels que l'Institut Pasteur, l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ... Soutenue par un Conseil d'administration, un Comité scientifique, un Comité inter-régional médical et des Délégués régionaux, son organisation est réactive avec une vraie ambition de développer le réseau international. Ainsi, sa mission est de répondre le plus rapidement possible aux attentes des personnes atteintes de SEP, ce qui suppose non seulement d'avoir des moyens, mais aussi de nombreux chercheurs qui travaillent sur la maladie et en tout état de cause, les meilleurs. »

<https://www.arsep.org/>

LFSEP : Ligue Française contre la SEP

« La Ligue Française contre la Sclérose en Plaques est une association reconnue d'utilité publique qui s'est notamment donnée pour mission d'informer, aider, orienter les personnes touchées par la SEP et les aidants ; de faire connaître cette maladie auprès du public afin que les incompréhensions disparaissent ; de soutenir financièrement la Recherche. La Ligue Française contre la Sclérose en plaques fonctionne grâce à un réseau fort à travers la France. Celui-ci se manifeste par l'action de bénévoles : des correspondants qui proposent diverses formes d'aide et de conseil au sein de groupes de paroles par exemple, des temps d'échange convivial pour rompre l'isolement, d'un atelier, d'une animation sportive ou festive ; des Patients Experts qui ont été formés pour représenter les personnes concernées par la SEP auprès des autorités sanitaires ou du public, pour coanimer des ateliers d'Education Thérapeutique de Patients, pour délivrer des enseignements (écoles paramédicales par exemple), porter des plaidoyers auprès des pouvoirs publics ; et à travers une fédération d'associations et d'organismes (centres de rééducation, réseaux SEP.....) dans le but d'améliorer la qualité de vie des personnes concernées par la Sclérose en plaques. »

<http://www.ligue-sclerose.fr/>

MSIF : Multiple Sclerosis International Federation

« The MS International Federation (MSIF) is a unique global network of multiple sclerosis organisations, people affected by MS, volunteers and staff from around the world. Our movement is made up of 49 MS organisations with links to many others. Our vision is a world without MS. Our mission is to inspire, mobilise and bring the world together to improve the quality of life of everybody affected by MS and to end MS forever. »

<https://www.msif.org/>

Notre Sclérose

« Notre Sclérose se donne pour objectif de lutter contre les idées reçues et de soutenir les malades et leur entourage dans leur quotidien. En communiquant de manière créative et innovante, Notre Sclérose s'attache aussi à sensibiliser à cette maladie. Dans ce cadre, l'association a mis en place une plateforme internet qui réuni plus de 20 000 personnes par mois, lieu actif d'échanges, de témoignages et d'informations : La vie, les traitements, le travail, le couple, l'accessibilité, les enfants... tous les sujets sont abordés, afin de rompre l'isolement et de créer de vrais liens entre les personnes concernées. Notre Sclérose est une association engagée, positive, enthousiaste et reconnue d'intérêt général depuis 2008. »

<https://www.notresclerose.org/>

LOTZ, Marie – Les données de vie réelle, nouvel outil pour l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de sclérose en plaques.

121 feuilles, 23 figures, 6 tableaux, 30 cm.

Thèse : Pharmacie ; Rennes 1 ; 2019 ; N°

Résumé

La collecte des données de vie réelle a connu une expansion majeure ces dernières années car en plus de fournir des données complémentaires d'efficacité et de tolérance, ces dernières permettent de vérifier les conditions de réalisation des essais cliniques randomisés classiques, d'améliorer les connaissances et les pratiques cliniques. L'objectif de cette thèse est de montrer comment les données de vie réelles permettent, grâce aux informations qu'elles apportent, d'identifier des leviers d'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Différentes parties seront abordées pour répondre à cette question : la SEP, l'impact de la maladie sur la qualité de vie du patient, sur l'entourage et sur la société, l'effet positif que l'analyse des données de vie réelle a déjà eu sur la prise en charge actuelle des patients et les perspectives d'utilisation de ces données dans le cadre de l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Abstract

Real-world evidence plays an increasingly prominent role in patient care management providing new efficacy and safety data that complement evidence obtained from traditional randomized controlled trials. Real-world evidence has the potential to significantly improve clinical knowledge and practice, and as a result, patient care. The aim of this thesis is to study the impact of using real-world evidence on the quality of life in patients with multiple sclerosis (MS). In this work, we describe the general landscape of MS and the burden of disease on patients, caregivers, and society as a whole, and discuss the current impact and future prospects of real-world evidence on patient care and quality of life.

Rubrique de classement : Pharmacie Neurologie Sclérose en Plaques

Mots-clés : sclérose en plaques, SEP, qualité de vie, données de vie réelles

Mots-clés anglais MeSH : multiple sclerosis, MS, quality of life, QoL, real world data, RWD, real world evidence, RWE

Président : Monsieur Vincent LAGENTE

JURY : Assesseurs : Monsieur Arnaud BRUYERE (directeur de thèse)

Madame Pascale BOISSEAUX