



HAL
open science

Place d'Ocrevus® dans la thérapeutique actuelle de la sclérose en plaques : application d'une prise en charge de la maladie à la pharmacie d'officine

Jordane Desroches

► To cite this version:

Jordane Desroches. Place d'Ocrevus® dans la thérapeutique actuelle de la sclérose en plaques : application d'une prise en charge de la maladie à la pharmacie d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-03209455

HAL Id: dumas-03209455

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03209455>

Submitted on 27 Apr 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.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019 – 2020

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 27 novembre 2019

par

DESROCHES Jordane

Née le 18 mai 1993 à Rouen

Place d'Ocrevus® dans la thérapeutique actuelle de la sclérose en plaques ; application d'une prise en charge de la maladie à la pharmacie d'officine

Présidente du jury : Madame la professeure DUBUS Isabelle,
biochimie

Directeur de thèse : Monsieur le docteur MARTINET Jérémie, MCU-
PH

Membres du jury : Monsieur le docteur BOURRE Bertrand,
neurologue

Monsieur le docteur GUILLOPE Yves,
pharmacien d'officine

Remerciements

Aux membres du jury,

A Madame Dubus,

A Monsieur Martinet,

A Monsieur Bourre,

Pour avoir accepté de m'encadrer dans cette thèse, veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

A Yves,

Pour m'avoir transmis ton savoir, pour m'avoir épaulée, entraînée, aidée à obtenir ce diplôme et finalement pour avoir accepté d'être aujourd'hui membre de mon jury.

A ma famille,

A ma mère,

Pour avoir été aux petits soins à la maison avec moi, pour s'occuper de tout pour que je n'aie à ne m'occuper que de mes études.

A ma sœur,

Pour le soutien, pour m'avoir accueillie chez toi, pour m'avoir fait de bons petits plats pour me redonner du courage, pour avoir voulu fêter dignement toutes mes réussites et pour l'aide à la préparation de cette dernière étape dans mes études.

A mon père,

Pour avoir toujours été présent pour tout.

A Adrien, mon cousin et Emilie,

Pour m'avoir supportée durant ces longues années d'étude.

A l'équipe de la pharmacie Pinçon,

Pour m'avoir formée, pour tout ce que vous m'avez appris, tous les moments partagés à la pharmacie et votre bonne humeur.

Et à l'équipe de la pharmacie Méridienne,

Pour le plaisir que j'ai à travailler avec vous et pour mon apprentissage qui continu jour après jour en votre compagnie.

A Diane,

Mon DD, pour notre rencontre en PACES et notre amitié qui n'a cessé depuis, pour tous les moments passés ensemble et pour la conquête du monde (carrément) qu'il nous reste à entreprendre.

A Marine,

Mon acolyte de soirée, pour toutes les bêtises partagées, pour les hackings de sono, pour notre complicité qui j'espère ne s'estompera jamais.

Et à notre terrible quatuor avec Alexandre et Emma,

Pour que les grands moments déjà partagés ne soit rien comparé à ceux qu'il reste encore à venir.

A Clémence,

Ma Clémousse, pour notre lien qui restera toujours, pour les supers moments passés ensemble, les rires, les karaokés, les show me love, les chiens têtes en bas. J'espère ne jamais avoir à te dire « rendez-vous dans 10 ans » !

A Claire,

Ma Clairette, pour notre amitié soudée autour d'une poudre d'acide salicylique et pour encore toutes ces années de jeunesse qu'il nous reste encore à vivre ;)

A Aude, Gaby, Bérangère, Emeline, Sophie, Virginie, Lucie, Sarah, Pauline, Agathe, Julia, Elise, Margaux, Sabrina, Léa

Pour ces belles années de fac passées à vos côtés et le partage des nouvelles aventures qui nous attendent à présent.

A Adéline et Caroline,

Pour notre amitié qui dure depuis le collège, bien que nos chemins se soient séparés, je ne vous oublie pas.

Aux frérots et tous les autres,

Pour la découverte d'une passion qui n'était pas innée mais qui a pris une place de plus en plus importante progressivement, qui m'a permis de tenir bon et qui a été un énorme défi.

Pour votre rencontre, les grands moments de dépassement et les autres, pour votre bonne humeur, pour la souffrance et les rires partagés à la salle et en dehors.

Et pour les amitiés nées qui ne demandent qu'à perdurer !

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen
n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises
dans cette thèse.
Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019
U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET <i>(détachement)</i>	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR <i>(surnombre)</i>	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD <i>(détachement)</i>	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN <i>(disponibilité)</i>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ <i>(surnombre)</i>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale

Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

Mr Julien **WILS**

HCN

Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU

CERTIFIÉ

Mr Thierry **WABLE**

UFR

Communication

Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** UFR

Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique

Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
-----------------------------------	----------------------

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine
Générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine
Générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine
Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine
Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine
générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine
générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine
générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine
générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine
Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine
Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine
générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine
générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var **TAN** Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

Introduction	1
Partie I : Physiopathologie de la sclérose en plaques	2
1 – Sclérose en plaques : les bases	2
A / Système nerveux central, neurones et gaine de myéline	2
B / Implication du système immunitaire ou SI dans la maladie	5
C / Epidémiologie de la sclérose en plaques	12
D / Facteurs de risque	12
E / Anatomie pathologique	13
F / Signes cliniques	14
a. La poussée	14
b. Les signes en dehors des poussées	15
c. Les symptômes	15
G / Formes cliniques	17
H / Evolution et complications	20
2 – Point de vue médical : comment détecter une SEP ?	22
A / Etablissement du diagnostic	22
B / Arguments cliniques	24
C / Arguments paracliniques	26
D / Diagnostics différentiels	28

Partie II : Thérapeutiques actuelles _____	31
1 – Traitements pharmacologiques à visée étiologique _____	31
<u>A / Traitement des poussées</u> _____	31
<u>B / Traitements de fond</u> _____	33
<u>a. Immunomodulateurs de première génération</u> _____	34
1 – Interférons-bêta ou IFN-bêta _____	34
2 – Acétate de glatiramère (Copaxone®) _____	36
3 – Interférons-bêta vs Copaxone® _____	37
<u>b. Immunosuppresseurs de première génération</u> _____	37
1 – Azathioprine (Imurel®) _____	37
2 – Méthotrexate (Novatrex®) _____	38
3 – Mitoxantrone (Elsep®) _____	38
4 – Cyclophosphamide (Endoxan®) _____	39
<u>c. Immunosuppresseurs de seconde génération</u> _____	40
1 – Natalizumab (Tysabri®) _____	40
2 – Fingolimod (Gilenya®) _____	42
<u>d. Nouveaux traitements de la SEP</u> _____	44
1 – Teriflunomide (Aubagio®) _____	44
2 – Diméthyl fumarate (Tecfidera®) _____	44
3 – Alemtuzumab (Lemtrada®) _____	45
4 – Daclizumab (Zinbryta®) _____	46

5 – Ocrelizumab (Ocrevus®)	46
<u>e. Autres traitements utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques</u>	46
1 – Biotine (Qizenday®)	46
2 – Cladribine (Mavenclad®)	46
3 – Siponimod	47
<u>f. Avant la mise en place d'un traitement de fond</u>	47
<u>g. Stratégies thérapeutiques</u>	59
<u>2 – Traitement des symptômes</u>	65
<u>A/ La fatigue</u>	65
<u>B/ Les douleurs</u>	66
<u>C/ L'ataxie et les troubles cérébelleux cinétiques</u>	67
<u>D/ Les troubles de la marche</u>	68
<u>E/ Les troubles vésico-sphinctériens</u>	68
<u>a. Traitement de l'hyperactivité vésicale</u>	68
<u>b. Traitement de la dysurie</u>	69
<u>c. Traitement de la rétention urinaire chronique</u>	69
<u>d. Traitement de l'infection urinaire au cours de la sclérose en plaques</u>	70
<u>F/ Les troubles sexuels</u>	70

Partie III : Historique d'Ocrevus® et sa place actuelle dans la thérapeutique de la sclérose en plaques _____ 75

1 – Ocrevus®, résumé des caractéristiques _____ 75

A / Description _____ 75

B / Conditions de prescription, de délivrance et de conservation _____ 76

C / Mécanisme d'action _____ 77

D / Indications thérapeutiques _____ 77

E / Posologie et mode d'administration _____ 78

F / Propriétés pharmacologiques _____ 79

a. Etude OPERA en deux études de phase III _____ 79

b. Etude ORATORIO en une étude de phase III _____ 89

G / Propriétés pharmacocinétiques (PK) _____ 97

H / Contre-indications _____ 98

I / Précautions _____ 98

a. Populations particulières _____ 98

b. Cancers _____ 98

c. Déficits immunitaires sévères _____ 98

d. Doses retardées ou oubliées _____ 99

e. Réactions d'hypersensibilité _____ 99

f. Vaccins _____ 99

g. Conduite de véhicule et utilisation de machines _____ 99

<u>J / Interactions avec d'autres médicaments</u>	<u>99</u>
<u>K / Fertilité, grossesse et allaitement</u>	<u>100</u>
<u>L / Effets secondaires</u>	<u>101</u>
<u>a. Réactions associées à la perfusion (RAP), définition</u>	<u>104</u>
<u>b. Infections</u>	<u>106</u>
1 – Infection des voies respiratoires	107
2 – Herpès	108
<u>c. Anomalies biologiques</u>	<u>108</u>
1 – Immunoglobulines	108
2 – Lymphopénie	109
3 – Neutropénie	110
4 – Autre	111
<u>M / Surdosage</u>	<u>111</u>
<u>2 – Place d'Ocrevus® dans la prise en charge actuelle de la sclérose en plaques</u>	<u>112</u>
<u>A / Parcours d'Ocrevus® dans le reste du monde (quelques dates)</u>	<u>112</u>
<u>a. 28 mars 2017</u>	<u>112</u>
<u>b. 15 août 2017</u>	<u>112</u>
<u>c. 28 septembre 2017</u>	<u>112</u>
<u>d. 10 novembre 2017</u>	<u>112</u>
<u>e. 15 février 2018</u>	<u>113</u>
<u>f. 14 juin 2018</u>	<u>113</u>

B / Parcours d'Ocrevus® en France	113
a. ATU de cohorte : octroi du 7 décembre 2017 au 23 février 2018	113
b. AMM délivrée le 8 janvier 2018	114
c. Avis de la commission de transparence (CT) du 30 mai 2018 / SEP-R	114
d. Avis de la commission de transparence (CT) du 11 juillet 2018 / SEP-PP	117
e. Arrêté du journal officiel (JO) du 22 février 2019	119
Partie IV : Ouverture sur une prise en charge de la sclérose en plaques à l'officine	120
1 – Prise en charge pluridisciplinaire	120
A / Professionnels impliqués dans le bilan initial, les traitements et le suivi	120
B / Professionnels de santé à recourir selon besoins	121
2 – Education thérapeutique (ETP)	124
3 – La sclérose en plaques à l'officine	126
A / Sclérose en plaques : prise en charge pluridisciplinaire	126
B / Ce que le pharmacien d'officine peut apporter aux patients SEP	126
C / Entretiens à l'officine	128
a. Entretien d'instauration / changement de thérapeutique de fond	128
b. Entretien suite à un évènement particulier (poussée, voyage...)	129
c. Entretien annuel	130
D / Associations de patients et réseaux	131
a. Quelques associations	131

<u>b. Quelques réseaux</u>	131
<u>c. Administrations : liens utiles</u>	132
Conclusion	134
Bibliographie et sitographie	135
Serment de Galien	139

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents types de Th chez les LT CD4 ⁺	9
Tableau 2 : Symptômes majeurs ressentis au cours de la SEP	17
Tableau 3 : Révision 2017 des critères Mc Donald 2010	23
Tableau 4 : Critères de disséminations spatiale et temporelle selon le consensus Magnims	24
Tableau 5 : Fréquence des symptômes inauguraux isolés de la SEP	25
Tableau 6 : Caractéristiques initiales influençant le pronostic de SEP	26
Tableau 7 : Principaux drapeaux rouges pour le diagnostic de SEP	29
Tableau 8 : Résumé des différents traitements de fond utilisés dans la SEP	50
Tableau 9 : Récapitulatif des mécanismes d'action des traitements de fond utilisés dans la SEP	55
Tableau 10 : Place thérapeutique des différents traitements de fond par rapport à l'indication	63
Tableau 11 : Exemples de traitements et leurs indications dans la prise en charge des troubles des patients SEP	71
Tableau 12 : Exemples de différents médicaments et de différentes méthodes utilisés suivants les symptômes	73
Tableau 13 : Résumé des caractéristiques d'OPERA I et II	79
Tableau 14 : Caractéristiques démographiques à l'inclusion des études OPERA	81
Tableau 15 : Critères d'évaluation cliniques et IRM des études OPERA I et II	83
Tableau 16 : Données de tolérance des études OPERA I et OPERA II	86
Tableau 17 : Effets indésirables principaux relevés d'OPERA I et II	86

Tableau 18 : Résumé des caractéristiques d'ORATORIO _____	89
Tableau 19 : Caractéristiques démographiques à l'inclusion d'ORATORIO _____	91
Tableau 20 : Critères d'évaluation cliniques et IRM de l'étude ORATORIO _____	93
Tableau 21 : Données de tolérance de l'étude ORATORIO _____	94
Tableau 22 : Effets indésirables principaux relevés d'ORATORIO _____	95
Tableau 23 : Données de pharmacocinétique _____	97
Tableau 24 : Données d'effet indésirables issues du résumé des caractéristiques du produit (RCP) _____	101
Tableau 25 : Données d'effet indésirable issues du PGR _____	102
Tableau 26 : Pourcentages rapportés des effets indésirables lors des études cliniques contrôlées <i>versus</i> comparateur actif (SEP-RR) et <i>versus</i> placebo (SEP-PP) _____	103
Tableau 27 : Valeurs de référence des différentes immunoglobulines _____	109
Tableau 28 : Liste des différents professionnels impliqués dans le suivi d'un patient SEP _____	121
Tableau 29 : Exemples d'associations impliquées dans la SEP _____	131
Tableau 30 : Exemples de liens administratifs utiles dans le quotidien d'un patient SEP _____	132

Liste des figures

Figure 1 : Les neurones sont des cellules avec de nombreux prolongements	3
Figure 2 : Schéma coupe substance blanche / substance grise	3
Figure 3 : La lignée lymphoïde	7
Figure 4 : Représentation des différentes formes de SEP	19
Figure 5 : Frise numérique de l'échelle EDSS	21
Figure 6 : Lésions de SEP en IRM	27
Figure 7 : Proposition d'algorithme, stratégie de l'escalade thérapeutique dans la SEP-RR	60
Figure 8 : Arbre décisionnel dans le choix d'une prise en charge de la SEP-RR	61
Figure 9 : Arbre décisionnel dans le choix d'une prise en charge de la SEP progressive	62
Figure 10 : Doses et schéma d'administration d'Ocrevus®	78

Glossaire

AFSEP : association française des sclérosés en plaques

ALD : affection longue durée

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

APF : association des paralysés de France

ARSEP : aide à la recherche sur la sclérose en plaques

ASI : auto-sondage intermittent propre

ASMR : amélioration du service médical rendu

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : antivitamine K

AZA : Azathioprine

BAFF : B cell activatif factor

BHE : barrière hémato-encéphalique

BOC : bande oligoclonale

CDP : confirmed disability progression

CE : commission européenne

CHMP : comité des médicaments à usage humain

CI : contre-indication

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : cytomégalovirus

CRP : C-réactive protéine

CT : commission de transparence

CYP : Cyclophosphamide

DCI : démarche clinique infirmière

DFG : débit de filtration glomérulaire

DIS : dissémination spatiale

DIT : dissémination temporelle

DMF : Diméthyl fumarate

EAE : encéphalomyélite auto-immune expérimentale

EBV : Epstein-Barr virus

ECBU : examen cytobactériologique des urines

ECG : électrocardiogramme

EDMUS : european database for multiple sclerosis

EDSS : expanded disability status score

EI : effet indésirable

EMA : european medicines agency

ETP : éducation thérapeutique

FDA : food and drug administration

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

FSS : fatigue severity scale

HAS : haute autorité de santé

HLA : human leukocyte antigen

HPST : loi hôpital patient santé territoire

HSV : Herpes simplex virus

HTA : hypertension artérielle

IFN : interféron

IG : immunoglobuline

IL : interleukine

IM : intramusculaire

IRM : imagerie par résonance magnétique

JCV : John Cunningham virus

JO : journal officiel

LAM : leucémie myéloïde aiguë

LB : lymphocyte B

LCR : liquide céphalo-rachidien

LCS : liquide céphalo-spinal

LFSEP : ligue française contre la sclérose en plaques

LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive

LIN : limite inférieure de la normale

LT : lymphocyte T

LTh : lymphocyte T helper ou auxiliaire (LT CD4⁺)

LTc : lymphocyte T cytotoxique ou tueur (LR CD8⁺)

MFIS : modified fatigue impact scale

MPR : médecine physique et de rééducation

MSFC : multiple sclerosis functional composite

MSIF : multiple sclerosis international federation

MTX : Méthotrexate

NEDA : no evidence of disease activity

NEP : no evidence of progression

NFS : numérisation formule sanguine

NK : cellules natural killer ou cellule tueuses naturelles

NOB : névrite optique rétrobulbaire

NTP : neurostimulation tibiale postérieure

NTZ : Natalizumab

OFSEP : observatoire français de la sclérose en plaques

OMS : organisation mondiale de la santé

PASAT : paced auditory serial addition test

PEA : potentiel évoqué auditif

PEM : potentiel évoqué moteur

PES : potentiel évoqué somesthésique

PEV : potentiel évoqué visuel

PGR : plan de gestion des risques

PK : pharmacocinétique

PUT : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information

RAP : réaction associée à la perfusion

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SC : sous-cutané

SCI : syndrome cliniquement isolé

SEP : sclérose en plaques

SEP-PP : sclérose en plaques primaire progressive

SEP-RR : sclérose en plaques récurrente-rémittente

SEP-SP : sclérose en plaques secondairement progressive

SF-36 : short form – 36 health survey

SI : système immunitaire

SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

SMR : service médical rendu

SNC : système nerveux central

T25FWT : time 25-foot walk

TAP : taux annualisé de poussée

TMO : transplantation de moelle osseuse

TNF : tumor necrosis factor ou facteur de nécrose tumorale

TP : taux de prothrombine

UNISEP : union associative pour lutter contre la sclérose en plaques

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH ou HIV : virus de l'immunodéficience humaine

VO : voie orale

VRI : voies respiratoires inférieures

VRS : voies respiratoires supérieures

VZV : varicelle-zona virus

Introduction

La sclérose en plaque ou SEP a été découverte au XIX^{ème} siècle et doit son nom et sa description précise à Jean-Martin Charcot et Alfred Vulpian (1866). Elle affecte aujourd'hui entre 80 000 et 100 000 personnes en France (Teknetzian et Blanc 2018) avec environ 4 600 nouveaux cas par an (Vidal). Cela en fait une maladie pouvant être qualifiée d'assez fréquente puisqu'elle touche un peu plus d'une personne sur 1 000.

La SEP est qualifiée de maladie neurologique chronique et auto-immune, d'évolution imprévisible, touchant le système nerveux central (SNC). Elle est caractérisée par une inflammation et une dégénérescence axonale responsable d'un handicap neurologique sévère à long terme. Les études épidémiologiques indiquent que la SEP résulterait probablement de l'interaction d'une susceptibilité génétique et d'un ou plusieurs facteurs environnementaux.

On constate une disparité de la fréquence d'apparition des cas de SEP à travers le monde. En effet, elle suit ce que l'on appelle un « gradient nord-sud », c'est-à-dire qu'elle se fait plus rare dans les pays du sud que dans ceux du nord. Elle constitue à ce jour, la pathologie démyélinisante la plus répandue dans les pays développés.

La SEP est plutôt une maladie de l'adulte jeune, débutant en moyenne à l'âge de 30 ans (âge cible entre 20 et 40 ans), ce qui en fait la première cause non traumatique d'handicap sévère acquis chez le sujet jeune (HAS 2015). Il est à noter également une prépondérance féminine (sexe ratio de 1,7 / 1).

Le retentissement de l'incapacité et du handicap sur la vie quotidienne familiale et professionnelle est souvent majeur. C'est pourquoi, il est indispensable d'intégrer son niveau d'importance au cœur de la prise en charge et d'en évaluer et réévaluer l'impact régulièrement. Sa composante multifactorielle nécessite la présence d'une équipe multidisciplinaire afin d'en parer tous les aspects. Le patient lui-même est au centre de la thérapie, il doit être consulté et informé afin de le rendre acteur et non spectateur de sa pathologie.

Au cours de la dernière décennie, d'importants progrès ont été réalisés dans les domaines du diagnostic, des traitements de fond et symptomatiques, et de l'évaluation de la maladie, ce qui donne un espoir non négligeable dans l'amélioration des conditions de vie des patients SEP. Pour autant, malgré ces avancées et innovations thérapeutiques, il n'est à ce jour pas possible de la guérir et il persiste un besoin médical peinant à être couvert.

Partie I : Physiopathologie de la sclérose en plaques

1 – Sclérose en plaque : les bases

A / Système nerveux central, neurones et gaine de myéline

Le système nerveux central ou SNC, constitué par le cerveau (hémisphères cérébraux), le tronc cérébral (avec son prolongement : la moelle épinière) et le cervelet, est entouré par des membranes protectrices appelées méninges. Il est localisé dans la boîte crânienne et à l'intérieur du canal rachidien ou colonne vertébrale, baignant dans un liquide protecteur appelé liquide céphalo-rachidien ou LCR. Son rôle est de contrôler / réguler / coordonner toutes les grandes fonctions de l'organisme : motricité, sensibilité, perception (vision, odorat, audition, toucher, goût, fonctions intellectuelles, émotions, comportement, régulation des organes). En particulier, les hémisphères cérébraux contrôlent sensibilité, motricité et langage, le tronc cérébral dirige la vision double, le cervelet est maître de la coordination et la moelle épinière maîtrise sensibilité, motricité et contrôle les sphincters. C'est pourquoi une atteinte du SNC peut se traduire par une anomalie et une atteinte anarchique de ces grandes fonctions.

Les cellules constitutives du SNC peuvent être divisées en deux grandes catégories : les neurones qui transmettent l'information et les cellules gliales qui ont pour rôle de « nourrir » et d'entretenir les neurones.

Il existe plusieurs types de cellules gliales :

- Les oligodendrocytes sont les cellules responsables de la formation de la gaine de myéline entourant les neurones au sein de la substance blanche et de la substance grise du SNC.
- Les astrocytes sont des cellules disséminées dans tout le SNC, apportant un soutien nutritif et métabolique aux cellules voisines et en particulier aux neurones.
- Les cellules microgliales sont des cellules de type immunitaire jouant un rôle important de nettoyage en capturant les « débris » et en les éliminant. Elles peuvent également favoriser l'inflammation lorsqu'elles sont stimulées par d'autres cellules ou d'autres substances immunitaires. (Moreau 2008)

Les neurones sont des cellules hautement spécialisées dont le nombre est estimé à plusieurs milliards chez un individu. Ils constituent la cellule de base du SNC qui est chargée de la transmission d'informations sous forme d'influx nerveux.

Ils sont constitués de 3 éléments principaux :

- Le corps cellulaire encore appelé soma, avec en son centre le noyau cellulaire.
- Les dendrites correspondant aux courts prolongements du corps cellulaire.

- L'axone représentant le long prolongement unique du neurone, se terminant par les terminaisons axonales. Il est entouré par la gaine de myéline dont les amincissements sont appelés nœuds de Ranvier.

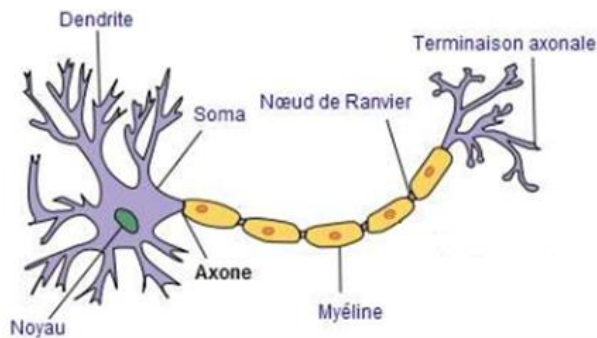


Figure 1 :
Les neurones sont des cellules avec de nombreux prolongements. © Selket, Wikimedia, CC by-sa 3.0

Les substances blanche et grise sont les tissus composant le SNC :

- La substance grise (cortex) contient les corps cellulaires ainsi que l'arbre dendritique des neurones. Elle est distribuée dans le cortex et, plus profondément, dans les noyaux (thalamus, hypothalamus), dans le tronc cérébral et la colonne vertébrale. Son rôle est de recevoir les messages, d'en examiner les informations et d'en préparer la réponse.
- La substance blanche (zone sous-corticale) contient les fibres nerveuses, c'est-à-dire les axones des neurones. Elle tire sa couleur blanchâtre de la gaine de myéline qui la compose. Elle a pour fonction de connecter les différentes régions de matière grise et de transmettre les communications entre les différentes cellules nerveuses. C'est à son niveau que les lésions de SEP sont très présentes.

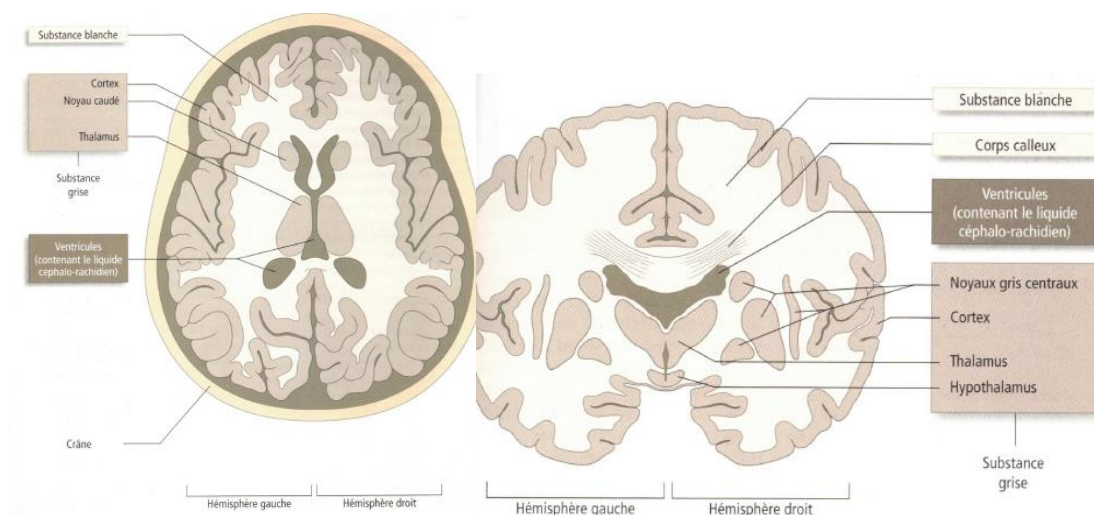


Figure 2 : Schéma coupe substance blanche / substance grise (Moreau 2008)

L'influx nerveux, quant à lui, est un courant électrique qui se propage toujours dans le même sens à l'intérieur du neurone : des dendrites vers le corps cellulaire et du corps

cellulaire vers l'axone. Pour que la transmission se fasse de manière optimale, les neurones communiquent entre eux : les terminaisons axonales d'un neurone sont en connexion avec les dendrites des neurones suivants par le biais d'un élément de jonction appelé synapse, où sont libérées des molécules chimiques appelées neurotransmetteurs. Pour être efficace, cette transmission doit être rapide, c'est là que la myéline entre en jeu. Elle sert à isoler et protéger les fibres nerveuses en s'enroulant autour des axones des neurones, formant ainsi la gaine de myéline. Cette gaine constitue également un isolant électrique favorisant la conduction de l'influx nerveux en l'accéléralant et en permettant d'économiser de l'énergie, empêchant les « courts circuits ». La propagation de l'influx est liée à la présence notamment de canaux sodiques avec entrée et sortie d'ions (positifs et négatifs) au travers de la membrane de l'axone, mais ces ions ne peuvent traverser la myéline : leur passage se fait uniquement au niveau d'espaces compris entre les segments de gaine, appelés nœuds de Ranvier. La conduction de l'influx le long de l'axone est donc discontinue, en « sautant » les segments myélinisés, ce qui accélère l'influx et permet une transmission rapide de l'information.

En revanche, dans un contexte de SEP, le long d'un axone non myélinisé, la propagation se fait de proche en proche du fait de la perméabilité aux ions et est par conséquent beaucoup plus lente. Lorsque la démyélinisation atteint un nombre trop important d'axones, la fonction d'un faisceau de fibres nerveuses peut être altérée et des symptômes cliniques peuvent apparaître.

Il existe cependant des phénomènes visant à compenser voire réparer, totalement ou partiellement, les dégâts causés par cette perte de myéline au niveau des neurones, retardant l'apparition des premiers symptômes.

- La remyélinisation axonale :
En effet, après sa destruction, la myéline est capable de se reformer plus ou moins bien. Cette « remyélinisation » est en grande partie à l'origine de la récupération après les poussées mais avec le temps, elle se fait de manière moins efficace qu'auparavant. Ceci explique en partie pourquoi un handicap peut apparaître au cours de l'évolution de la maladie et non en début. La remyélinisation est un élément clé des mécanismes impliqués dans la SEP et est au cœur de nombreuses recherches destinées à mettre au point de nouvelles thérapeutiques.
- La réorganisation de la membrane axonale :
Avec le temps, on constate une réorganisation de la composition de la membrane de l'axone avec une multiplication de canaux sodiques mais cette fois-ci, tout le long de la fibre nerveuse. Néanmoins, une entrée massive de sodium dans la cellule nerveuse amenant une entrée massive de calcium compensatrice, conduira à terme à la dégénérescence de l'axone lui-même. D'autres mécanismes sont évoqués concernant cette dégénérescence, notamment l'accumulation de médiateurs solubles toxiques et l'agression directe des cellules inflammatoires. Elle constitue

l'élément le plus déterminant dans la survenue du handicap et plus particulièrement quand elle survient au niveau de la moelle épinière (Moreau 2008).

- La réorganisation des neurones au sein du SNC :
Conséquence même de l'atteinte axonale, les régions du cerveau activées lors de la réalisation de tâches simples se trouvent plus étendues compensant la perte des neurones qui y sont normalement dédiés. Malgré cela, cette capacité de réorganisation se retrouvera un moment dépassée, laissant les symptômes apparaître (Moreau 2008).

La SEP ne touche que le SNC, c'est à dire le cerveau et la moelle épinière comme vu précédemment. Les nerfs des membres qui sont reliés à la moelle épinière et qui font partie du système nerveux périphérique ne sont pas atteints par la maladie, de même que les muscles.

- Le SNC contrôle les grandes fonctions du corps humain.
- Les neurones transmettent l'information sous forme d'influx nerveux.
- Les cellules gliales participent au bon fonctionnement des neurones.
- A l'état physiologique, l'influx nerveux se propage de manière discontinue et rapide en « sautant » de proche en proche notamment grâce à la gaine de myéline.
- Pathologiquement, dans un contexte comme la SEP, la gaine de myéline est attaquée. Par conséquent l'influx nerveux est ralenti, perturbant la transmission de l'information au sein du SNC
- Cependant, le corps tente de compenser, d'une manière plus ou moins efficace, par le biais de phénomènes visant à restaurer un état « normal » de conduction.

B / Implication du système immunitaire ou SI dans la maladie

Depuis plusieurs décennies, le modèle animal majeur ayant permis d'avancer considérablement dans la compréhension de la maladie, est l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) (Moreau et al. 2017). Son développement partage au moins partiellement les caractéristiques cliniques et histologiques de la SEP, de plus, on retrouve la présence de lésions tissulaires similaires.

Les deux composantes à l'origine de la SEP résident entre autres en une forte inflammation à l'origine d'une dégénérescence axonale. Elle est qualifiée de maladie dite démyélinisante : la cible principale étant la gaine de myéline du SNC, entraînant la perturbation de la transmission de l'influx nerveux. Seraient en cause des réactions immunitaires inappropriées amenant à considérer la myéline comme un « corps étranger »

au soi et donc par conséquent un élément devant être combattu, entraînant ainsi sa destruction par libération de molécules inflammatoires appelées cytokines et d'anticorps anti-myéline par des cellules spécialisées.

Les mécanismes à l'origine de l'activation du SI et de l'initiation de cette réaction inflammatoire ne sont pas connus précisément à ce jour mais de nombreuses hypothèses impliquant notamment les lymphocytes T mais aussi les lymphocytes B (Milo 2019) entres autres sont de plus en plus soutenues par bon nombre de preuves et d'articles scientifiques. La SEP surviendrait sur un terrain présentant une susceptibilité d'origine génétique, c'est-à-dire chez des personnes présentant certains gènes, bien qu'elle ne soit pas une maladie héréditaire. Sur cela, interviendraient un ou plusieurs facteurs environnementaux. L'hypothèse d'une origine infectieuse provoquant un dérèglement du SI est à l'étude. Il est possible que la rencontre de plusieurs virus durant l'enfance, soit nécessaire pour déclencher cette déviation de la réponse immunitaire constituant le point de départ de la survenue de la maladie. Certains virus sembleraient impliqués comme l'Epstein-Barr virus ou EBV (fortement suspecté), le cytomégalovirus ou encore l'Herpes simplex virus (Teknetzian et Blanc 2018), mais ces données n'ont pas été confirmées.

L'immunité présente deux composantes majeures : une composante humorale qui s'effectue par l'intermédiaire de substances circulant dans le sang et une composante cellulaire liée à des fonctions de certaines cellules sanguines. Les principales cellules impliquées dans le phénomène inflammatoire sont les macrophages, les cellules microgliales, les cellules tueuses naturelles (natural killer ou NK) et plus particulièrement, les cellules de la famille des lymphocytes : lymphocytes B ou LB et lymphocytes T ou LT (LT CD4⁺ et LT CD8⁺). LB et LT participent à la réponse immunitaire adaptative qui est dite spécifique et basée sur la reconnaissance et la mémorisation d'agents pathogènes. Bien qu'il soit acquis depuis un moment que les LT soient considérés comme responsable de l'attaque du SNC et plus précisément de la myéline, la participation des LB dans la pathogenèse de la SEP se révèle d'une importance de plus en plus capitale (Kim et al. 2018) (Rahmanzadeh et al. 2018), ouvrant la recherche sur de nouvelles thérapeutiques ciblant ce type de cellule spécifiquement dont Ocrevus[®], ciblant le CD20 présent à la surface de certains types de LB.

Qui dit inflammation, dit accumulation et multiplication de cellules inflammatoires localement, et pour se faire, ces cellules doivent être capables de traverser une barrière dite de protection du SNC appelée barrière hémato-encéphalique ou BHE. Dans des conditions normales où son imperméabilité reste intacte, il n'y a pas de passage possible de cellules extérieures au SNC et donc de lymphocytes. Pour la franchir, les cellules doivent exprimer des signaux de reconnaissance et d'activation très spécifiques (intégrines). L'attraction de ces cellules inflammatoires est due à des substances moléculaires solubles appelés chimiokines ou cytokines produites par les LT. Elles activent des récepteurs spécifiques exprimés par les cellules immunitaires, leur adressant un signal d'attraction vers le SNC.

Il existe différents types de LB selon leur stade de maturation et de différenciation par la présentation de plusieurs combinaisons de protéines à leur surface. Chaque type jouant un rôle bien spécifique allant de la simple reconnaissance de cellules potentiellement pathogènes, à la synthèse d'anticorps. Les LB se développent dans la moelle osseuse et circulent dans le sang à l'état immature. C'est à la suite de sa confrontation avec son antigène spécifique, que le LB va alors s'activer et se transformer en plasmocyte ou cellule mémoire, après passage au sein de la rate ou d'un ganglion lymphatique. Un plasmocyte a pour fonction la production d'anticorps dirigés contre l'antigène reconnu comme étant étranger et sa neutralisation. Alors que le lymphocyte mémoire ne libère pas d'anticorps mais a pour rôle de se « souvenir » des antigènes rencontrés antérieurement afin de pouvoir les combattre plus rapidement et plus efficacement, se transformant ainsi directement en plasmocyte.

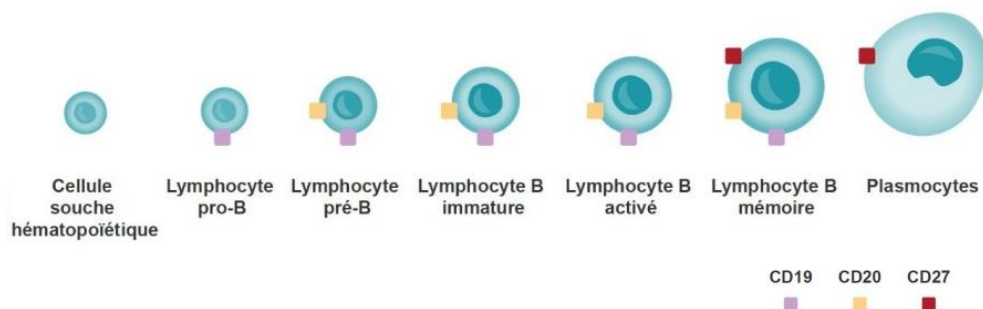


Figure 3 : La lignée lymphoïde (Roche 2019)

La protéine de surface CD20 va tout particulièrement nous intéresser ici, constituant la cible privilégiée d'Ocrevus®. Il s'agit d'une molécule se comportant comme un canal calcique. Elle est exprimée par les pré-LB, les LB matures et immatures ainsi que les LB mémoires mais est toutefois absente de la surface cellulaire des cellules souches hématopoïétiques, pro-LB et plasmocytes. Le fait de ne pas s'attaquer aux cellules n'exprimant pas la protéine CD20 dont également les cellules immunitaires des autres lignées lymphoïdes, a pour but de permettre au SI d'être toujours capable de défendre l'organisme contre des attaques extérieures et d'éviter certains événements indésirables potentiellement graves.

Les arguments soutenus actuellement en faveur de l'implication des LB dans la survenue de la SEP (Moreau et al. 2017) résident en plusieurs points, parmi lesquels :

- Leur présence démontrée au sein des lésions de SEP.
- Bien que le SNC présente des particularités défavorables au développement d'une réponse immunitaire, il semble propice au développement des LB. En effet, les astrocytes sont capables de produire des facteurs trophiques par le biais de la sécrétion du facteur activateur des LB appelé BAFF (B cell activating factor), et il a été constaté une augmentation de l'expression de ce facteur au sein des lésions SEP.

- Plus de 90% des patients SEP présentent des bandes oligoclonales d'IgG, produites par les LB dans leur LCR, ce qui témoigne d'une réponse immunitaire humorale intrathécale.
- Mais l'argument le plus fort provient de l'efficacité remarquable des nouvelles thérapeutiques induisant l'épuisement de certaines cellules B. La déplétion des LB par le biais d'anticorps monoclonaux diminue de manière drastique le nombre de poussées et l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM. Ces traitements semblent toucher plusieurs fonctions des LB, depuis leur capacité de présentation d'un antigène aux LT jusqu'à leur sécrétion cytokinique.

Les cellules B auraient le pouvoir de contribuer à la pathogénèse de la SEP de plusieurs manières (Milo 2019), notamment par la production d'anticorps, la présentation de l'antigène, l'activation des cellules T, l'autoprolifération motrice des cellules T CD4⁺ autoréactifs encéphaliques, la production de cytokines pro-inflammatoires et la formation de centres germinatifs extra-méningés entraînant la pathologie corticale et contribuant à l'invalidité neurologique.

Les LT, quant à eux, se développent dans le thymus et sont responsables d'une multitude d'autres réponses immunitaires incluant des attaques directes contre les organismes étrangers, le renforcement de la réponse des LB et la fabrication de substances appelées cytokines. Il en existe trois catégories :

- Les LT helpers (LTh) ou auxiliaires (LT CD4⁺) renforcent la réponse immunitaire en reconnaissant la présence d'un antigène étranger, en stimulant la fabrication des anticorps par les LB et en fabricant les cytokines qui activent d'autres LT.
- Les LT suppresseurs fonctionnent de manière opposée, c'est-à-dire qu'ils réduisent ou arrêtent la réponse immunitaire.
- Les LT cytotoxiques (LTc) ou lymphocytes tueurs (LT CD8⁺) attaquent directement l'antigène et le détruisent.

Ce sont les LT CD4⁺ qui ont été les plus étudiés initialement dans la SEP. Ils se différencient à partir de cellules naïves et sont alors appelés LT helpers (Th) orchestrant la réponse immune, notamment adaptative. Il existe plusieurs types de Th, parmi les plus décrits dans la maladie (Moreau et al. 2017) :

- Les Th1 dérivent des LT CD4⁺ naïfs sous l'effet de l'interleukine-12 (IL-12) et de l'interféron- γ (IFN- γ). Ce type est caractérisé par l'expression du facteur de transcription T-bet et par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF, l'IFN- γ et l'IL-2. Dans la SEP, l'IFN- γ serait plutôt un marqueur d'aggravation de la maladie. En effet, a été mise en évidence une corrélation positive entre le taux sérique de l'IFN- γ ainsi que le taux de l'IL-12 au sein du LCR des patients SEP, et l'activité de la maladie.

- Les Th17 dérivent des LT CD4⁺ sous l'influence du TGF-β, l'IL-23 et l'IL-6. Ils sont définis par l'expression du facteur de transcription RORγT et par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-17, l'IL-21, l'IL-22 ou encore l'IL-26. Aujourd'hui, plusieurs arguments plaident en faveur de leur implication dans la SEP.
- Il a été suggéré une participation pathogénique de LT CD4⁺ ayant des caractéristiques à la fois Th1 et Th17 (IFN-γ et IL-17).
- Les Th2, contrairement aux Th1 et Th17, sont souvent décrits comme ayant un rôle neutre voire positif dans la SEP avec un potentiel anti-inflammatoire. Ils dérivent eux des LT CD4⁺ naïfs sous l'effet de l'IL-4 et sont caractérisés par la production de l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 ainsi que par l'expression du facteur de transcription GATA3.

	Influence	Sécrétions	Facteur de transcription	Rôle dans la SEP
LT CD4⁺ Th1	IL-12, IFN-γ	Cytokines pro-inflammatoires : TNF, IFN-γ, IL-2	T-bet	Négatif
LT CD4⁺ Th17	TGF-β, IL-23, IL-6	Cytokines pro-inflammatoires : IL-17, IL-21, IL-22, IL-26	RORγT	Négatif
LT CD4⁺ Th2	IL-4	Cytokines anti-inflammatoires : IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TNF-β	GATA3	Neutre voire positif ?

Tableau 1 : Les différents types de Th chez les LT CD4⁺

Il est reconnu généralement, notamment dans une maladie auto-immune comme la SEP, que les éléments induisant une réaction inflammatoire jouent un rôle aggravant. Cependant, il existe certaines conditions où des cellules inflammatoires exercent un rôle bénéfique, notamment les lymphocytes de type Th2 capables de libérer des cytokines anti-inflammatoires. En effet les lymphocytes T helpers ont le pouvoir de se différencier selon des formes différentes pouvant avoir des rôles diverses voire presque opposés au niveau des lésions de SEP. La différenciation de type Th1 représente la voie de différenciation agressive envers la myéline du SNC, elle est supposée majoritaire et excessive dans la SEP avec

expression de certaines cytokines pro-inflammatoires dont le TNF- α , l'IFN- γ et l'IL-12. Alors que la différenciation Th2 serait, elle, une voie de différenciation anti-inflammatoire et protectrice des lésions de SEP avec cette fois-ci expression de cytokines anti-inflammatoires dont les IL-4 et IL-10 et le TNF- β (Moreau 2008). Un déséquilibre fonctionnel entre les cellules T suppressives (Th2) dont l'activité est abaissée et les cellules T activatrices (Th1) dont l'activité est au contraire augmentée, permettrait l'attaque des structures du SNC (Tourbah 2004).

La reconnaissance de l'antigène et l'activation des cellules T se fait par le biais de molécules particulières dites du complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH (HLA du groupe II). Leur expression excessive entrainerait dans certains cas, une cascade d'évènements incluant le passage des lymphocytes dans le SNC, la reconnaissance d'auto-antigènes (antigènes du soi) et la production par les cellules immunitaires de facteurs inflammatoires et démyélinisants (Tourbah 2004). L'étape de présentation de l'antigène joue vraisemblablement un rôle important dans la survenue de la SEP car les molécules du CMH représentent la principale famille de gènes ayant été incriminée dans la susceptibilité de la maladie. On peut donc suspecter que c'est au moment de cette étape qu'un dérèglement survient et que le SI se mette à reconnaître la myéline comme une substance étrangère devant être combattue.

Concernant les LT CD8⁺ ou LT cytotoxiques, les études à leur sujet se multiplient et leur part de responsabilité dans la SEP se révèle. Parmi les arguments majeurs témoignant de cette implication, leur présence prédominante a été constatée au sein des lésions de SEP, ainsi que dans la substance blanche d'apparence normale, en comparaison aux LT CD4⁺. De plus, ils ont été récemment décrits au niveau des plaques corticales associées à la progression de la maladie et aux dysfonctions cognitives. La reconnaissance des LT CD8⁺ passe par les molécules du CMH de type I, dont l'expression est constitutive sur les macrophages, la microglie et les cellules endothéliales et dont l'expression est quant à elle graduellement augmentée sur les astrocytes, oligodendrocytes, neurones et axones en fonction du type de la maladie et de l'activité lésionnelle (Moreau et al. 2017).

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été émises en ce qui concerne les mécanismes amenant au développement d'une SEP :

- La principale hypothèse avancée actuellement est celle de l'activation de LT CD4⁺ autoréactifs (Moreau et al. 2017). Ils pourraient être activés en périphérie suite à la reconnaissance d'un peptide viral de type EBV dans un contexte inflammatoire. Cette activation se ferait d'une manière directe par mimétisme moléculaire entre un épitope microbien et un antigène du soi ou de manière indirecte par un mécanisme d'activation de voisinage. Suite à cela, les LT CD4⁺ auraient les moyens d'adhérer à la BHE via leurs molécules d'adhésion (CD11a et CD49d) et d'ainsi migrer au sein du parenchyme cérébral pour y exercer une activité pro-inflammatoire permettant

l'activation des cellules résidentes du SNC, mais aussi le recrutement d'autres cellules immunitaires comme les LT CD8⁺, les LB ou encore les mastocytes. La présence continue de LT et LB au sein du SNC entres autres, perpétuant ainsi leur attaque contre la myéline (Roche 2019).

- La deuxième hypothèse a été émise par Nylander et Hafler (Moreau et al. 2017) et met en avant l'auto-réactivité des LT CD4⁺ avec un phénotype Th17 accompagnée d'un défaut d'activité des LT régulateurs.
- On doit la troisième hypothèse à Pender en 2004 (Moreau et al. 2017). Elle est axée sur l'implication de l'EBV lors du développement de la maladie et sur le lien entre LB et LT CD8⁺.
- Plus récemment, une hypothèse reposant sur le lien entre le microbiote et la neuro-inflammation a été mise en avant (Moreau et al. 2017).

Les cellules microgliales constituant la microglie, contribuent également à l'accélération du phénomène et l'inflammation locale. Ces cellules, capables de phagocytose, sont particulièrement réactives et mobiles en cas de présence « d'éléments étrangers ». Dans la SEP, leur rôle est certainement important à la fois dans l'apparition de lésions aiguës et dans les phases chroniques progressives de la maladie.

Hypothèse brève récapitulative du probable mécanisme à l'origine de la défaillance du SI l'amenant à reconnaître la myéline comme « étrangère au soi » :

- Ce phénomène interviendrait chez une personne porteuse d'une susceptibilité génétique impliquant les gènes du CMH associé à la rencontre de facteurs favorisants environnementaux au cours de sa vie.
- A un instant T, entre ses 20 et 40 ans : après possible auto-réaction d'un LT CD4⁺ (LT helper) en périphérie par mimétisme moléculaire, ce dernier migrerait et infiltrerait le SNC par la BHE. Ce dérèglement majeur serait à l'origine de la reconnaissance de la gaine de myéline des neurones comme « étrangère », après présentation par un LB de l'auto-antigène neurologique.
- S'en suivrait la production de chimiokines attirant les cellules inflammatoires et amplifiant le phénomène au sein du SNC.
- Seraient impliqués des LT CD4⁺ (Th1 et Th17), LB, LT CD8⁺ (LT cytotoxiques) mais également des cellules de l'immunité innée telles que les cellules NK, les neutrophiles, les mastocytes, les macrophages, les astrocytes ainsi que la microglie.
- Il y aurait alors multiplication des cellules inflammatoires à l'origine d'une forte inflammation locale engendrant un phénomène dit de « poussée » / la survenue de symptômes diverses suivant la localisation.
- La conséquence de cela en serait la destruction de la gaine de myéline, perturbant la transmission de l'influx nerveux.
- Finalement, la remyélinisation se faisant de moins en moins bien au fil du temps, cela expliquerait à termes l'apparition d'handicaps.

C / Epidémiologie de la sclérose en plaques

On dénombre entre 80 000 et 100 000 personnes atteintes de SEP en France. Son incidence annuelle est de 4 à 6 pour 100 000 personnes (Teknetzian et Blanc 2018).

L'existence d'un « gradient nord-sud » à l'échelle mondiale est reconnue (Moreau et al. 2017) mais transposée à l'échelle régionale, cette notion n'a plus beaucoup de signification. La position intermédiaire de la France est intéressante, située entre des zones reconnues classiquement de forte et de faible prévalence.

Le nombre de cas est certes en augmentation depuis près de vingt ans, mais cela peut être expliqué par un diagnostic qui se fait de plus en plus tôt et plus facilement qu'auparavant, ainsi qu'une espérance de vie plus longue. En effet une évolution en termes de prévalence est constatée avec une estimation à environ 40 pour 100 000 habitants entre les années 1960 et 1990, atteignant près de 155,6 en 2012. Concernant l'incidence, elle a été évaluée à 4,3 pour 100 000 habitants en 2000, passant à 8,5 en 2008 (Moreau et al. 2017).

D / Facteurs de risque

S'il y a un mot clé à retenir concernant l'origine de la SEP, c'est qu'elle est multifactorielle, c'est-à-dire qu'elle résulte de l'association et de l'interaction complexe de plusieurs facteurs de risque très diverses entre eux. L'impact de certains facteurs a pu être prouvé alors que celui d'autres ne reste aujourd'hui que suspecté. C'est pourquoi, il est impossible de pointer un sous-groupe en particulier plus à risque de développer la maladie par rapport à la population générale. Il a été mis en avant l'influence de facteurs hormonaux mais aussi environnementaux et génétiques sur la réaction du SI.

En règle générale, les maladies auto-immunes touchent majoritairement les femmes, et la SEP n'y échappe pas. En effet le profil type d'une personne touchée est une femme entre 20 et 35 ans. Néanmoins lorsque le début de la maladie est tardif, la proportion d'hommes et de femmes atteints devient équivalente (AFSEP).

Bien que l'on retrouve parmi les facteurs favorisant une susceptibilité génétique, il ne s'agit pas pour autant d'une maladie héréditaire. Un des gènes identifiés : le gène HLA (human leukocyte antigen) (Teknetzian et Blanc 2018) code pour les antigènes des leucocytes humains qui sont des molécules situées à la surface des cellules et impliquées dans la reconnaissance des cellules du « soi » par le SI. Ces protéines sont appelées « molécules du CMH ».

Des facteurs environnementaux entrent également en jeu. Il a été retrouvé un « gradient nord-sud » dans la prévalence de la SEP et notamment aux Etats-Unis où la population est variée, il a été constaté que les individus d'origine caucasienne étaient plus susceptibles de développer une SEP que ceux d'origine africaine ou asiatique. Ainsi, les pays scandinaves, le Royaume-Unis ou encore l'Ecosse sont jusqu'à deux fois plus touchés que les pays d'Europe du sud. Cela se vérifie d'autant plus dans l'hémisphère sud où les cas de SEP se font beaucoup plus rares (AFSEP).

Enfin, pourraient être cités d'autres facteurs aggravant tels que l'obésité, la carence en vitamine D ou encore le tabagisme. En effet le tabagisme (y compris passif) pourrait être un facteur déclenchant en cas de prédisposition génétique (Teknetzian et Blanc 2018). La nicotine est capable de modifier la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique assurant alors le passage dans le cerveau des lymphocytes constituant le point de départ de la survenue de l'inflammation à l'origine des crises de poussée.

De plus, certaines comorbidités semblent survenir plus souvent chez les patients SEP que dans la population générale. Les plus incidentes : l'hypertension artérielle (HTA), l'accident vasculaire cérébral (AVC), les cancers / les plus prévalentes : la dépression, l'anxiété, l'HTA, l'hyperlipidémie, les maladies respiratoires chroniques. La présence de ces comorbidités semble retarder le diagnostic de SEP, paraît altérer la qualité de vie et pourrait influencer l'évolution de la maladie et sa prise en charge (Moreau et al. 2017).

L'essentiel sur la SEP est qu'il s'agit d'une maladie multifactorielle et il existe bon nombre de facteurs de risque qui associés entre eux pourraient participer à sa survenue :

- Le sexe féminin.
- L'âge entre 20 et 40 ans.
- La susceptibilité sur le gène HLA codant pour le CMH impliqué dans la reconnaissance antigène – cellules du SI.
- La ligne nord – sud.
- L'influence de certains virus dont l'EBV.
- L'influence de certains modes de vie notamment l'alimentation, le tabagisme, une carence en vitamine D...
- L'influence de comorbidités diverses.

E / Anatomie pathologique

Les lésions typiques caractérisant la maladie sont appelées plaques de démyélinisation. Elles résultent du cumul de trois facteurs qui sont à l'origine de leur apparition au sein du SNC : l'inflammation, la démyélinisation et l'atteinte des axones.

Elles sont de tailles variables mais doivent mesurer plus de trois mm de diamètre, confluentes ou volumineuses, fréquemment hémisphériques, aux bords homogènes et se trouvent disséminées dans certaines zones de la substance blanche ou zone sous-corticale, majoritairement : zones périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle ou médullaire. Selon la localisation, les plaques peuvent perturber les voies de la motricité, de la sensibilité, de l'équilibre, de la vision, de la mobilité des yeux ou encore du contrôle des sphincters. Mais malgré ces zones préférentielles, ces lésions varient très fortement chez un patient donné à l'autre.

Ces plaques ont tendance à se former en périphérie de petits vaisseaux sanguins nommés veinules (Moreau 2008). Elles sont souvent multiples et d'âges diverses chez un même patient traduisant la dissémination dans l'espace et dans le temps de la maladie.

- « Dans les lésions récentes, la périphérie des veinules est infiltrée par une réaction inflammatoire s'accompagnant d'une démyélinisation. Les contours y sont assez nets.
- Dans les lésions anciennes, mais où l'inflammation est encore active, la réaction inflammatoire prédomine en périphérie alors que le centre est caractérisé par une démyélinisation sans infiltration inflammatoire.
- Dans les lésions très anciennes, la démyélinisation persiste mais l'infiltration inflammatoire y est absente. » (Moreau 2008)

Aux stades précoces de formation des plaques, des lésions à bord net et bien limité, tranchent dans la substance blanche par une couleur allant du rosé au jaune. Alors que dans les lésions chroniques, les lésions apparaissent grises et fermes (Moreau et al. 2017).

F / Signes cliniques

a. La poussée

Une poussée est présentée comme un ensemble de signes diversifiés et répond à une définition précise établie par les neurologues. Pour que cet ensemble de symptômes puisse être qualifié de poussée, il faut qu'une période de répit d'au moins un mois le sépare du précédent (Moreau 2008).

Elle résulte de l'apparition de nouveaux symptômes ou de l'amplification ou la réapparition de symptômes déjà connus pendant plus de 24 heures et cela en dehors d'une période de fièvre, d'infection ou d'un effort physique. La poussée dure de quelques jours à quelques semaines puis s'estompe progressivement. Les symptômes eux peuvent apparaître en quelques heures puis disparaître spontanément en quelques semaines totalement ou partiellement (Teknetzian et Blanc 2018).

Dans la plupart des cas de SEP, une moyenne d'une poussée tous les 18 à 24 mois est évoquée. Mais le fait que certaines pourraient survenir plusieurs fois par an ou être espacées de plus de 10 ans (Moreau 2008), rend difficile la prédiction de la fréquence chez un patient donné. Il a pu néanmoins être mis en évidence que cette fréquence d'apparition de poussée diminue avec le temps mais que les séquelles engendrées deviennent plus graves et plus nombreuses.

Le syndrome cliniquement isolé ou SCI est un premier épisode démyélinisant d'origine inflammatoire touchant le SNC, autrement dit une poussée observée pour la première fois représentant pour la personne atteinte un risque accru de développer une SEP. Le risque est majoré mais le passage d'un SCI à une SEP pure n'est pas systématique.

b. Les signes en dehors des poussées

Qu'est-ce que le phénomène d'Uhthoff ? Il s'agit du blocage de la conduction de l'influx nerveux au sein des fibres démyélinisées. « Si la fièvre n'occasionne pas de poussée à proprement parler, l'élévation de la température du corps qui la caractérise peut en revanche provoquer la réapparition de symptômes apparus lors d'une précédente poussée (Vidal). » Il peut s'agir de symptômes neurologiques anciens, le plus souvent des troubles visuels se dissipant en quelques heures après la baisse de température du corps. Cette élévation de température corporelle peut être due par exemple à un effort sportif ou encore à un climat tropical. Le seuil de déclenchement de ce phénomène d'Uhthoff est variable d'un patient à l'autre.

c. Les symptômes

Les signes cliniques sont soit isolés, soit associés entre eux et surviennent sans facteurs favorisant le plus souvent. La diversité des symptômes de SEP résulte de la zone touchée au niveau du cerveau ou de la moelle épinière. Le plus souvent, ils apparaissent au cours de périodes de durée limitée : les poussées. Ainsi selon les patients, on trouvera : des troubles moteurs, sensitifs, de l'équilibre, cognitifs, visuels, vésico-sphinctériens, du transit, sexuels ou encore des douleurs et de la fatigue chronique.

* Signes neurologiques

Les « symptômes moteurs » sont fréquents, correspondant à une faiblesse musculaire le plus souvent modeste en début de maladie. Certains patients peuvent présenter initialement des troubles de l'équilibre avec impression de marche ébrieuse. Il s'y associe également souvent des troubles de la coordination, des mouvements qui deviennent de plus en plus imprécis, avec une maladresse dans les gestes fins (AFSEP).

Les signes ophtalmiques sont révélateurs de la maladie dans 20 à 25% des cas (Moreau 2008). Ils s'expriment par une baisse de l'acuité visuelle plus ou moins intense s'installant en quelques heures, parfois associée à une douleur lors des mouvements oculaires, appelée névrite optique. Le plus souvent l'examen des yeux par un ophtalmologiste est normal.

Concernant les troubles de la sensibilité, il est question de fourmillements, de picotements notamment dans les mains ou les extrémités, d'une impression de ruissellement sur tout un hémicorps, d'engourdissement, de douleurs voire d'une sensation de décharge électrique le long de la colonne vertébrale et des membres lors de la flexion de la nuque. Cette dernière sensation porte le nom de signe de Lhermitte (Vidal) et est caractéristique du diagnostic de SEP mais non spécifique de la maladie.

Les troubles urinaires, bien que d'une extrême fréquence, ne constituent que rarement les premiers symptômes de la maladie. Ils sont toujours pénalisants en termes de qualité de vie et de retentissement psychologique et social mais peuvent être également responsables de complications justifiant la mise en place précoce et l'adaptation régulière de mesures de dépistage (Brochet et al. 2017).

La SEP est la pathologie qui entraîne le plus fréquemment handicap et diminution de la qualité de vie chez les adultes jeunes. Les troubles sexuels et de l'intimité sont fréquents et probablement sous-estimés car plus difficiles à aborder. Il est recommandé un dépistage et la mise en place d'une prise en charge multidisciplinaire puisqu'une prise en charge efficace est possible. « L'OMS définit la santé sexuelle comme faisant partie intégrante de la santé, du bien-être et de la qualité de vie dans leur ensemble. (Brochet et al. 2017)»

* Signes généraux

La fatigue est l'un des symptômes les plus importants et invalidants de la SEP. Près de 75% des patients rapportent un état de fatigue chronique (Teknetzian et Blanc 2018) ressenti par une fatigabilité au moindre effort, une lassitude générale et une sensation d'épuisement au repos entre autres.

La douleur chez les patients atteints de SEP peut être ressentie à tous les stades de la maladie. Elle est difficile à qualifier car subjective et peut apparaître de manière primaire ou secondaire à un autre symptôme. Il s'agit le plus souvent de douleurs « neurogènes » survenant au cours ou en dehors des poussées. Avec l'évolution de la maladie, des douleurs plus chroniques peuvent s'installer progressivement et persister (Moreau 2008).

Les troubles cognitifs sont fréquents, précoces et contribuent au handicap. Ils reflètent une atteinte diffuse du SNC (Brochet et al. 2017), souvent représentés par des

troubles de l'attention et de la concentration ou encore des difficultés à accomplir deux tâches en même temps.

On peut observer également des épisodes de dépression mais qui sont assez caractéristiques dans toute maladie chronique et d'autant plus lorsque le SNC est touché. Pour en évaluer la survenue, il est essentiel de juger le contexte de maladie dans sa globalité, c'est-à-dire de prendre en compte et le caractère évolutif et imprévisible de la maladie, et ses caractéristiques actuelles, et la personnalité antérieure de la personne, et ses antécédents personnels et familiaux, ainsi que la qualité de son soutien social... (Brochet et al. 2017)

Signes généraux	<ul style="list-style-type: none"> - Fatigue - Douleurs - Anxiété - Troubles de la concentration
Troubles sensitifs	<ul style="list-style-type: none"> - Fourmillement - Brûlures - Douleurs
Troubles oculaires	<ul style="list-style-type: none"> - Névrite optique - Baisse de l'acuité visuelle - Vision double
Troubles génito-urinaires	<ul style="list-style-type: none"> - Fuite ou rétention urinaire - Troubles sexuels
Troubles moteurs	<ul style="list-style-type: none"> - Faiblesse musculaire - Troubles de la coordination des mouvements - Troubles de l'équilibre de la marche

Tableau 2 : Symptômes majeurs ressentis au cours de la SEP

G / Formes cliniques

Parmi les formes évolutives on distingue la SEP récurrente-rémittente (SEP-RR), la SEP secondairement progressive (SEP-SP) et la SEP progressive d'emblée ou primaire

progressive (SEP-PP). C'est la succession dans le temps des épisodes de poussée notamment qui va définir la forme de la maladie chez un patient donné.

La forme récurrente-rémittente (SEP-RR) est de loin la plus fréquente, représentant 80 à 85% des cas (Brochet et al. 2017). Elle évolue par poussées successives bien individualisées, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. La fréquence des poussées est très variable d'une personne à l'autre et au fil du temps chez une même personne. La récupération après chaque poussée peut être complète ou incomplète entraînant de possibles séquelles. L'inflammation y est un élément prépondérant.

La forme secondairement progressive (SEP-SP) touche près de 50% des patients après un délai variable de 5 à 20 ans (Brochet et al. 2017). Elle correspond à l'évolution naturelle, mais non systématique, de la forme rémittente-récurrente de la maladie évoluant par poussées. Elle est caractérisée par une progression régulière des symptômes et représentée par une accumulation progressive du handicap, soit de manière linéaire dans le temps ou ponctuée de poussées surajoutées. La forme progressive secondaire pourrait plutôt être en rapport avec des mécanismes impliqués dans la neurodégénérescence.

« Pour différencier ces deux formes, il est indispensable de définir la progression du handicap, sous-tendue par une aggravation continue des symptômes neurologiques sur une période définie. Un délai de 6 mois est actuellement recommandé pour considérer que le handicap est irréversible, ce qui permet d'être à distance suffisante d'une poussée et de sa récupération. Le passage de la forme rémittente à la forme secondairement progressive est donc dans la majorité des cas représenté par une aggravation insidieuse et progressive du handicap fonctionnel, en dehors et à distance de toute poussée évolutive. (Brochet et al. 2017) »

La forme primaire progressive (SEP-PP) représente quant à elle 10 à 15 % des cas (Brochet et al. 2017) de SEP et se manifeste d'emblée par une progression continue des symptômes. Elle touche une proportion d'hommes plus importante que dans les formes rémittentes. Il s'agit d'une forme évolutive particulière de SEP caractérisée à la fois par sa rareté, son évolutivité en termes de handicap qui évolue volontiers de manière plus rapide, sans poussées individualisables, et la quasi absence actuelle de prise en charge thérapeutique spécifique. L'aggravation progressive du handicap peut toutefois être ponctuée de phases de plateaux et d'aggravations ponctuelles pouvant correspondre à des poussées. Elle peut donc regrouper à la fois une évolution progressive sans poussée et une évolution progressive avec poussées surajoutées. Cette forme progressive est plus fréquente quand la maladie débute après 40 ans.

Les formes rares de SEP se déclarent chez l'enfant ou l'adulte de plus de 60 ans. Dans ces cas précis, c'est la forme progressive qui prédomine (Moreau 2008). Quant aux formes

« bénignes » ou quiescentes, elles doivent être connues mais ne justifient pas de traitement de fond en raison d'un risque iatrogène et d'effets délétères sur la qualité de vie supérieurs aux bénéfices attendus. Ce sont des formes de SEP chez lesquelles les patients ne présentent pas de handicap dans leur quotidien après 15 ou 20 ans d'évolution (Moreau 2008).

Cependant, bien que l'évolution de chaque forme semble propre à chacune, des travaux semblent montrer que les formes rémittentes ou progressives (primaires ou secondaires) font partie de la même entité sous-tendue par des mécanismes physiopathologiques communs associant inflammation, démyélinisation et atteinte axonale (Brochet et al. 2017).

Les trois principales formes de SEP (AFSEP) :

- La SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) :
Est caractérisée par des poussées successives distinctes d'intensité et de fréquence variables,
Entrecoupées de périodes de rémission,
Avec plus ou moins de séquelles.
- La SEP secondairement progressive (SEP-SP) :
Correspond à l'évolution « naturelle » mais non systématique de la forme RR.
Une progression régulière des symptômes et du handicap, la qualifie, linéairement ou avec des poussées surajoutées.
- La SEP primaire progressive (SEP-PP) :
Est plus fréquente quand la maladie débute après 40 ans.
Se trouve marquée par une progression continue des symptômes d'emblée,
Ainsi qu'une évolution du handicap plus rapide sans poussée individualisable.

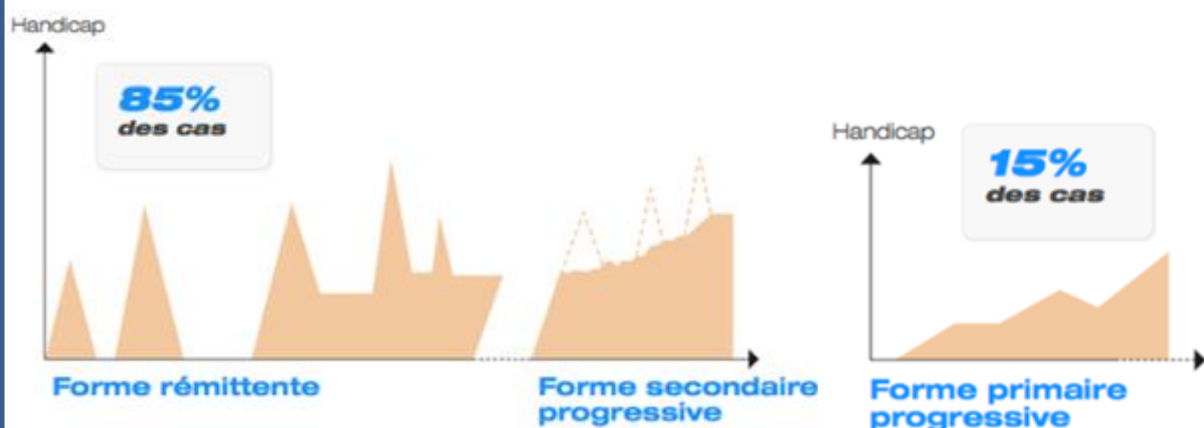


Figure 4 : Représentation des différentes formes de SEP

H / Evolution et complications

Les symptômes peuvent disparaître spontanément, surtout en début de maladie mais des séquelles peuvent demeurer, voire un handicap après plusieurs années d'évolution. L'évolution est quant à elle totalement imprévisible à court, moyen et long termes : chaque patient est un cas particulier. Bien qu'un bond depuis ces dernières années ait été fait concernant de nouvelles thérapeutiques, une meilleure prise en charge et un meilleur diagnostic, globalement l'espérance de vie est diminuée d'environ 6 à 7 ans (Teknetzian et Blanc 2018). De plus on ne dispose pas actuellement de traitement permettant de guérir un patient d'une SEP.

Le risque de développement d'un handicap est difficile à prédire en début de maladie. Vingt ans après l'apparition des premiers symptômes, la moitié des patients présente une difficulté majeure à la marche : une gêne apparaît après 8 ans d'évolution, la nécessité de prendre une canne après 15 ans et un fauteuil roulant après 30 ans. Après quelques années, plus de la moitié des patients décrit des troubles cognitifs : troubles de la mémoire, lenteur d'idéation, difficultés de concentration (Teknetzian et Blanc 2018)... La notion de handicap est importante car elle constitue le véritable enjeu à long terme de la maladie. Toutefois il n'est pas systématique et varie tant dans sa nature et son intensité que dans le temps qu'il met à s'installer.

Les complications les plus fréquentes sont de nature orthopédique, sphinctérienne ou des pathologies du décubitus. Les signes de spasticité sont fréquents et doivent faire l'objet d'une prise en charge adaptée.

L'échelle EDSS ou Expanded Disability Status Score est un outil d'évaluation du handicap, spécifiquement adapté à la SEP. Bien que critiquée et ayant montré certaines limites, elle reste le principal outil de cotation clinique commun à la grande majorité des neurologues pour juger l'évolution des patients. Permettant d'utiliser un langage commun pour qualifier l'état de handicap d'un patient, elle sert de référence dans leur suivi. L'examen neurologique est divisé en 8 paramètres fonctionnels dont 4 majeurs (fonctions pyramidale, cérébelleuse, sensitive et du tronc cérébral) et 4 mineurs (fonctions des sphincters, de la vision, mentale et autres). De manière plus simple, l'échelle EDSS analyse, de manière systématique, la gêne ressentie par le patient concernant différents symptômes (équilibre, signes sensitifs, moteurs, visuels, urinaires...). Un score chiffré de sévérité croissante est donné à chacun de ces paramètres fonctionnels. La difficulté à marcher est également jugée. Un score global correspondant au score EDSS est alors établi et analysé, fonction des résultats obtenus, et se mesurera sur une échelle de 20 niveaux (0 à 10 par demi-points).

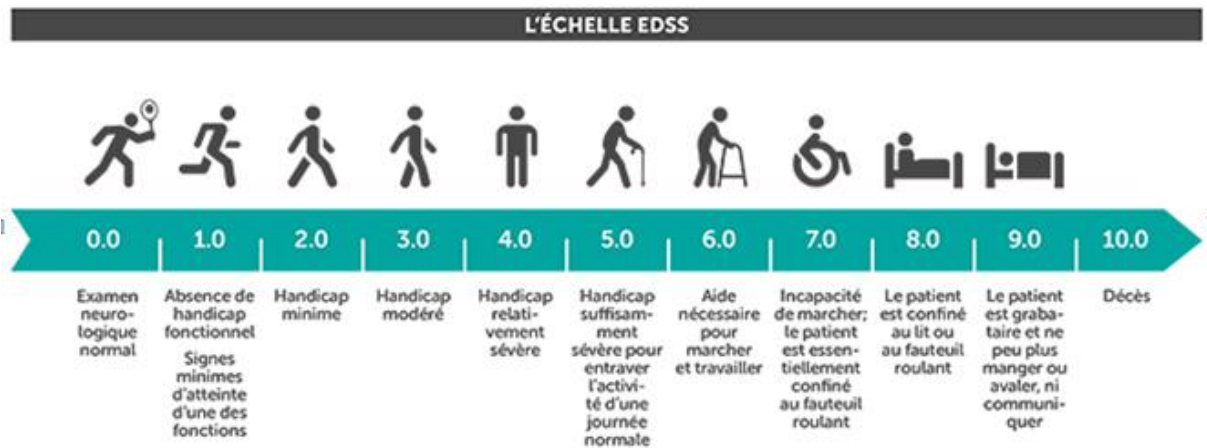


Figure 5 : Frise numérique de l'échelle EDSS

Plus le score est élevé et plus le handicap est sévère, pour exemples (HAS) :

- Un score à 4 indique une limitation de la marche, avec possibilité de marche de 500 mètres sans repos et sans aide.
- Un score à 5 indique une possibilité de marche de 100 mètres mais avec un support unilatéral.
- Un score de 6 indique une possibilité de marche de 5 mètres mais avec un support.

D'autres échelles existent permettant de juger de l'importance plus spécifique de différents symptômes comme la fatigue, la rapidité de marche ou encore les difficultés éventuelles de mémoire ou de concentration.

2 – Point de vue médical : comment détecter une SEP ?

A / Etablissement du diagnostic

De par sa complexité, le diagnostic de SEP se doit d'être posé par un neurologue et mieux encore par un neurologue spécialisé dans la SEP. La recherche des arguments cliniques, paracliniques et évolutifs permet d'en établir un, suite à la survenue d'un épisode neurologique. En l'absence de marqueurs diagnostiques spécifiques, c'est un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques qui permet d'aboutir au diagnostic.

Les recommandations de stratégie diagnostique ont été formalisées par Mc Donald. Aujourd'hui, les critères retenus par consensus sont actuellement ceux de Mc Donald 2017. Ils permettent un diagnostic plus précoce dans un certain nombre de cas, rendant possible la mise en route d'une thérapeutique par conséquent plus rapidement. Ils reposent sur la mise en rapport du nombre de poussées (dissémination temporelle) et du nombre de lésions (dissémination spatiale) dans le SNC, on parle de concept de dissémination spatio-temporelle. Cette dissémination doit impérativement être établie pour pouvoir poser le diagnostic de SEP et associée à cela, la mise en évidence d'une inflammation du SNC le conforte.

La dissémination dans l'espace ou dissémination spatiale (DIS) est validée par la présence d'au moins deux lésions distinctes au sein du SNC (Moreau et al. 2017). En effet le cerveau est à l'origine de plusieurs types de fonctions contrôlées dans des zones bien précises et transmises aux organes par le biais de la moelle épinière et des nerfs. Selon la localisation, une atteinte d'une zone du cerveau ou de la moelle va entraîner des conséquences sur un type particulier de ces fonctions. Pour que le diagnostic soit posé, la maladie doit s'exprimer par des symptômes ne pouvant être expliqués que par l'existence de lésions situées en des endroits ciblés. Par exemple, la baisse de l'acuité visuelle correspond à une atteinte du nerf optique alors que l'apparition de troubles de l'équilibre trahit plutôt une atteinte du cervelet (Moreau 2008).

La dissémination dans le temps ou dissémination temporelle (DIT) est quant à elle validée après la survenue d'au moins deux événements neurologiques distincts espacés d'au moins un mois (Moreau et al. 2017). Au cours de la SEP, les épisodes inflammatoires se succèdent dans le temps et touchent différentes zones du SNC. Par exemple, une atteinte du nerf optique pourra être suivie deux ans plus tard par une sensation d'anesthésie des jambes correspondant à une atteinte de la moelle épinière (Moreau 2008).

L'âge de survenue est également un élément important qui oriente le diagnostic, les formes rémittentes-récurrentes débutant fréquemment chez l'adulte jeune. Il n'y a pas de critères d'âge limites mais une grande prudence est prise en dehors de la fourchette 10 – 59

ans par la réalisation systématique d'une ponction lombaire dans ces cas-là (Brochet et al. 2017) ainsi que d'autres examens complémentaires.

De plus, il est fondamental d'éliminer toute autre affection susceptible d'expliquer les signes observés (diagnostics différentiels), de préciser la forme évolutive ou non, d'en évaluer la gravité initiale et de rechercher de manière systématique la présence des complications fréquentes ou habituelles pouvant être silencieuses.

La difficulté varie selon les trois formes de la maladie :

- SEP-RR (récurrente-rémittente) avec poussées.
- SEP-SP (secondairement progressive)
- SEP-PP (primaire progressive)

	Critères de dissémination spatiale	Critères de dissémination temporelle
Forme rémittente	≥ 1 lésion T2 dans ≥ 2 zones spécifiques (périventriculaire, juxtacorticale, fosse cérébrale postérieure, moelle épinière)	Une nouvelle lésion T2 sur l'IRM de contrôle ou une lésion silencieuse rehaussée par le gadolinium
Forme progressive primaire	Deux des trois items suivants : A) ≥ 1 lésion T2 dans ≥ 1 zone spécifique (périventriculaire, juxtacorticale, fosse cérébrale postérieure, moelle épinière) B) ≥ 2 lésions T2 dans la moelle épinière C) Présence dans le LCR de bandes oligoclonales ou d'une augmentation de l'index IgG	Au moins un an de progression clinique

Tableau 3 : Révision 2017 des critères Mc Donald 2010 (Polman CH et al.)

Critères	Dissémination spatiale	Dissémination temporelle
Consensus Magnims européen de 2016 (Brochet et al. 2017)	<p><u>≥ 2 lésions parmi les 5 localisations suivantes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 3 lésions périventriculaires - ≥ 1 lésion juxtacorticale ou corticale - ≥ 1 lésion infratentorielle - ≥ 1 lésion médullaire - ≥ 1 lésion nerf optique <p>La lésion symptomatique n'est pas exclue des critères</p>	<p>-Présence simultanée de lésions se rehaussant et ne se rehaussant pas après injection de gadolinium à n'importe quel moment du suivi (la distinction entre lésions symptomatiques ou non n'existe plus)</p> <p>OU</p> <p>Une nouvelle lésion</p> <p>ET / OU</p> <p>Une prise de contraste après injection de gadolinium sur une IRM de suivi à n'importe quel moment par rapport à l'IRM initiale</p>

Tableau 4 : Critères de disséminations spatiale et temporelle selon le consensus Magnims

B / Arguments cliniques

Les premières manifestations cliniques de SEP ne sont pas faciles à identifier. On se base sur des facteurs d'orientation comme l'âge de début (20 à 40 ans ; en moyenne 30 ans dans 70% des cas), la prépondérance féminine (environ 3 femmes pour 2 hommes)... Dans un premier temps et pour première approche vis-à-vis du patient, le neurologue va avoir recours à l'observation clinique, au recueil des signes cliniques à l'examen et à un interrogatoire soigneux notamment à la recherche d'un probable épisode neurologique antérieur éventuellement passé inaperçu.

Une poussée doit par définition durée plus de 24 heures pour poser son diagnostic. C'est pourquoi, en présence de symptômes neurologiques d'apparition récente, le médecin doit s'assurer de l'absence de maladie associée. S'il s'avère que c'était le cas, on préférera utiliser le terme de pseudo-poussée ou de phénomène d'Uhthoff.

Les signes cliniques traduisent une atteinte de topographie et de sévérité variables, souvent présents à un moment ou un autre de l'évolution. Les troubles moteurs apparaissant d'autant plus fréquemment que l'âge de début est plus avancé. Les lésions se sont avérées toucher avec prédilection le nerf optique (névrite optique rétrobulbaire révélatrice dans 20 à 50% des cas), les voies sensitives, pyramidales, cérébelleuses, vestibulaires et oculomotrices.

Parmi les principales autres atteintes, on peut citer :

- Des troubles génito-sphinctériens fréquents type dysurie, mictions impérieuses plus souvent que retard à la miction, incontinences, constipation, impuissance...
- Une fatigue très fréquente d'abord lors des poussées puis ensuite de manière chronique indépendante de l'effort pouvant apparaître précocement dans l'évolution de la maladie. Son intensité n'est ni corrélée à la forme évolutive (par poussées ou progressive) ni au stade évolutif de la maladie (précoce ou ancien).

La définition la plus juste dans le cadre de la SEP est une « difficulté à initier ou maintenir une activité volontaire (Moreau et al. 2017). »

- Des douleurs notamment faciales (névralgie du trijumeau), des spasmes toniques ou autres algies liées à la spasticité, rachidiennes, neurogènes...
- Un syndrome anxio-dépressif fréquent non corrélé à la sévérité de la forme évolutive.
- Des troubles cognitifs liés à la mémoire, à l'attention pouvant être précoces.

Très fréquents	Fréquents mais non spécifiques	Rares
<ul style="list-style-type: none"> - Névrite optique - Déficit moteur - Paresthésies - Ataxie - Fatigue - Troubles urinaires - Douleurs 	<ul style="list-style-type: none"> -Diplopie - Vertiges - Névralgie trigémينية - Syndrome des jambes sans repos - Céphalées - Dépression 	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit cognitif isolé - Accès psychotique - Paralysie faciale - Troubles de la déglutition - Surdité - Dystonie - Epilepsie

Tableau 5 : Fréquence des symptômes inauguraux isolés de la SEP (Brochet et al. 2017)

Facteurs de bon pronostic	Facteurs de mauvais pronostic
<ul style="list-style-type: none"> - Névrite optique - Symptômes sensitifs isolés - Intervalle long entre la première et la seconde poussée - Pas de handicap résiduel 5 ans après la première poussée - IRM initiale normale 	<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes multifocaux - Atteinte des voies efférentes - Nombre de poussées élevé dans les 5 premières années - Handicap résiduel élevé à 5 ans - Charge lésionnelle initiale en IRM élevée

Tableau 6 : Caractéristiques initiales influençant le pronostic de SEP (Brochet et al. 2017)

C / Arguments paracliniques

Les symptômes de la SEP dépendent de l'emplacement des plaques. Leur localisation dans le SNC, leur nombre et leur taille sont variables d'une personne à l'autre, et peuvent également évoluer dans le temps. C'est ce qui explique que les manifestations de la maladie ne soient pas les mêmes chez toutes les personnes atteintes et qu'elles peuvent évoluer dans le temps.

L'examen clé aujourd'hui encadrant le diagnostic positif de SEP est l'IRM cérébro-médullaire avec et sans injection de gadolinium, avec la recherche de lésions démyélinisantes et la mise en évidence d'une dissémination spatiale et temporelle. La ponction lombaire n'est quant à elle plus obligatoire depuis la révision des critères diagnostiques Mac Donald 2010 (Brochet et al. 2017) lorsque la dissémination spatio-temporelle est démontrée du fait de la grande sensibilité actuelle de l'IRM.

Les lésions de SEP sont donc visibles lors des examens d'imagerie IRM (imagerie par résonance magnétique). Elle constitue l'examen complémentaire le plus sensible (> 90% des IRM cérébrales, toutes formes de SEP confondues) mais reste non spécifique. Qu'est-ce qu'une IRM ? (Moreau 2008) Il s'agit d'un examen qui permet de visualiser avec une grande précision les organes et tissus mous dans différents plans de l'espace, déterminant la position exacte de lésions autrement invisibles. Il ne fait appel qu'aux propriétés des champs magnétiques, ne provoquant ainsi aucune irradiation. L'IRM est ainsi particulièrement utilisé dans l'exploration des pathologies rachidiennes, osseuses, digestives, cardiaques entres autres mais également cérébrales notamment pour le diagnostic et le suivi de la SEP. Elle est à réaliser selon un protocole défini, par un médecin radiologue et à interpréter par un médecin neurologue en utilisant les critères Mac Donald, rendant ainsi possible

l'établissement rapide du diagnostic de SEP souvent même avant la survenue de deux poussées.

Dans un contexte de SEP, l'IRM permet (Moreau 2008) :

- Le suivi de la dissémination spatiale : à un moment T. Cet examen permet la visualisation de zones inflammatoires localisées dans le cerveau ou la moelle épinière. Même avec peu de signes cliniques, les lésions peuvent être nombreuses à l'IRM mettant en lumière une inflammation au sein de régions ne provoquant pas systématiquement de symptôme repérable.
- Le suivi de la dissémination temporelle : soit par la répétition des IRM dans le temps à quelques mois d'intervalle, faisant apprécier l'évolution de la SEP par l'apparition d'éventuelles nouvelles inflammations / lésions, ou bien par l'injection de gadolinium, une substance repérant les atteintes inflammatoires datant de moins de 3 mois cohabitant avec des plaques plus anciennes.
- La recherche d'une atrophie cérébrale.

Les anomalies attendues sont visibles dans la substance blanche (Moreau 2008) et siègent dans les régions périventriculaires, à proximité du cortex ou au niveau du corps calleux. Dans la zone postérieure du cerveau, les anomalies apparaissent, elles, au niveau du tronc cérébral et dans le cervelet. Selon la séquence technique utilisée lors de l'examen d'IRM, les lésions apparaissent sous forme de « taches blanches » appelées hypersignaux en T2 ou de « trous noirs » appelés hyposignaux en T1. L'utilisation de gadolinium permet de renforcer leur visualisation. Neurologues et radiologues vont ainsi repérer les lésions, les localiser et les compter. Le renouvellement après quelques mois de l'IRM permettra alors d'apprécier la progression ou non dans le temps.

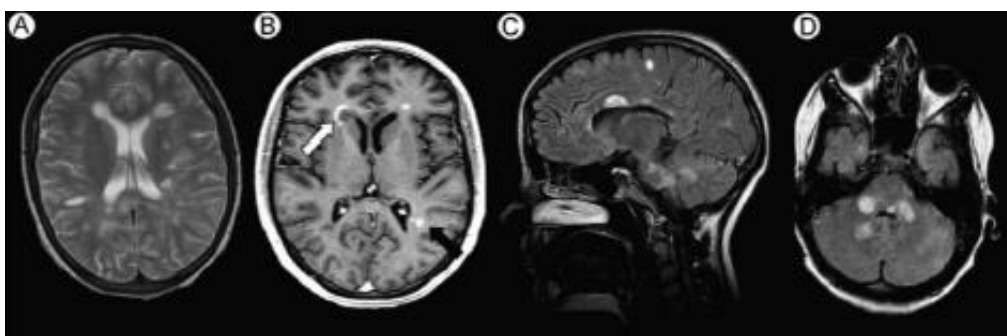


Figure 6 : Lésions de SEP en IRM (Folliot et al. 2015)

La ponction lombaire est un examen qui consiste en l'analyse de la composition du liquide céphalo-rachidien. Quelques millilitres sont prélevés à l'aide d'une aiguille de ponction à la base du dos. Dans un cas de SEP, la composition du LCR est quelque peu modifiée (Moreau 2008), on va alors pouvoir constater :

- La présence d'une grande abondance de cellules ou pléiocytose modérée.
- Un taux de protéines souvent un peu supérieur à la normale / hyperprotéinorachie modérée.
- Un nombre de cellules inflammatoires modérément élevé.
- La présence d'anticorps spécifiques produits uniquement dans le SNC par les plasmocytes issus des lymphocytes B (index IgG).
- La présence de bandes oligoclonales (BOC) sur l'électrophorèse, plus utile que l'index IgG pour démontrer la sécrétion intrathécale d'anticorps.

Cet examen permet également d'appréhender les diagnostics différentiels et d'éliminer d'autres causes inflammatoires d'atteinte du SNC simulant une SEP. Une grande prudence quant au diagnostic de SEP doit être prise en l'absence de BOC ou de résultats atypiques pour une SEP.

En pratique courante, la réalisation des potentiels évoqués (Tourbah 2004) trouve encore sa place à partir du moment où persiste encore un doute quant à la pose formelle du diagnostic de SEP. Cette technique consiste à soumettre un patient à une stimulation pouvant être visuelle (PEV), auditive (PEA), sensitive (potentiels évoqués somesthésiques ou PES) ou encore motrice (PEM). Est alors mesuré le temps nécessaire pour que cette stimulation arrive au cerveau. Le seul potentiel évoqué encore utilisé et pouvant contribuer au diagnostic de SEP est le PEV. Il est recueilli au niveau de la partie occipitale (arrière du crâne) après une stimulation œil par œil au flash ou encore par inversion de damier en noir et blanc sur un écran. Il permet notamment de démontrer une atteinte visuelle ne s'étant pas encore exprimée cliniquement.

Concernant la forme primaire progressive, le critère clinique d'évolution d'emblée progressive reste un élément majeur (Brochet et al. 2017).

D / Diagnostics différentiels

L'anomalie de signal de la substance blanche est une situation fréquente en pratique clinique et non exclusive de la SEP, on parle d'affections inflammatoires démyélinisantes du SNC. C'est pourquoi les diagnostics différentiels sont nombreux et il est primordial d'éviter toute erreur diagnostique pouvant avoir de graves répercussions. Les critères diagnostiques posés par Mc Donald ont eu pour but de proposer la mise en place d'un traitement le plus tôt possible, cependant, ils précisent toujours que le diagnostic de SEP ne doit être posé qu'en l'absence de meilleure explication. L'introduction des « drapeaux rouges » (Brochet et al. 2017).

Il faut garder à l'esprit que les critères Mc Donald ont pour but d'identifier une SEP ou une forte probabilité de SEP chez un patient présentant une clinique typique de SCI (syndrome cliniquement isolé) et non pas pour différencier la SEP d'une autre pathologie. L'anamnèse, l'examen, l'imagerie et les examens complémentaires réalisés par un médecin expérimenté en SEP restent indispensables pour poser un diagnostic fiable de SEP ou un diagnostic alternatif.

Parmi les prérequis concernant une SEP on note qu'il doit s'agir d'une affection de la substance blanche du SNC, touchant plutôt un adulte de jeune et en l'absence de signes généraux ou extra-neurologiques. A ces prérequis sont adjointes les quatre notions fondamentales : la dissémination dans le temps, la dissémination dans l'espace, l'inflammation limitée au SNC et l'absence de meilleure explication.

Démographiques	- Ethnie : noir africain +++, asiatique + - Ages : inférieur à 10 ans et supérieur à 60 ans
Cliniques	*Symptômes neurologiques atypiques : - Rares : surdité brusque, paralysie faciale, aphasie - Exceptionnels : crise d'épilepsie, cécité bilatérale, hémi-para- ou tétraplégie, troubles de la conscience *Névrite optique rétrobulbaire (NORB) atypique *Symptômes extra-neurologiques : par définition absents
Paracliniques	- IRM : cérébrale et médullaire normale - Ponction lombaire : > 50 éléments/mm ³ ; protéines 1g/L, absence de bandes oligoclonales d'IgG - Biologie : augmentation des Ac antinucléaires dans un contexte de signes cliniques extra-neurologiques ; présence d'un syndrome inflammatoire biologique

Tableau 7 : Principaux drapeaux rouges pour le diagnostic de SEP (Brochet et al. 2017)

L'IRM est utilisée pour éliminer les diagnostics différentiels de la SEP. Il est nécessaire de toujours interpréter les lésions macroscopiques de SEP en fonction du contexte clinique.

Parmi les diagnostics différentiels les plus courants (Brochet et al. 2017) :

- La neuromyélite optique ou syndrome de Devic est la plus fréquente des maladies inflammatoires idiopathiques du SNC non SEP. Il s'agit, tout comme la SEP, d'une

affection démyélinisante mais est caractérisée par l'atteinte élective des nerfs optiques (névrite optique) et de la moelle épinière (myélite).

- L'encéphalomyélite aiguë disséminée ou encéphalite post-infectieuse ou encéphalite périveineuse est une manifestation inflammatoire, démyélinisante, rare et diffuse du SNC présumée d'origine auto-immune. Elle se manifeste principalement chez l'enfant mais peut être diagnostiquée chez des personnes de tout âge.
- Les leucodystrophies de l'adulte doivent être suspectées devant une démyélinisation extensive, symétrique, généralement non rehaussées par le gadolinium.

Parmi les autres pathologies auto-immunes du SNC, on trouve (Brochet et al. 2017) :

- Les maladies auto-immunes limitées au SNC :
 - Le syndrome de Clippers est une pathologie inflammatoire du SNC, décrite en 2010 et évoluant par poussées.
 - Le syndrome de Susac associe une triade clinique rare comprenant une encéphalopathie, une occlusion de branches d'artères rétiniennes et une hypoacousie.
- Les vascularites sont un groupe de pathologies impliquant l'inflammation des parois des vaisseaux sanguins.
- Le syndrome des antiphospholipides est un état d'hypercoagulabilité lié à la présence d'anticorps dirigés contre les phospholipides ou contre des protéines liées aux phospholipides. Il peut être isolé ou faire partie d'autres maladies de système.
- Les connectivites dont certaines touchant différents organes systémiques peuvent aussi toucher le SNC :
 - La maladie de Behçet est une maladie systémique inflammatoire chronique affectant les artères et les veines de toute taille. Une atteinte du SNC est présente chez 10 à 49% des patients atteints de cette maladie. La neuro-Behçet commence en général entre 20 et 40 ans. L'aspect radiologique et l'évolution clinique (rémittente, primaire progressive ou secondairement progressive) peuvent faire évoquer une SEP.
 - Le lupus érythémateux disséminé neuropsychiatrique concerne les patients présentant un lupus mais avec une atteinte du SNC comprenant des AVC, des accidents ischémiques transitoires, des crises d'épilepsie, des psychoses, des troubles cognitifs et démences, des hallucinations.
 - La sarcoïdose est une maladie inflammatoire multisystémique pouvant toucher également le SNC d'une manière isolée.
 - Le syndrome de Sjögren est une épithélite auto-immune comprenant xérostomie et xérophtalmie. Il touche plus de femmes que d'hommes. Si les neuropathies associées au Sjögren sont fréquentes, l'atteinte du SNC l'est beaucoup moins. En revanche, il est souvent observé d'authentiques SEP associées avec un syndrome de Sjögren par coexistence de maladies auto-immunes sans être de réelles manifestations.

Partie II : Thérapeutiques actuelles

Ces vingt dernières années ont été très innovantes et fructueuses en ce qui concerne l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique dans l'indication de la SEP. Associé à cela, une meilleure organisation de la prise en charge par le biais de réseaux multidisciplinaires, amenant une transformation radicale dans l'accès aux soins pour ces patients. Pour autant, aucun traitement ne permet encore à ce jour d'en guérir. Cet arsenal réunit aujourd'hui pas moins de douze thérapeutiques de fond, principalement dans le traitement de la SEP-RR.

Actuellement, les objectifs généraux des thérapeutiques actuelles visent à :

- Réduire la durée et l'intensité des poussées.
- Proposer un traitement de fond à visée étiologique adapté aux formes cliniques.
- Traiter les symptômes existants liés aux poussées grâce à des traitements non spécifiques.
- Instaurer une rééducation fonctionnelle pour éviter les complications liées à l'immobilité et améliorer les incapacités.
- Soutenir, accompagner et offrir une éducation thérapeutique au patient et à ses aidants et/ou proches.

Les arguments en faveur de l'instauration d'un traitement précoce sont nombreux. Cela est entendu comme la prise en charge dans certaines conditions dès le syndrome cliniquement isolé (SCI), ce qui entrainerait non seulement une diminution du risque d'évolution vers un deuxième évènement neurologique dans les deux ans (Vermersch et De Seze 2008), mais aussi une diminution franche du risque d'évoluer vers une SEP cliniquement définie (Moreau et al. 2017). Neurologues et médecins traitants, assistés d'une équipe multidisciplinaire, se doivent de rester à l'écoute des besoins de leurs patients afin de leur apporter une prise en charge la plus globale possible et d'éventuellement anticiper ces besoins particuliers.

1 – Traitements pharmacologiques à visée étiologique

A / Traitements des poussées

Malgré la multiplication des thérapeutiques de fond, le patient n'est pas exempt de présenter des phénomènes appelés « poussée » au cours de l'évolution de sa maladie, justifiant le recours à des corticoïdes fortes doses. Le but étant d'accélérer la récupération des troubles engendrés et d'en limiter les conséquences à court, moyen et long terme. Le diagnostic est obligatoirement posé ou validé par un neurologue qui jugera de la nécessité ou non d'avoir recours à ce type de traitement. La fréquence d'apparition reste un indicateur

majeur pour guider la stratégie thérapeutique en complément de l'activité de la maladie en IRM.

« Le traitement de référence des poussées de SEP jusqu'en 2015, d'après les recommandations de la conférence de consensus français de 2001 et plus récemment du GRESEP » (Brochet et al. 2017), consiste en une injection intraveineuse exclusivement de Méthylprednisolone habituellement à 1 g par jour pendant 3 à 5 jours. Un électrocardiogramme (ECG) devra être pratiqué avant chaque perfusion en raison d'un risque de tachycardie voire exceptionnellement de troubles du rythme cardiaque (Vidal). Concernant la tolérance, elle est dans la plupart des cas bonne même si quelques effets indésirables peu fréquents sont à notifier comme une rétention hydrosodée, une hypokaliémie, un ulcère gastroduodéal, une insomnie, une asthénie ou encore l'apparition d'une rougeur au visage (Vidal).

La question d'une corticothérapie prise par voie orale reste encore débattue même si en 2015, l'étude française COPOUSEP a démontré des arguments forts en sa faveur (Brochet et al. 2017). Cette étude a permis de confirmer l'hypothèse de non-infériorité de la Méthylprednisolone à forte dose par voie orale versus voie intraveineuse en termes d'efficacité et de tolérance. De plus elle a apporté des éléments dans le sens d'une administration précoce de corticoïdes puisque l'accès au traitement était très rapide. Les avantages attendus concernant la corticothérapie orale repose principalement sur son mode d'administration moins invasif et plus confortable pour le patient ainsi qu'une accélération de l'accès au traitement, permettant une prise en charge précoce.

En France, le Médrol® (Méthylprednisolone) 100 mg est disponible en pharmacie d'officine, dans le cas de la SEP, sur présentation d'une prescription hospitalière. Cette alternative au traitement des poussées par *per os* implique que le patient absorbe 10 comprimés de Médrol® 100 mg chaque matin (pour diminuer le risque d'insomnie), pendant 3 jours, après avoir réalisé un bilan pré-thérapeutique. Le traitement oral est pris en ambulatoire à moins qu'une hospitalisation ne soit nécessaire du fait de l'intensité de la poussée, d'une première prise de corticoïdes ou d'un diabète nécessitant un contrôle strict des glycémies. Si les signes de poussée rendent impossible la prise orale de corticoïdes, c'est l'administration par voie intraveineuse qui sera privilégiée (Brochet et al. 2017).

Mais malgré un traitement par corticoïde à dose forte bien conduit, environ 40% des patients gardent une séquelle significative des poussées 3 mois après l'évènement neurologique (Brochet et al. 2017). La possibilité de traiter une seconde fois par Méthylprednisolone semble apporter un bénéfice mais la question d'un traitement complémentaire peut se poser. Les échanges plasmatiques sont le traitement le plus utilisé par les centres spécialisés en cas de poussée réfractaire invalidante.

B / Traitements de fond

Les traitements de fond sont définis par leur capacité à modifier le cours évolutif de la SEP. Ce sont des traitements de longue durée ayant pour but la modification de l'évolution naturelle de la maladie et ils sont ceux qui ont le plus bénéficié des récentes avancées thérapeutiques. Bien que de plus en plus nombreux et ciblant de plus en plus précisément les « anomalies » en cause dans la SEP, aucun algorithme thérapeutique faisant consensus (Moreau et al. 2017) n'a encore fait l'unanimité. De plus et pour beaucoup d'entre eux, le mécanisme d'action n'est pas clairement connu, néanmoins, tous seraient vraisemblablement actifs sur l'inflammation focale, liées aux modifications de l'immunité adaptative (Moreau et al. 2017). Le rapport bénéfice-risque est encore difficile à évaluer même si certains ont démontré une efficacité indiscutable par le biais de nombreuses études. Ils peuvent être classés en immunomodulateurs et immunosuppresseurs, selon l'impact qu'ils apportent sur le SI et leur potentiel risque infectieux. Malgré tout, une « discrimination » persiste concernant les possibilités de traitement des différentes formes de SEP puisque c'est avant tout dans les formes de SEP-RR et au début des phases progressives de SEP-SP qu'un effet thérapeutique a été principalement mis en évidence.

Les immunomodulateurs agissent en régulant l'activité du SI et en diminuant l'inflammation et lésions. Les médicaments immunosuppresseurs quant à eux sont réservés, en règle générale, en cas d'échec des médicaments immunomodulateurs ou dans des situations de forme agressive de SEP, chez des patients présentant des poussées rapprochées d'emblée. Ils sont pour la grande majorité utilisés sous forme injectable excepté entre autres le Fingolimod (2^{ème} génération) disponible sous forme de gélules pour la voie orale (Vidal).

Actuellement, on compte parmi les traitements de fond (les médicaments soulignés sont ceux possédant une AMM dans une indication de la SEP) :

- Les immunomodulateurs de première génération (1^{ère} révolution thérapeutique)
 - #Interférons bêta IFN-bêta-1b : Betaferon® ; Extavia®
 - IFN-bêta-1a : Rebif® et Avonex®
 - Peg-interférons Peg-interféron-bêta-1a : Plegridy®
 - #Acétate de glatiramère (Copaxone®)
- Les immunosuppresseurs de première génération :
 - Azathioprine (Imurel®)
 - Méthotrexate (Novatrex®)
 - Cyclophosphamide (Endoxan®)
 - Mitoxantrone (Elsep®)

- Les immunosuppresseurs de deuxième génération (2^{ème} révolution thérapeutique) :
Natalizumab (Tysabri®)
Fingolimod (Gilenya®)
- Les nouveaux traitements dans la SEP :
Teriflunomide (Aubagio®) / Diméthyl fumarate (Tecfidera®) / Alemtuzumab (Lemtrada®) / Ocrelizumab (Ocrevus®) / Daclizumab (Zinbryta®)
- Autres traitements évoqués dans la SEP :
Biotine (Qizenday®) / *Cladribine (Mavenclad®) / Siponimod*

a. Immunomodulateurs de première génération

Les immunomodulateurs de première génération sont disponibles depuis 1995 en France (Brochet et al. 2017), correspondant à une première révolution thérapeutique dans l'histoire des traitements de la SEP. Ils comprennent les Interférons-bêta et l'Acétate de glatiramère (Copaxone®). Leur efficacité en termes de réduction de la fréquence des poussées et du nombre de lésions à l'IRM, ainsi que la tolérance ne sont plus à prouver. Ces produits diffèrent selon leur mode d'administration (injectables sous-cutané / intramusculaire) et la fréquence des injections. Leur prescription est réservée aux neurologues et de par un prix onéreux, cette prescription doit être faite par le biais d'une ordonnance particulière dite « d'exception » (Vidal).

1 – Interférons-bêta ou IFN-bêta

« La publication montrant un résultat indiscutable de l'Interféron bêta-1b sous-cutané restera une date importante dans l'histoire de la SEP (1993). (Moreau et al. 2017) » L'IFN-bêta-1b a été le premier traitement modifiant la maladie, commercialisé en 1993 aux Etats-Unis puis 1996 en Europe (Brochet et al. 2017). Trois formulations d'IFN-bêta sont utilisées pour le traitement de la SEP : deux IFN-bêta-1a et un IFN-bêta-1b. Leur impact sur le long terme est encore discuté (Moreau et al. 2017), néanmoins, un faisceau d'arguments plaide en leur faveur avec notamment une diminution de l'évolution de l'invalidité et même du risque d'évoluer vers une forme secondairement progressive.

<p>IFN-bêta-1a Identique à l'IFN humain</p>	<p>Deux commercialisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rebif® 22 µg ou 44 µg en 3 injections sous-cutanée par semaine - Avonex® 30 µg en une injection intramusculaire par semaine
---	---

IFN-bêta-1b Recombinant	Commercialisé sous deux noms : Betaferon® et Extavia® S'administre à la dose de 250 µg par voie sous-cutanée un jour sur deux
Peg-interférons	Plegridy® en une injection à 125 µg sous-cutanée toutes les deux semaines. Le traitement est initié à une dose à 63 µg puis renouvellement d'une dose à 94 µg, 14 jours plus tard

Concernant le Peg-interféron : Plegridy®, son procédé de fabrication consiste en une pégylation (Vidal) qui est un procédé chimique visant à fixer l'Interféron sur du polyéthylène glycol, augmentant ainsi le délai d'élimination du produit afin de diminuer les fréquences d'injection (une injection toutes les 2 semaines).

Les IFN-bêta sont des molécules de la famille des cytokines, physiologiquement présentes au sein de l'organisme. Leur action consiste à moduler la réponse inflammatoire dans le SNC. Ils sont indiqués pour le traitement des syndromes cliniquement isolé (SCI) (tous sauf Plegridy®) (Vidal), les formes rémittentes de SEP et, en Europe, pour les formes secondairement progressives avec poussées surajoutées (Brochet et al. 2017) (tous sauf Avonex® et Plegridy®) (Vidal). Concernant cette dernière forme citée, leur utilisation est encore limitée du fait d'un effet jugé « marginal » (Moreau et al. 2017).

Par rapport au mode d'action des Interférons, il a été suggéré une diminution du nombre et de l'activité des populations lymphocytaires, une diminution de la présentation des antigènes par les cellules présentatrices (CPA) et une moindre pénétration des cellules lymphocytaires au travers de la BHE (Moreau et al. 2017). Des études multicentriques ont démontré leur efficacité à diminuer de 30% la fréquence des poussées, réduire de 50 à 70% le nombre de lésions à l'IRM et retarder de quelques mois la progression du handicap moteur chez les patients atteints de SEP-RR (Vidal).

L'initiation est contre-indiquée pendant la grossesse, ainsi qu'en présence d'une dépression sévère avec idées suicidaires et d'une hypersensibilité au médicament (Vidal). Des précautions devront être prises chez les patients épileptiques (Vidal).

Si des effets secondaires sont relativement fréquents en début de traitement, ils ont été jugés d'une intensité légère à modérée par la plupart des patients. Ils comprennent des syndromes pseudogrippaux, des réactions au site d'injection, des leucopénies et des perturbations du bilan hépatique (Brochet et al. 2017). Le syndrome pseudo-grippal constitue le plus fréquent des effets secondaires associant fièvre, céphalées, frissons,

courbatures, insomnie et durant de quelques heures à plusieurs jours après l'injection. Son intensité diminue avec la poursuite du traitement et disparaît en général dans les 3 premiers mois. On le prévient par l'administration d'un anti-inflammatoire oral type Ibuprofène ou du Paracétamol (Brochet et al. 2017) ou encore par une titration plus lente des doses. La cytolysé hépatique est quant à elle, la complication biologique la plus fréquente (Betaferon® > Rebif® > Avonex®). Son risque de survenue justifie une surveillance mensuelle pendant 3 mois puis semestrielle des transaminases hépatiques (Brochet et al. 2017). Il sera également recommandé une surveillance régulière de la fonction rénale et de certains signes cliniques évocateurs d'une microangiopathie thrombotique ou d'un syndrome néphrotique (Vidal). Le traitement par Interférons est également associé au développement d'anticorps neutralisants (Nabs) nécessitant leur recherche et le switch pour un autre traitement en cas de présence à des taux significatifs (Moreau et al. 2017).

La HAS considère les Interférons comme une option thérapeutique de première intention dans la SEP-RR dès la pose du diagnostic dans l'objectif de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme (rapport d'évaluation des médicaments de la sclérose en plaques récurrente très active ou hautement active, annexe de la Commission de la Transparence page 6, HAS, octobre 2018) (Vidal). Les Interférons sont des médicaments d'exception devant être initiés et surveillés par un neurologue.

2 – Acétate de glatiramère (Copaxone®)

L'Acétate de glatiramère ou Copaxone® est un assemblage de quatre acides aminés. Il est administré en sous-cutané à la dose de 20 mg une fois par jour ou 40 mg trois fois par semaine. Son indication est validée dans les formes rémittentes de SEP et pour les SCI mais pas dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives (Vidal).

Le mode d'action de ce médicament n'est pas parfaitement connu encore une fois mais l'immunomodulation se ferait par le biais d'une orientation différente des cellules immunitaires, moins inflammatoires et plus tératogènes (Moreau et al. 2017). Copaxone® a montré son efficacité dans la réduction du taux de poussées et du nombre de lésions se rehaussant après injection de gadolinium, ainsi que dans le retardement de la conversion du SCI en SEP (Brochet et al. 2017).

Les données actuelles n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction mais par mesure de précautions, il est préférable d'éviter l'utilisation du Glatiramère pendant la grossesse (Vidal). Il est également déconseillé chez la femme qui allaite (Vidal).

Les effets secondaires sont rares et peu sévère consistant essentiellement en des réactions au site d'injection et en des réactions systémiques post-injections immédiates

(Brochet et al. 2017) (bouffée vasomotrice, oppression thoracique, dyspnée, tachycardie). Aucune surveillance biologique n'est préconisée.

La HAS considère la Copaxone® comme une option thérapeutique pouvant être proposée en première ligne dans la SEP-RR une fois le diagnostic établi (rapport d'évaluation des médicaments de la sclérose en plaques récurrente très active ou hautement active, annexe de la Commission de la Transparence page 6, HAS, octobre 2018) (Vidal). L'Acétate de glatiramère est un médicament d'exception soumis à surveillance particulière et prescription spécifique obligatoirement rédigée par un neurologue.

3 – Interférons-bêta vs Copaxone®

« La comparaison entre les IFN-bêta et l'Acétate de glatiramère ne révèle aucune différence pour la réduction du nombre de poussées, les lésions IRM ou la progression du handicap (EDSS). » (Brochet et al. 2017) Leur profil de tolérance au long cours en a fait les traitements de première ligne mais l'arrivée d'autres traitements moins contraignants dans leur mode d'administration entres autres, a sensiblement transformé les modalités de prise en charge des patients SEP.

b. Immunosuppresseurs de première génération

L'utilisation des immunosuppresseurs de première génération a été un axe de traitement innovant dans la prise en charge de la SEP, résultant de la constatation de « points communs anatomopathologiques et biologiques entre les données de la SEP et les données de l'encéphalite auto-immune expérimentale. » (Brochet et al. 2017) Ils peuvent interférer avec le cycle cellulaire soit par un mécanisme cytostatique en bloquant la réplication de l'ADN (Azathioprine, Méthotrexate) ou soit par un effet cytotoxique induisant la mort cellulaire (Cyclophosphamide, Mitoxantrone) (Brochet et al. 2017).

1 – Azathioprine (Imurel®)

Concernant l'Azathioprine ou Imurel® (AZA), il s'agit d'un immunosuppresseur de large spectre utilisé classiquement dans la prévention du rejet de greffe ainsi que dans le traitement des maladies dues à une anomalie du fonctionnement du système immunitaire (Vidal). Il a été beaucoup prescrit dans la prise en charge de la SEP avant l'arrivée des IFN-bêta, mais « son utilisation n'est actuellement pas soutenue par des résultats valides d'essais thérapeutiques suffisamment robustes » (Brochet et al. 2017) et ne détient pas d'AMM propre dans la SEP (Vidal).

Parmi les effets indésirables on trouve une leucopénie, des troubles digestifs et des anomalies hépatiques (Brochet et al. 2017). Une étude de 1996 a montré que « l'AZA

augmenterait faiblement le risque de cancer chez les patients SEP après 5 ans de traitement à la dose de 300 mg par jour et augmenterait substantiellement ce risque de cancer après 10 ans de traitement à 600 mg par jour. » (Brochet et al. 2017) Il s'agissait là de cancers solides. Son utilisation nécessite une surveillance stricte de la numération formule sanguine (NFS) tous les 3 à 6 mois et d'autant plus en initiation de traitement (Vidal), ainsi qu'une surveillance avant et pendant de la fonction hépatique.

2 – Méthotrexate (Novatrex®)

Le Méthotrexate ou Novatrex® (MTX) est classé parmi les immunosuppresseurs non spécifiques et appartient plus précisément à la famille des antimétabolites. Cette molécule est surtout utilisée en traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis grave de l'adulte (Vidal). Le MTX démontre une activité anti-inflammatoire mais également des propriétés immunorégulatrices intéressantes dans la prise en charge des composantes de la SEP mais son utilisation est restreinte « aux formes plutôt progressives lorsque la fonction des membres supérieurs est encore satisfaisante, mais cette utilisation est *off-label* en l'absence de toute autorisation. » (Brochet et al. 2017)

Il est un analogue du folate et agit en bloquant l'action de cette vitamine indispensable à la synthèse des acides nucléiques composant l'ADN.

Ses effets secondaires résultent de l'inhibition de l'enzyme clé de cette synthèse de folate (dihydrofolate réductase). Par conséquent, sa prescription doit s'accompagner d'une supplémentation orale en acide folique à un dosage de 5 mg 48 heures après, réduisant sa toxicité tout en conservant son efficacité, ainsi que d'une surveillance hématologique et hépatique (Brochet et al. 2017). Une prise de MTX doit obligatoirement se faire de manière hebdomadaire, il ne doit en aucun cas être administré tous les jours.

3 – Mitoxantrone (Elsep®)

La Mitoxantrone ou Elsep® est une anthracycline possédant un puissant effet immunosuppresseur. Elle est largement utilisée en tant qu'anticancéreux avant son utilisation au cours de la SEP où on la réserve aux formes récurrentes hautement actives de SEP-R (SEP-RR et SEP-SP) associées à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'est possible (Vidal). L'administration se fait par perfusion pendant 6 mois à la dose de 12 mg/m² en intraveineux une fois par mois, sans dépasser 20 mg par perfusion par mois (soit 6 perfusions maximum au total) avec une dose cumulée limitée à 72 mg/m² et une dose totale cumulée de 120 mg (Vidal).

Son mode d'action implique une immunosuppression non sélective secondaire à une action cytolytique sur les lymphocytes B et T ainsi que sur les polymorphonucléaires

neutrophiles (Moreau et al. 2017). La Mitoxantrone paraît réduire notablement la fréquence des poussées, la progression du handicap et le nombre des lésions à l'IRM, néanmoins, l'efficacité à moyen et long terme n'est pas connue (Vidal).

Bien que l'efficacité d'Elsep® soit validée pour un avis unanime, le débat subsiste concernant sa toxicité (Moreau et al. 2017). Sa mise en route en France fait l'objet d'un consentement écrit obligatoire de la part du patient (Brochet et al. 2017) qui doit obligatoirement être informé des risques cardiaques et hématologiques leucémogènes impliquant : un bilan pré-thérapeutique avec élimination d'un foyer infectieux, une surveillance cardiaque incluant ECG et échographie cardiaque systématiques (Vidal), et une surveillance minimale sur 5 ans après la dernière perfusion (Brochet et al. 2017). De plus, le traitement doit être réalisé sous contraception efficace (Brochet et al. 2017) avec contrôle des bêta-HCG. La plupart des cas de leucémies aiguës iatrogènes liées à la Mitoxantrone sont survenus dans les 2 à 4 ans après introduction de celle-ci (Brochet et al. 2017). Des études ont montré un rapport entre le risque de survenue de leucémies aiguës myéloïdes ou LAM, cardiotoxicité et dose cumulative (Brochet et al. 2017), c'est pourquoi le nombre de perfusions est impérativement limité à 6 à raison d'une perfusion par mois. D'autres facteurs de risque pouvaient y être associés : notamment l'âge du patient, la forme secondairement progressive, la durée de la maladie, le score EDSS élevé et l'association à d'autres immunosuppresseurs (Brochet et al. 2017). Les effets indésirables fréquents sont les infections, les nausées, l'alopécie et la fatigue (Vidal).

La HAS considère qu'Elsep® est un traitement de recours dans des situations d'impasse thérapeutique de la SEP-RR (avis de la Commission de la Transparence, HAS, octobre 2018) (Vidal). Il s'agit d'un médicament réservé à l'usage hospitalier, ne pouvant être prescrit que par un neurologue.

4 – Cyclophosphamide (Endoxan®)

Le Cyclophosphamide ou Endoxan® (CYP) est une chimiothérapie anticancéreuse apparenté aux alkylants ciblant essentiellement les cellules à division rapide. Il a une large utilisation tant dans les tumeurs solides qu'hématologiques (Brochet et al. 2017). En plus d'une action antiproliférative, le CYP possède une action immunosuppressive et immunomodulatrice (Brochet et al. 2017), ouvrant la possibilité de l'utiliser dans le traitement des maladies auto-immunes, à faible dose. Mais actuellement, il n'a pas été validé et autorisé dans la prise en charge de la SEP, les essais thérapeutiques n'étant pas assez robustes pour affirmer son effet favorable (Brochet et al. 2017). Il est utilisé hors-AMM (Vidal) dans le traitement des formes agressives de SEP (rémittente ou progressive) en première ou deuxième intention.

Parmi les effets indésirables répertoriés on trouve : la fatigue, les nausées, la cystite hémorragique, la stérilité, la leuconéutropénie et une possible augmentation du risque oncogène au-delà de 20 g par personne (Vidal).

c. Immunosuppresseurs de seconde génération

Les immunosuppresseurs de seconde génération quant à eux représentent la seconde révolution thérapeutique dans la prise en charge de la SEP, « de par leur supériorité par rapport aux traitements immunomodulateurs et leur capacité à réduire de manière très forte l'activité inflammatoire de la maladie (poussées, nouvelles lésions T2 ou rehaussement par le gadolinium) (Brochet et al. 2017). Ce sont des immunothérapies qui sont arrivées sur le marché dans le courant des années 2000 (Brochet et al. 2017). Bien que le risque carcinologique semble faible, il faut prendre en compte un autre type de risque avec eux : le risque de survenue d'effets secondaires graves (infectieux le plus souvent) pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel voire vital (Brochet et al. 2017). Les deux principaux représentants étant le Natalizumab et le Fingolimod.

1 – Natalizumab (Tysabri®)

Le Natalizumab ou Tysabri® est un anticorps monoclonal humanisé ayant un effet immunosuppresseur sélectif. Il empêche la migration dans le cerveau de cellules impliquées dans l'inflammation du SNC chez les patients atteints de SEP (Vidal) et en particulier les lymphocytes activés (Moreau et al. 2017). « Depuis sa première AMM aux Etats-Unis en 2004 et en Europe en 2006, il a profondément modifié la prise en charge des patients atteints de SEP-RR et constituerait une des thérapeutiques les plus efficaces dans cette forme de SEP. » (Brochet et al. 2017) Considérant les capacités du Natalizumab à réduire l'activité clinique et radiologique de la maladie, un nouveau concept d'absence d'évidence d'activité de la maladie (*No Evidence of Disease Activity* (NEDA)) (Moreau et al. 2017) a été introduit dans les critères d'efficacité des traitement de la SEP-RR. On le réserve aux formes agressives répondant à certains critères : une forme très active de la maladie malgré un traitement par Interféron-bêta ou une forme RR grave d'évolution rapide, se caractérisant par au moins deux poussées au cours d'une année, associées à des lésions sur l'IRM (Vidal). L'administration se fait par perfusion d'environ une heure de 300 mg, renouvelée toutes les 4 semaines, sur une durée strictement individuelle, et, obligatoirement réalisée dans un centre hospitalier disposant d'un accès rapide à un appareil IRM (Vidal). Tysabri® en monothérapie réduit les poussées, le nombre de nouvelles lésions et la progression du score d'invalidité (Vidal) (Moreau et al. 2017).

Le Natalizumab est contre-indiqué en cas d'infection opportuniste, de pathologie néoplasique évolutive, et en association à d'autres immunomodulateurs ou immunosuppresseurs (Vidal). De plus il ne doit pas être administré pendant la grossesse ou

l'allaitement (Vidal). Une NFS à la recherche d'une thrombocytopénie est réalisée chez les nouveaux nés de femmes exposées au médicament durant le troisième trimestre de grossesse (Vidal). Avant instauration du traitement, il convient de réaliser une IRM les 3 mois précédents, de s'assurer de l'absence d'immunodépression, de tuberculose latente ou évolutive, et d'attendre au moins 6 mois en cas de traitement immunosuppresseur antérieur (Vidal).

Même s'il s'agit d'un médicament globalement bien toléré, environ un quart des patients (Brochet et al. 2017) va présenter des réactions liées (céphalées, fatigue). Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées et assimilées à la présence d'anticorps anti-Natalizumab (Brochet et al. 2017) pouvant apparaître de manière transitoire lors des 3 premiers mois de traitement. C'est pourquoi, il est recommandé de les rechercher lorsqu'une réponse inadéquate du traitement est mise en évidence. Ses effets immunosuppresseurs peuvent également favoriser la survenue de cancers, notamment les lymphomes (Vidal).

« Bien que le Natalizumab ait bouleversé la prise en charge thérapeutique de la SEP, notamment des formes très actives, il a malheureusement été associé à la survenue de cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP » (Brochet et al. 2017) peu après sa mise sur le marché, dont certains fatals ou à l'origine d'un handicap séquellaire important notamment au niveau moteur et neuropsychologique. Par la suite un suivi rapproché (Moreau et al. 2017) a été mis en place dans le but d'une minimisation de ce risque.

Qu'est-ce que la LEMP ou leucoencéphalopathie multifocale progressive ?

C'est une maladie rare du cerveau attribuable à une infection par le virus JC (John Cunningham) ou à sa réactivation. Elle est classée dans la catégorie des infections opportunistes et le recours à certains médicaments utilisés dans la SEP dit « immunomodulateurs » peut précipiter son développement. Des cas ont été rapportés chez des patients traités par Natalizumab (Tysabri®), Diméthyl fumarate (Tecfidera®), Fingolimod (Gilenya®) et Ocrelizumab (Ocrevus®). Parmi les symptômes retrouvés : des troubles de la coordination, une maladresse, une altération du langage (aphasie), une perte de mémoire, des troubles de la vision, une faiblesse des bras et des jambes allant en s'aggravant.

Le diagnostic de LEMP associe des anomalies de l'IRM à la présence d'ADN viral dans le liquide céphalo-spinal (LCS) (Brochet et al. 2017). Le stade asymptomatique reste très difficile de diagnostic en raison de la faible charge virale, de plus, les premiers symptômes peuvent être difficiles à différencier de ceux d'une poussée de SEP (Vidal). Il est recommandé de pratiquer une surveillance de l'IRM cérébrale tous les 3 à 4 mois chez les patients à risque (Brochet et al. 2017) et annuellement pour les autres. Une sérologie anti-JVC par ELISA (Vidal) est réalisée avant initiation du traitement, puis chaque année, et sa positivité devra conduire à réfléchir à la pertinence d'initier ou de poursuivre le traitement

(ANSM 2016). Chez les patients avec un index d'anticorps anti-JVC bas, et n'ayant pas d'antécédent de traitement immunosuppresseur, une surveillance biologique de l'index doit avoir lieu tous les 6 mois dès que la durée de traitement par le Natalizumab a atteint 2 ans (Vidal). Parmi les facteurs de risque de développer une LEMP sous Natalizumab, trois sont maintenant reconnus : une durée d'exposition au traitement prolongée (en général supérieure à 2 ans), une utilisation antérieure d'un traitement immunosuppresseur et un index anticorps contre le virus JC élevé (Brochet et al. 2017) (Moreau et al. 2017). Aujourd'hui et de manière globale, le risque est estimé à 4,15 pour 1000 patients et est quasi nul la première année, très faible la deuxième et devient significatif au-delà de 2 ans (Moreau et al. 2017). Le rapport bénéfice-risque du Tysabri® doit être réévalué après 2 ans (Vidal) et le traitement peut être poursuivi si le patient l'accepte. Malheureusement il n'existe aucun remède validé contre la LEMP à ce jour c'est pourquoi un simple doute quant à sa probable survenue chez un patient impose l'arrêt immédiat de l'immunomodulateur en cours tant que ce diagnostic n'aura pas été exclu et de procéder à une investigation du LCS et une IRM appropriées (Brochet et al. 2017). Concernant les personnes traitées par Natalizumab, la plasmaphérèse (ou échange sanguin) semble pouvoir être envisagée afin d'éliminer toute trace du médicament dans le sang. En cas de *switch* thérapeutique, un *washout* d'au moins 12 semaines (Brochet et al. 2017) doit être respecté correspondant au délai d'élimination du médicament.

La HAS considère Tysabri® comme traitement de référence des formes très actives de SEP-RR, mais dont l'utilisation est limitée par les risques de LEMP, zona et atteintes hépatiques (avis de la Commission de la Transparence, HAS, octobre 2018) (Vidal). Il s'agit d'un médicament qui ne peut être prescrit que par un neurologue et réservé à l'usage hospitalier (Vidal). Sa prescription s'accompagne de l'obligation de faire signer par le patient un formulaire d'instauration / poursuite du traitement ainsi que de lui délivrer une brochure d'informations expliquant le risque infectieux et en particulier de LEMP (Vidal).

2 – Fingolimod (Gilenya®)

En 2010 et 2011 (Brochet et al. 2017), la FDA et EMA ont respectivement autorisé la mise sur le marché du premier traitement *per os* dans le traitement de la SEP-RR à la dose de 0,5 mg par jour. Il a obtenu son AMM en France par la suite, courant 2011 (Brochet et al. 2017), pour le traitement des formes dites agressives répondant aux critères suivants (Vidal) : une forme très active de la maladie malgré un traitement par Interféron-bêta et une forme de la maladie récurrente-rémittente grave d'évolution rapide, se caractérisant par au moins deux poussées au cours d'une année, associées à des lésions sur l'IRM. Il ne semble pas avoir d'impact sur les formes progressives primaires (Moreau et al. 2017). « Son mode d'administration, son mode d'action novateur et son efficacité ont bouleversé, comme le Natalizumab quelques années auparavant, la prise en charge des patients atteints de cette forme de SEP » (Brochet et al. 2017).

Concernant le mode d'action, les cibles du Gilenya® sont les sphingosine-1-phosphates (Moreau et al. 2017). Leur modulation entraîne la séquestration des lymphocytes dans les organes lymphoïdes secondaires et donc l'absence de circulation des lymphocytes activés et leur pénétration dans le SNC.

Un ralentissement transitoire du rythme cardiaque (bradycardie) parfois associé à un bloc auriculo-ventriculaire a été observé lors des premières prises de Fingolimod, se révélant maximal à 4 heures et disparaissant à 6 (Brochet et al. 2017), imposant une surveillance ECG et une mesure de la pression artérielle avant la première administration et 6 heures après (ANSM 2012). Toute instauration de ce médicament nécessite une surveillance tensionnelle et cardiaque (ECG) (Brochet et al. 2017) stricte en milieu hospitalier. Un arrêt de traitement pendant plus de 15 jours nécessite une nouvelle administration sous surveillance hospitalière (Brochet et al. 2017), comme pour une première dose.

De ce fait, le Fingolimod est contre-indiqué chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde, un angor instable, un AVC, des accidents ischémiques transitoires, une insuffisance cardiaque décompensée dans les 6 derniers mois (Vidal). Mais également, chez les personnes présentant des arythmies cardiaques sévères traitées par antiarythmiques de classe Ia et III, entres autres (ANSM 2017). Il est aussi contre-indiqué en cas d'immunodéficiência ou d'insuffisance hépatique sévère (Vidal).

Les effets indésirables les plus fréquents sont représentés par des céphalées, de la diarrhée, des dorsalgies, une élévation des enzymes hépatiques, une lymphopénie, une leucopénie, une toux et un œdème maculaire (Vidal). Ses effets immunosuppresseurs peuvent également favoriser des effets indésirables graves dont la LEMP, le carcinome basocellulaire et les infections opportunistes (Vidal), imposant des précautions et une surveillance particulière avant, pendant et éventuellement après instauration.

La HAS considère que le Fingolimod est un traitement de référence des formes très actives de SEP-RR dont l'efficacité est impossible à distinguer de celle du Natalizumab (Vidal), et dont l'utilisation est limitée par le risque de troubles du rythme cardiaque. Il peut être utilisé au même stade que le Natalizumab (en particulier chez les patients avec une sérologie positive au JC virus) ou en relais de celui-ci, notamment lorsque le risque de LEMP après 2 ans de traitement est élevé (synthèse d'avis de la Commission de la Transparence, juillet 2011 et avis de la Commission de la Transparence, HAS, octobre 2018) (Vidal). Gilenya® est un médicament d'exception qui ne peut être prescrit que par un neurologue. De plus sa prescription initiale, semestrielle, doit s'effectuer à l'hôpital (Vidal).

d. Nouveaux traitements de la SEP

1 – Teriflunomide (Aubagio®)

Le Teriflunomide ou Aubagio® correspond au métabolite actif du Léflunomide (Arava®) possédant une action immunosuppressive sélective. L'AMM du Teriflunomide est assez large et concerne le traitement des adultes atteints de formes rémittentes de SEP (Brochet et al. 2017). Il est administré à la dose de 14 mg par jour en *per os* dans le traitement des formes RR.

Son mode d'action dans la SEP est mal connu mais il pourrait agir en modifiant le processus inflammatoire par une réduction du nombre de lymphocytes (Vidal). Il agit essentiellement sur les capacités de prolifération des lymphocytes B et T (Moreau et al. 2017).

Aubagio® est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement (Vidal). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace (Vidal) pendant et après traitement jusqu'à l'obtention de concentrations plasmatiques dépourvues de risque pour un fœtus.

La tolérance est en général très bonne, on peut noter néanmoins une augmentation des transaminases ASAT / ALAT nécessitant une surveillance du bilan hépatique de manière très régulière initialement, ou encore de très rares cas de dermatoses bulleuses pouvant être sévère et d'alopécie (Moreau et al. 2017) (Brochet et al. 2017). Son élimination est très lente, en effet le Teriflunomide persiste dans le sang pendant environ 8 mois voire jusqu'à 2 ans après son arrêt (Vidal). Ce traitement est le seul à bénéficier d'un antidote permettant l'évacuation accélérée du produit par Colestyramine ou charbon activé (Brochet et al. 2017) pouvant être utile dans certaines circonstances comme une grossesse, des effets secondaires, l'association d'une autre thérapeutique contre-indiquée.

La HAS a considéré que le Teriflunomide était une alternative thérapeutique par voie orale aux Interférons-bêta et à l'Acétate de glatiramère dans le traitement de fond de la SEP-RR, mais que les données étaient trop limitées pour le recommander dans les formes très actives (HAS 2014a) (HAS 2016). Il s'agit d'un médicament d'exception dont la prescription est réservée aux neurologues et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement (Vidal).

2 – Diméthyl fumarate (Tecfidera®)

Le Diméthyl fumarate (DMF) ou Tecfidera® possède un effet anti-inflammatoire et immunomodulateur, diminuant l'activité des cellules du système immunitaire (Vidal) mais

son mode d'action n'est pas totalement élucidé dans la SEP. Il est utilisé à la dose de 240 mg deux fois par jour *per os* en entretien, avec une dose initiale à 120 mg deux fois par jour pendant 7 jours dans le traitement des adultes atteints de SEP-RR.

Quelques rares cas de LEMP (Brochet et al. 2017) ont été rapportés sous DMF imposant une surveillance stricte des facteurs prédictifs de la développer entres autres. Une IRM initiale de référence (datant de moins de 3 mois) doit être disponible avant de débiter le traitement ainsi qu'un hémogramme avec numération des lymphocytes et réévaluation tous les 6 à 12 mois (Vidal). Toute suspicion de LEMP impose l'arrêt du traitement jusqu'à preuve du contraire (ANSM 2015). Les autres effets secondaires potentiels ne sont pas graves et sont caractérisés par des bouffées vasomotrices ou des troubles digestifs comprenant douleurs abdominales et troubles du transit surtout dans les 3 premiers mois n'entraînant que très rarement l'arrêt du traitement (Brochet et al. 2017) (Moreau et al. 2017) et étant améliorés par une prise au moment des repas (Vidal).

« Son utilisation fondée sur le rapport bénéfice/risque situe ce produit en première ligne tout comme le Teriflunomide avec qui il partage la même AMM. » (Brochet et al. 2017) La HAS a considéré que le Diméthyl fumarate était une alternative aux autres médicaments ayant l'AMM dans le traitement de fond de la SEP-RR (Interférons-bêta-1a et bêta-1b, Acétate de glatiramère, et dans les formes très actives, Natalizumab et Fingolimod), mais que les données dans les formes très actives de SEP-RR étaient limitées (HAS 2014b). Tecfidera® est un médicament d'exception prescrit par les neurologues et nécessitant une surveillance particulière (Vidal).

3 – Alemtuzumab (Lemtrada®)

Alemtuzumab ou Lemtrada® est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD52, ayant prouvé une efficacité importante dans la SEP rémittente. Lemtrada® entraîne une déplétion rapide importante des lymphocytes B et T (Moreau et al. 2017). L'administration de ce médicament consiste en 5 jours de cure à 12 mg en intraveineuse la première année suivis de 3 jours la deuxième année. On constate à un mois de chaque cure, le niveau le plus bas des lymphocytes, correspondant à un niveau proche de la déplétion complète. La repopulation des lymphocytes B sera plus rapide (3 mois) que celle des lymphocytes T et en particulier T CD4⁺ (plus d'1 an). Il est possible de renouveler des cures ultérieurement selon l'activité de la maladie.

Néanmoins, la prise en charge à l'hôpital a été restreinte du fait d'effets secondaires majeurs résidant dans le risque de développement d'une auto-immunité (Brochet et al. 2017) (dysthyroïdie et thrombopénie) induite avec un pic maximal de survenue durant la troisième année (Moreau et al. 2017) soit après la fin du traitement. Un plan de gestion des risques (Moreau et al. 2017) a été mis en place et comprend avant le début : la mise à jour

du calendrier vaccinal, l'exclusion des maladies actives notamment infectieuses comme les hépatites, l'infection par le VIH ou la tuberculose. Les patients traités par Lemtrada® doivent recevoir la carte et le guide patient et être informés des risques (Vidal). Suivis clinique et biologique doivent être stricts avec des analyses mensuelles pour s'assurer de l'absence de thrombopénie et trimestrielle pour le bilan thyroïdien.

« Actuellement, l'Alemtuzumab dispose de l'AMM chez les patients naïfs de traitement de fond ou prétraités ayant une forme active définie par des paramètres cliniques ou IRM. Compte tenu des possibles effets indésirables graves, il est réservé aux formes rémittentes actives sévères. » (Brochet et al. 2017)

4 – Daclizumab (Zinbryta®)

En mars 2018 : retrait volontaire à l'échelle mondiale du Zinbryta® lié à des préoccupations quant à son innocuité (8 cas d'inflammation cérébrale, c'est-à-dire, encéphalite et méningo-encéphalite constatés en Europe)

5 – Ocrelizumab (Ocrevus®)

La partie III y sera entièrement consacrée.

e. Autres traitements utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques

1 – Biotine (Qizenday®)

Il s'agit d'une coenzyme de plusieurs carboxylases indispensables à la synthèse de l'énergie dans les mitochondries, également coenzyme pour la synthèse d'acides gras (Vidal). Qizenday® dispose d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte (Vidal) dans le traitement des formes progressives primaires ou secondaires de la SEP (sans poussée depuis au moins un an), chez les adultes. L'ATU se justifie par le fait de données encore insuffisantes concernant son évaluation sur le long terme.

2 – Cladribine (Mavenclad®)

Cladribine ou Mavenclad® est un immunosuppresseur à action anti-lymphocytaire. Ce médicament peut être proposé dans l'indication suivante : formes très actives de SEP-RR définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) (Vidal). La dose proposée est de 3,5mg/kg de façon cumulée sur 2 ans (Moreau et al. 2017) avec un schéma original de prescription sous la forme de 10 jours de traitement par voie orale chaque année. Il doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP. Une opinion négative a été soulevée en 2010 (Moreau et al. 2017), initialement des lymphopénies

prolongées et quelques cancers, puis le dossier a été étoffé par des études complémentaires confirmant aussi sa bonne tolérance.

3 – Siponimod

Le Siponimod est le « cousin » du Fingolimod. C'est un modulateur des récepteurs aux sphingosine-1-phosphates mais avec une sélectivité supplémentaire pour un autre sous-type de récepteur (Moreau et al. 2017), suggérant une plus grande activité sur les cellules du SNC. Des résultats positifs sont ressortis d'une étude sur des formes secondairement progressives (Moreau et al. 2017) surtout chez les patients présentant une activité de la maladie (au moins une poussée surajoutée dans les 2 ans avant inclusion, ou au moins une lésion rehaussée par le gadolinium).

f. Avant la mise en place d'un traitement de fond

Il sera essentiel de connaître le statut immunitaire des patients et d'identifier les risques avant la mise en route d'un traitement type immunomodulateur ou immunosuppresseur. Le contrôle et la mise à jour des vaccinations sont d'une importance capitale. On peut citer la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche parmi les maladies dont la vaccination sera obligatoire. D'autres vaccins seront recommandés comme celui contre le virus de la varicelle-zona en cas de sérologie négative ou d'absence de varicelle, le papillomavirus pour une jeune fille adolescente, la grippe tous les ans, le vaccin antipneumococcique tous les 3 à 5 ans, celui contre l'hépatite B si non-fait et en cas de sérologie négative.

Certains bilans seront à prévoir quant à l'initiation et le suivi de ces traitements, qu'ils soient aigus (corticoïdes) ou de fond (HAS 2015). De manière systématique selon le bilan initial ou le traitement :

- Un hémogramme est réalisé avant toute prescription de corticoïdes, où un syndrome inflammatoire est alors recherché. Il permet également la surveillance régulière des effets indésirables.
- L'analyse des transaminases (ASAT / ALAT) se fait avant introduction d'un traitement par IFN-bêta entres autres. Elles sont réévaluées par la suite tous les mois les 3 premiers mois puis tous les 6 mois en l'absence d'anomalie.
- Le taux de prothrombine (TP), l'albuminémie, la bilirubine et les phosphatases alcalines seront elles analysées en initiation de traitement par Mitoxantrone (Elsep®) et autres immunosuppresseurs.
- Un ionogramme sanguin et la mesure de l'urée ainsi que du débit de filtration glomérulaire (DFG) sont demandés en bilan d'initiation chez des patients ayant des troubles vésico-sphinctériens ainsi que pour la surveillance d'un traitement par IFN-bêta et immunosuppresseur en cas de risque d'insuffisance rénale.

- Le contrôle de la fonction thyroïdienne se fait par la mesure de la TSH seule au départ et tous les 6 à 12 mois par la suite si une anomalie est constatée pour la surveillance du traitement par Interférons.
- Les béta-HCG sont mesurés avant toute initiation de traitement immunosuppresseur et dans le cas d'un doute concernant une grossesse éventuelle.
- Un dosage des anticorps anti-virus JC est réalisé lorsqu'un traitement par Natalizumab (Tysabri®) est envisagé notamment. Une réévaluation est nécessaire semestriellement.
- Le dosage pondéral des classes d'immunoglobuline et la numération des lymphocytes B, lymphocytes T CD4 et T CD8 sont faits systématiquement avant instauration du Natalizumab (Tysabri®) et dans certains cas chez des patients recevant des immunosuppresseurs. Une surveillance trimestrielle du bilan immunologique sera recommandée en cas d'anomalie constatée.

De manière non systématique pourront être demandés : un bilan phosphocalcique en cas de déminéralisation, un ECBU (examen cytobactériologique des urines) ou encore un gaz du sang devant une insuffisance respiratoire.

Afin de compléter le suivi des patients, certains actes techniques peuvent être nécessaires notamment dans la surveillance des différents traitements proposés (HAS 2015). De manière systématique :

- Une IRM qui étudie la charge et l'activité ainsi que l'évolutivité lésionnelle. Elle est aussi utilisée en plan de gestion de risque du traitement par Natalizumab (Tysabri®).
- Un examen ophtalmologique comprenant un fond d'œil initial et entres autres l'analyse du champ visuel par la périmétrie automatique. Cette dernière est recommandée chez les patients diabétiques ou avec antécédents d'uvéïte, ainsi qu'avant instauration d'un traitement par Fingolimod (Gilenya®) puis régulièrement pour le suivi.
- Un ECG obligatoire avant l'initiation et pour le suivi des patients recevant Fingolimod (Gilenya®) ou Mitoxantrone (Elsep®). Cet examen est également nécessaire avant instauration d'un IFN-bêta chez un patient atteint de troubles cardiaques.
- Une échographie est faite systématiquement avant initiation de la Mitoxantrone (Elsep®) puis à la fin du traitement, puis tous les ans pendant 5 ans.
- Une radiographie des poumons est faite lorsqu'un traitement par immunosuppresseur est envisagé à la recherche notamment d'une tuberculose.

Et de manière non systématique :

- Une radiographie abdominale selon les complications digestives éventuelles.
- Une radiographie du squelette et une ostéodensitométrie en post-corticothérapie.
- Une radio des sinus et un panorex dentaire avant instauration d'un immunosuppresseur et pour surveillance si besoin.

- Une scintigraphie cardiaque comprenant la mesure de la fraction d'éjection systolique (FEVG) minimum à l'initiation et à la fin d'un traitement par Mitoxantrone (Elsép®), et en cas d'anomalie à l'échographie cardiaque.
- Une échographie réno-vésicale dans le but de rechercher et quantifier un éventuel résidu post-mictionnel ainsi qu'un retentissement sur le haut appareil urinaire.
- Un bilan urologique si des troubles urinaires apparaissent.
- Une épreuve fonctionnelle respiratoire en cas d'atteinte de cette fonction.

	Indications	Voie d'administration / Posologie	Femme enceinte ou allaitante	Principaux effets indésirables (EI)	Contre-indications (CI)	Surveillance
Betaferon® Extavia® IFN-bêta-1b	SCI ¹ SEP-RR SEP-SP évoluant par poussées	*Sous-cutanée *250 µg un jour sur deux				
Rebif® IFN-bêta-1a Cartouches : 22 µg ou 44 µg / 0,5 mL Seringues ou stylos : 8,8 ou 22 ou 44 µg	SCI SEP de type récurrente SEP-SP évoluant par poussées	*Sous-cutanée *44 µg trois fois par semaine				
Avonex® IFN-bêta-1a Seringues ou stylos : 30 µg	SCI SEP de type récurrente	*Intramusculaire *30 µg une fois par semaine				
Plegridy® Peg-IFN-bêta-1a Stylo orange : 63 µg Stylo bleu : 94 µg Stylo gris : 125 µg	SEP de type récurrente	*Sous-cutanée *Une injection de 125 µg toutes les deux semaines Initiation à 63 µg puis 94 µg quatorze jours plus tard				

<p>Copaxone® Acétate de glatiramère</p> <p>Seringues : 20 ou 40 mg / mL</p>	<p>SCI SEP-RR</p>	<p>*Sous-cutanée</p> <p>*20 mg une fois par jour ou 40 mg trois fois par semaine</p>	<p>*Femme enceinte : par précaution, ne doit pas être utilisé sauf cas de nécessité absolue</p> <p>*Allaitement : déconseillé</p>	<p>Rares et peu sévères :</p> <p>*Réactions au site d'injection</p> <p>*Réactions systémiques post-injections immédiates</p>		<p>*Surveillance particulière</p> <p>*Aucune surveillance biologique requise</p>
<p>Imurel® Azathioprine</p> <p>Comprimés : 25 ou 50 mg</p> <p>Solution pour perfusion : 50 mg</p>	<p><i>Pas d'AMM propre dans la SEP</i></p>	<p>*Orale / intraveineuse</p>	<p>*Femme enceinte : CI, des mesures contraceptives doivent être mises en place</p> <p>Allaitement : au cas par cas après analyse de la balance bénéfice/risque</p>	<p>*Leucopénie</p> <p>*Troubles digestifs</p> <p>*Anomalies hépatiques</p>	<p>CI :</p> <p>*Associé à un vaccin vivant atténué (et ce jusqu'à six mois après arrêt)</p> <p>*Associé à un inhibiteur de la xanthine oxydase (Allopurinol, Adénuric®)</p>	<p><i>Surveillance stricte de la NFS tous les 3 à 6 mois</i></p> <p><i>Bilan hépatique initial suivi d'une surveillance mensuelle pendant 3 mois puis tous les 3 mois</i></p>
<p>Novatrex® Méthotrexate</p> <p>Comprimés : 2,5 mg ou 10 mg (Novatrex®, Imeth®)</p> <p>Seringues et stylos : 7,5 / 10 / 12,5 / 15 / 17,5 / 20 / 22,5 / 25 / 27,5 / 30 mg (Imeth®, Metoject®, Nordimet®, Ledertrexate®)</p>	<p><i>Hors AMM : formes plutôt progressives de SEP</i></p>	<p>*Orale / sous-cutanée</p> <p>*Prise hebdomadaire</p>	<p>*Femme enceinte : CI</p> <p>*Allaitement : CI</p>	<p>*Infections</p> <p>*Leucopénie</p> <p>*Céphalées, somnolence, étourdissement, fatigue</p> <p>*Stomatite, nausées, vomissements, diarrhée</p> <p>*Anomalies des tests fonctionnels hépatiques</p> <p>*Eruption érythémateuse, alopecie</p>	<p>CI :</p> <p>*Insuffisances hépatique et rénale sévères</p> <p>*Dyscrasies sanguines préexistantes</p> <p>*Alcoolisme</p> <p>*Infections aiguës ou chroniques sévères et syndrome d'immunodéficience</p> <p>*Stomatite et maladies ulcéreuses</p>	<p>*Supplémentation en acide folique (5 mg)</p> <p>*Surveillance hématologique et hépatique</p>

<p>Elsep® Mitoxantrone</p> <p>Solution pour perfusion à diluer : 2 mg / mL</p>	<p>Formes récurrentes hautement actives de la SEP-RR et SEP-SP</p>	<p>*Intraveineuse</p> <p>*Posologie strictement individuelle à partir de la surface corporelle Dose maximale par perfusion de 20 mg Traitement limité à six perfusions (une toutes les quatre semaines)</p>	<p>*Femme enceinte : CI</p> <p>*Allaitement : CI</p>	<p>Fréquents : Infections, nausées, alopecie, fatigue</p> <p>Risques cardiaques et hématologiques leucémogènes (LAM = leucémies aiguës iatrogènes)</p>		<p>*Réservé à l'usage hospitalier *Consentement écrit du patient *Bilan pré-thérapeutique *Surveillance minimale de cinq après dernière perfusion notamment cardiaque</p>
<p>Endoxan® Cyclophosphamide</p> <p>Comprimés : 50 mg Poudre pour solution injectable : 500 ou 1000 mg</p>	<p><i>Hors AMM : formes agressives de SEP (rémittente ou progressive)</i></p>	<p><i>*Orale / intraveineuse</i></p> <p><i>Posologie strictement individuelle prenant en compte l'état clinique et hématologique du patient</i></p>	<p><i>*Femme enceinte : CI</i></p> <p><i>*Allaitement : CI</i></p>	<p><i>*Fatigue</i> <i>*Nausées</i> <i>*Cystite hémorragique</i> <i>*Stérilité</i> <i>*Leuconéutropénie</i> <i>*Possible augmentation du risque oncogène</i></p>	<p><i>CI :</i> <i>*Insuffisance médullaire sévère</i> <i>*Infection urinaire aiguë, cystite hémorragique préexistante</i> <i>*Obstruction des voies urinaires</i></p>	
<p>Tysabri® Natalizumab</p> <p>Solution pour perfusion à diluer : 300 mg</p>	<p>Formes agressives de SEP-RR</p>	<p>*Intraveineuse</p> <p>*Adultes < 65 ans : 300 mg en perfusion d'une heure toutes les quatre semaines</p>	<p>*Femme enceinte : ne doit pas être utilisé sauf cas de nécessité absolue</p> <p>*Allaitement : CI par manque de données</p>	<p>*Réactions liés à l'injection *Hypersensibilité liée à la présence d'anticorps anti-NTZ *LEMP</p>	<p>CI : *Infection opportuniste, pathologie néoplasique évolutive *En association avec autre immunomodulateur ou immunosuppresseur</p>	<p>*Réservé à l'usage hospitalier Avant et pendant : *Surveillance IRM *Sérologie anti-JVC</p>

<p>Gilenya® Fingolimod</p> <p>Gélules : 0,25 ou 0,5 mg</p>	<p>Formes agressives de SEP-RR</p>	<p>*Orale</p> <p>*0,5 mg une fois par jour</p>	<p>*Femme enceinte : CI, mise en place d'une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à deux mois après arrêt</p> <p>*Allaitement : CI</p>	<p>Fréquents :</p> <ul style="list-style-type: none"> *Céphalées *Diarrhée *Elévation des enzymes hépatiques *Lymphopénie, leucopénie *Toux *Œdème maculaire <p>Graves :</p> <ul style="list-style-type: none"> *LEMP *Carcinome basocellulaire *Infections opportunistes 	<p>CI :</p> <ul style="list-style-type: none"> *Syndrome d'immunodéficience *Infections actives *Cancers en évolution *Insuffisance hépatique sévère *Patient ayant présenté un « problème vasculaire ou cardiaque » dans les six derniers mois 	<p>*Surveillance particulière</p> <p>*Test de grossesse impérativement négatif avant de débuter le traitement</p> <p>*Surveillance ECG et tensionnelle avant et six heures après première administration</p>
<p>Aubagio® Teriflunomide</p> <p>Comprimés : 14 mg</p>	<p>Formes rémittentes de SEP (SEP-RR) chez les adultes</p>	<p>*Orale</p> <p>*14 mg une fois par jour</p>	<p>*Femme enceinte : CI, mise en place d'une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et après</p> <p>*Allaitement : CI</p>	<p>*Augmentation des transaminases</p> <p>*Dermatoses bulleuses (rare)</p> <p>*Alopécie (rare)</p>	<p>CI :</p> <ul style="list-style-type: none"> *Insuffisance hépatique sévère *Insuffisance rénale sévère dialysée *Immunodéficience sévère *Insuffisance médullaire, anémie, leucopénie, neutropénie ou thrombopénie significative *Infection active sévère non résolue *Hypoprotéïnémie sévère 	<p>Surveillance du bilan hépatique</p>

<p>Tecfidera® Diméthyl fumarate</p> <p>Gélules gastro-résistantes : 120 ou 240 mg</p>	<p>SEP-RR</p>	<p>*Orale</p> <p>*Initiation à 120 mg deux fois par jour puis après 7 jours, augmentation à 240 mg deux fois par jour</p>	<p>Femme enceinte : ne doit pas être utilisé sauf cas de nécessité absolue</p> <p>Allaitement : choix à faire au cas par cas après analyse de la balance bénéfice/risque</p>	<p>Fréquents :</p> <ul style="list-style-type: none"> *Lymphopénie *Leucopénie *Sensation de brûlure *Bouffées congestives, de chaleur *Diarrhée, nausées, douleurs abdominales *Augmentation des transaminases *Prurit, rash, érythème *Protéinurie <p>Graves :</p> <ul style="list-style-type: none"> *LEMP *Atteinte hépatique médicamenteuse 		<ul style="list-style-type: none"> *Surveillance particulière *Evaluation de la fonction rénale avant l'instauration, à 3 mois, 6 mois puis tous les 6 à 12 mois *Contrôle des transaminases sériques et de la bilirubine totale *NFS complète incluant une numération des lymphocytes *Surveillance IRM *Sérologie anti-JVC
<p>Lemtrada® Alemtuzumab</p> <p>Solution pour perfusion à diluer : 12 mg dans 1,2 mL soit 10 mg / mL</p>	<p>Formes actives de SEP rémittente (SEP-RR)</p>	<p>*Intraveineuse</p> <p>*12 mg par jour au cours de deux cycles initiaux et jusqu'à deux cycles additionnels si nécessaire</p>	<p>*Femme enceinte : possible si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus</p> <p>*Allaitement : il doit être interrompu pendant chaque cycle et les quatre mois suivants</p>	<p>Très fréquents :</p> <ul style="list-style-type: none"> *Infections *Lymphopénie, leucopénie *Dysthyroïdie *Céphalées *Tachycardie *Bouffées vasomotrices *Nausées *Urticaire, éruption cutanée, prurit *Réactions liées à l'injection 	<p>CI :</p> <ul style="list-style-type: none"> *Infection par le VIH *Infection sévère active non résolue 	<ul style="list-style-type: none"> *Bilan biologique mensuel (thrombopénie) *Bilan thyroïdien trimestriel *Remise d'une carte et d'un guide patient

Tableau 8 : Résumé des différents traitements de fond utilisés dans la SEP

¹ syndrome cliniquement isolé

Les médicaments en gras correspondent à des médicaments d'exception / ceux en italique ne possèdent pas d'AMM dans la SEP

L'hypersensibilité à la molécule ou à l'un des excipients du médicament figure dans les CI de tous les médicaments cités ci-dessus.

	Mécanismes d'action (Vidal)
Betaferon® Extavia® Interférons-bêta-1b	L'Interféron-bêta a montré des activités à la fois antivirales et immunorégulatrices. Le mécanisme exact n'est pas connu dans la SEP. L'Interféron-bêta-1b agit sur les récepteurs de l'interféron- γ en diminuant leur affinité et en augmentant leur internalisation et leur dégradation. Il augmente aussi l'activité suppressive des cellules sanguines mononucléées du sang périphérique.
Rebif® Interféron-bêta-1a	Le mécanisme d'action précis du Rebif® dans la SEP est encore à l'étude.
Avonex® Interféron-bêta-1a	Il exerce ses effets biologiques en se liant à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules humaines, déclenchant une cascade complexe d'évènements intracellulaires qui mène à l'expression d'un grand nombre de produits et de marqueurs génétiques induits par les interférons.

<p>Plegridy®</p>	<p>Le mécanisme exact n'est pas connu dans la SEP.</p> <p>Plegridy® se lie au récepteur de type I de l'interféron à la surface des cellules et induit ainsi une série d'évènements intracellulaires menant à la régulation de l'expression du gène sensible à l'action de l'interféron.</p> <p>Les effets biologiques incluraient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Régulation à la hausse des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10, IL-27). - Régulation à la baisse des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL-12, IFN-γ, TNF-α). - Inhibition de la migration des cellules T activées au travers la barrière hémato-encéphalique.
<p>Copaxone® Glatiramère</p>	<p>Le mécanisme exact n'est pas connu dans la SEP.</p> <p>Est supposé un effet modulateur sur les processus immunologiques considérés aujourd'hui comme responsables de la pathogenèse de la SEP. Les études chez l'animal et les patients atteints de SEP suggèrent que l'administration de l'Acétate de glatiramère induit une activation des lymphocytes T suppresseurs spécifiques en périphérie.</p>
<p>Elsep® Mitoxantrone</p>	<p>Son mode d'action présumé dans la SEP est la myélosuppression.</p> <p>La Mitoxantrone, agent réactif de l'ADN s'intercale dans l'ADN par des liaisons d'hydrogène, provoquant des liaisons transversales et des cassures des brins. Elle interfère également avec l'ARN et est un puissant inhibiteur de la topoisomérase II, enzyme responsable du déroulement et de la réparation de l'ADN endommagé.</p> <p>Elsep® bloque le cycle cellulaire dans la phase G2, ce qui induit une augmentation de l'ARN cellulaire et de la polyploïdie.</p>
<p>Endoxan® Cyclophosphamide</p>	<p>Le Cyclophosphamide agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Ceci entraînant des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN ainsi que la formation de « ponts » alcoyles intrabrins ou interbrins, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Cette action est cycle dépendante, elle respecte les cellules en G0.</p>

<p>Tysabri® Natalizumab</p>	<p>Le Natalizumab est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion. Il se fixe sur la sous-unité $\alpha 4$ des intégrines humaines, fortement exprimées à la surface de tous les leucocytes, à l'exception des neutrophiles.</p> <p>Plus spécifiquement, le NTZ se lie à l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ en bloquant l'interaction de cette molécule avec son récepteur, la molécule VCAM-1 et les ligands ostéopontine, ainsi qu'un variant d'épissage de la fibronectine, le CS-1.</p> <p>Il pourrait agir en supprimant l'activité inflammatoire au site de la maladie et en inhibant le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires.</p> <p>Dans le contexte inflammatoire du SNC associé à la SEP, c'est l'intégration de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ avec les VCAM-1, CS-1 et ostéopontine qui sert de médiateur à l'adhésion et la transmigration des leucocytes dans le parenchyme cérébral, pouvant perpétuer la cascade inflammatoire dans le tissu du SNC.</p>
<p>Gilenya® Fingolimod</p>	<p>Le Fingolimod est un modulateur des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1P). Il est métabolisé par la sphingosine kinase en phosphate de Fingolimod, son métabolite actif, qui se lie à des concentrations nanomolaires faibles aux récepteurs à la S1P de type 1 présents sur les lymphocytes et traverse facilement la BHE pour se lier aux récepteurs à la S1P de type 1 situés sur les cellules neurales dans le SNC. En agissant comme un antagoniste fonctionnel des récepteurs à la S1P sur les lymphocytes, le phosphate de Fingolimod provoque leur séquestration dans les ganglions lymphatiques, entraînant leur redistribution plutôt que leur déplétion.</p>
<p>Aubagio® Teriflunomide</p>	<p>Le mécanisme exact n'est pas connu dans la SEP.</p> <p>Le Teriflunomide est un agent immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires inhibant de manière sélective et réversible la dihydroorotate déshydrogénase (DHO-DH), une enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine. Il diminue ainsi la prolifération des cellules qui ont besoin de cette synthèse pour se multiplier.</p> <p>Dans le SEP, Aubagio® pourrait induire une réduction du nombre de lymphocytes activés.</p>

<p>Tecfidera® Diméthyl fumarate</p>	<p>Le mécanisme exact n'est pas connu dans la SEP.</p> <p>Les études indiquent que les réponses pharmacodynamiques au Tecfidera® semblent être principalement médiées par l'activation de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2.</p> <p>Il a démontré des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices avec une réduction significative de l'activation des cellules immunitaires et la libération ultérieure de cytokines pro-inflammatoires en réponse aux stimuli inflammatoires.</p> <p>Dans les études de phase 3 menées chez des patients SEP, le nombre moyen de lymphocytes a été diminué en moyenne de 30% par rapport au nombre initial au cours de la première année puis est resté stable.</p>
<p>Lemtrada® Alemtuzumab</p>	<p>Le mécanisme exact n'est pas connu dans la SEP.</p> <p>Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé produit par ADN recombinant ciblant la glycoprotéine CD52, présent en grandes quantités à la surface des lymphocytes T (CD3⁺) et B (CD19⁺) et en moindre quantité sur les cellules NK, les monocytes et les macrophages. CD52 est peu ou pas présent sur les neutrophiles, les plasmocytes et les cellules souches de la moelle osseuse. Après sa liaison à la surface des lymphocytes T et B, Alemtuzumab provoque leur lyse par l'intermédiaire d'une fixation du complément et une cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps-dépendante.</p> <p>Dans la SEP, il a été suggéré des effets immunomodulateurs avec une déplétion initiale suivie d'une repopulation lymphocytaire avec augmentation des lymphocytes T régulateurs et des lymphocytes T et B mémoires.</p>

Tableau 9 : Récapitulatif des mécanismes d'action des traitements de fond utilisés dans la SEP

g. Stratégies thérapeutiques

Les possibilités thérapeutiques sont nombreuses dans la forme rémittente-récurrente mais pour autant il n'y a pas de consensus établi. Les décisions et la marche à suivre concernant une prise en charge de SEP doivent être partagées avec le patient qui peut bénéficier de séances d'éducation thérapeutique dans bon nombre de pays. Les objectifs ainsi que les contraintes liées au suivi doivent lui être précisés.

On parle volontiers de thérapeutiques de première, deuxième, troisième ligne... car pour une majorité de patients, on priorise ce que l'on appelle la stratégie de l'escalade (Moreau et al. 2017). Il n'existe cependant pas de classement type appliqué de manière systématique et il diffère souvent d'un pays à l'autre.

Un consensus existe malgré tout en faveur d'un traitement précoce (Moreau et al. 2017) dans le but de limiter la progression du handicap dans les formes de SEP-RR. Classiquement les Interférons-bêta, l'Acétate de glatiramère (Copaxone®), le Teriflunomide (Aubagio®) et souvent le Diméthyl fumarate (Tecfidera®) sont considérés comme première ligne de traitement (Moreau et al. 2017). Aucun argument absolu favorisant une famille thérapeutique plutôt qu'une autre n'étant mis en avant, le choix est dépendant de plusieurs critères. Parmi ces critères (Moreau et al. 2017), qui sont principalement centrés sur le patient, on peut trouver : la voie d'administration, la crainte des effets indésirables, le désir d'une grossesse à court et moyen terme. L'évolution clinique et l'IRM prennent une place très importante dans le suivi de la maladie, ainsi que la tolérance au traitement pour juger s'il est nécessaire de *switcher* de thérapeutique de fond. « Il est admis que l'apparition de nouvelles lésions en T2 isolées, ou associées à des lésions rehaussées par le gadolinium, est un facteur prédictif d'échec thérapeutique avec risque d'aggravation de l'invalidité augmenté 2 ou 3 ans plus tard. » (Moreau et al. 2017) Les thérapeutiques de deuxième ligne, sont représentées par le Natalizumab (Tysabri®) et le Fingolimod (Gilenya®) (Moreau et al. 2017). Quant aux représentants de la troisième ligne, il s'agit de la Mitoxantrone (Elsep®) et de l'Alemtuzumab (Lemtrada®) (Moreau et al. 2017). Lorsque que la SEP est sévère, il est conseillé par bon nombre d'experts de commencer d'emblée par une thérapeutique de deuxième ligne. L'aggravation de l'invalidité sous traitement de deuxième ou troisième ligne est souvent liée au passage de la forme récurrente-rémittente à celle secondairement progressive.

L'arsenal thérapeutique s'enrichit de plus en plus dans la prise en charge de la SEP-RR, pour autant il reste limité concernant le traitement des formes progressives. Concernant cette forme, il est souvent nécessaire de recentrer la prise en charge sur des thérapeutiques symptomatiques et une approche multidisciplinaire. « Les résultats positifs récents de l'Ocrelizumab dans les formes progressives primaires et du Siponimod dans les formes secondairement progressive » (Moreau et al. 2017) donnent l'espoir d'une évolution en

termes de prise en charge mais ils semblent plus efficaces lorsqu'une activité inflammatoire est associée à la progression.

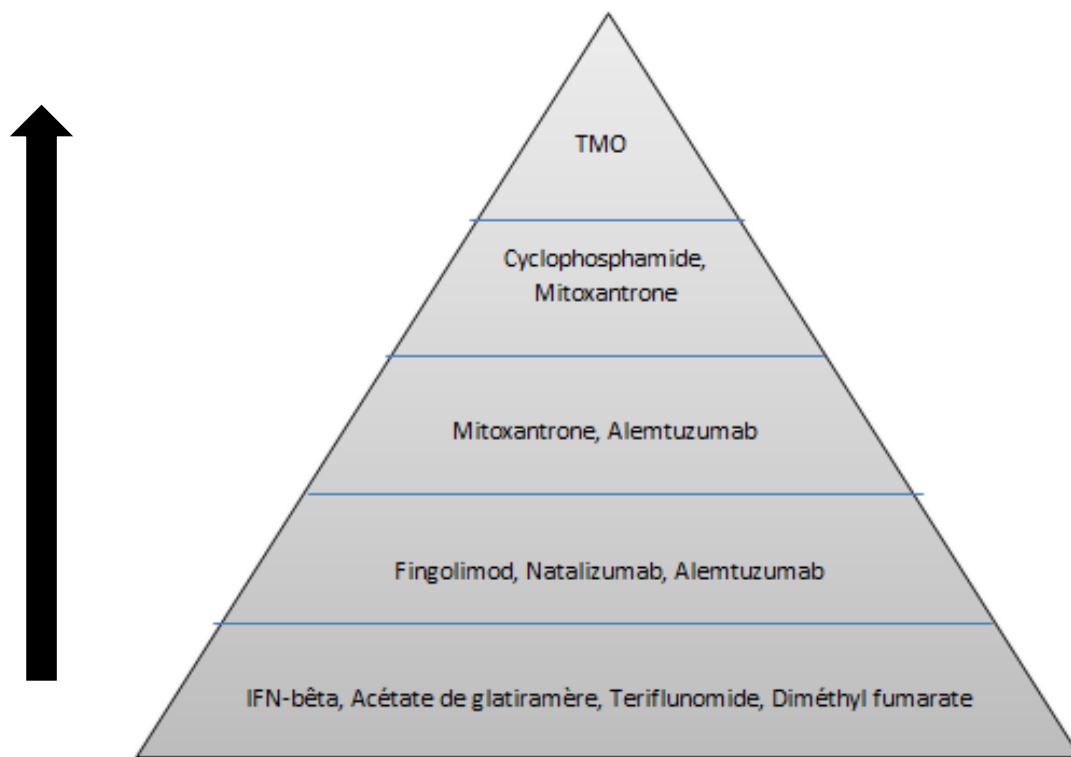


Figure 7 : Proposition d'algorithme, stratégie de l'escalade thérapeutique dans la SEP-RR (Moreau et al. 2017)

TMO : transplantation de moelle osseuse

Les Interférons-bêta-1a et bêta-1b, ainsi que l'Acétate de glatiramère (Copaxone®) ont une AMM en première intention chez des patients ambulatoires ayant fait deux poussées en 2 ou 3 ans (Vidal). Tous ces médicaments (sauf le Peg-intéféron) sont également indiqués après un premier événement démyélinisant considéré à haut risque de développement d'une SEP (Vidal). Le Diméthyl fumarate (Tecfidera®) et le Teriflunomide (Aubagio®) sont des alternatives dans la SEP-RR (Vidal). Le choix est guidé par les modalités d'administration (IM, SC ou *per os*), les contre-indications ou les effets indésirables. Un changement de molécule est envisageable en cas d'intolérance, de non-diminution ou d'augmentation de la fréquence des poussées. Un traitement est poursuivi tant qu'il permet un contrôle clinique et radiologique de la maladie et qu'il est bien toléré.

Un traitement immunosuppresseur est utilisé en cas d'échec aux Interférons ou à l'Acétate de glatiramère (Copaxone®), ou en première intention dans les formes agressives

d'emblée (Vidal). Mitoxantrone (Elsep®) et Natalizumab (Tysabri®) sont réservés à l'usage hospitalier et ne peuvent être prescrits que par un neurologue en raison des risques liés à leur usage (toxicités hématologique et cardiaque pour la Mitoxantrone, risques infectieux et allergique pour le Natalizumab) (Vidal). Le Fingolimod (Gilenya®) est également disponible, sur prescription par un neurologue et le Cyclophosphamide (Endoxan®) est parfois utilisé hors AMM (Vidal).

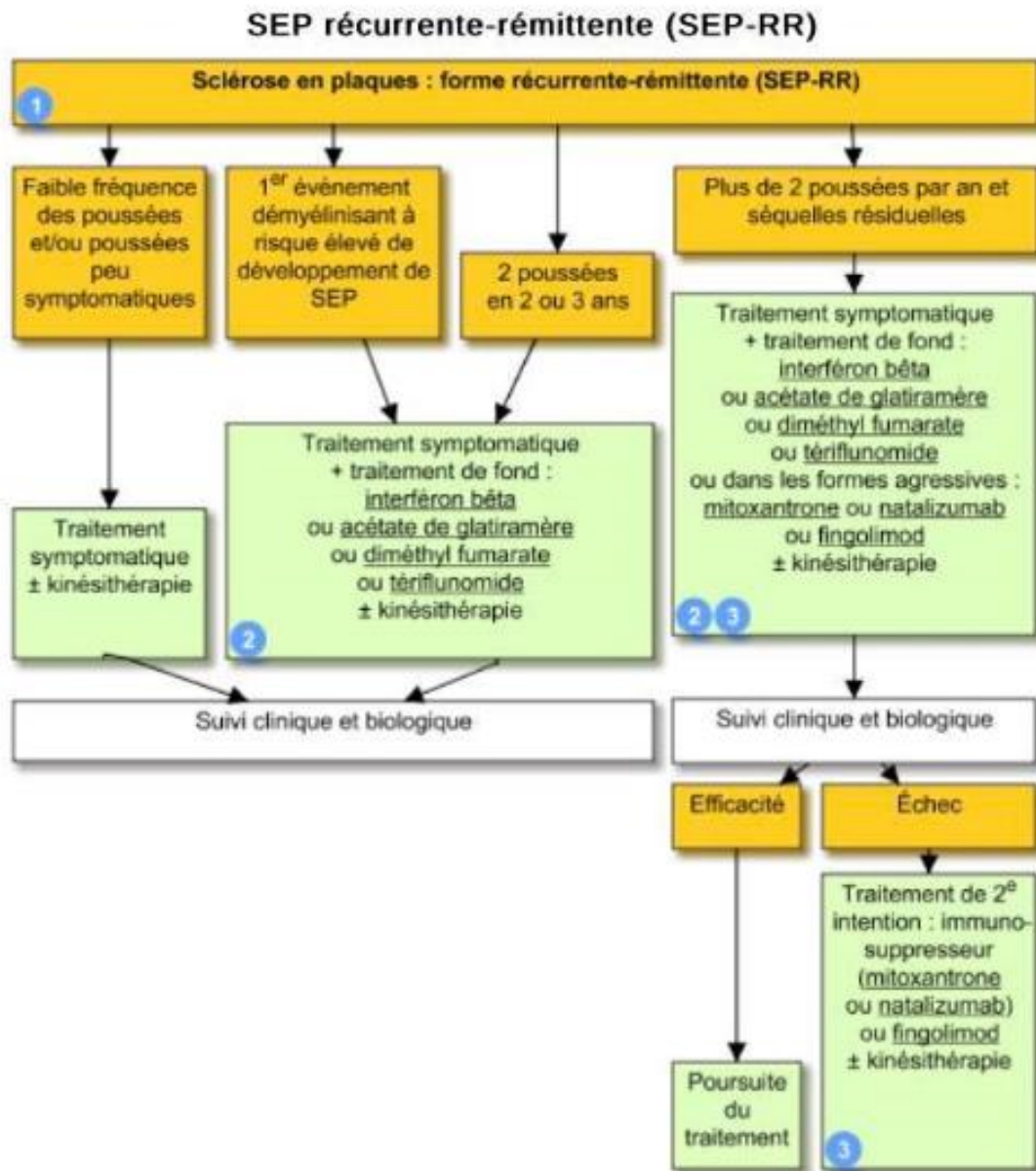


Figure 8 : Arbre décisionnel dans le choix d'une prise en charge de la SEP-RR (Vidal)

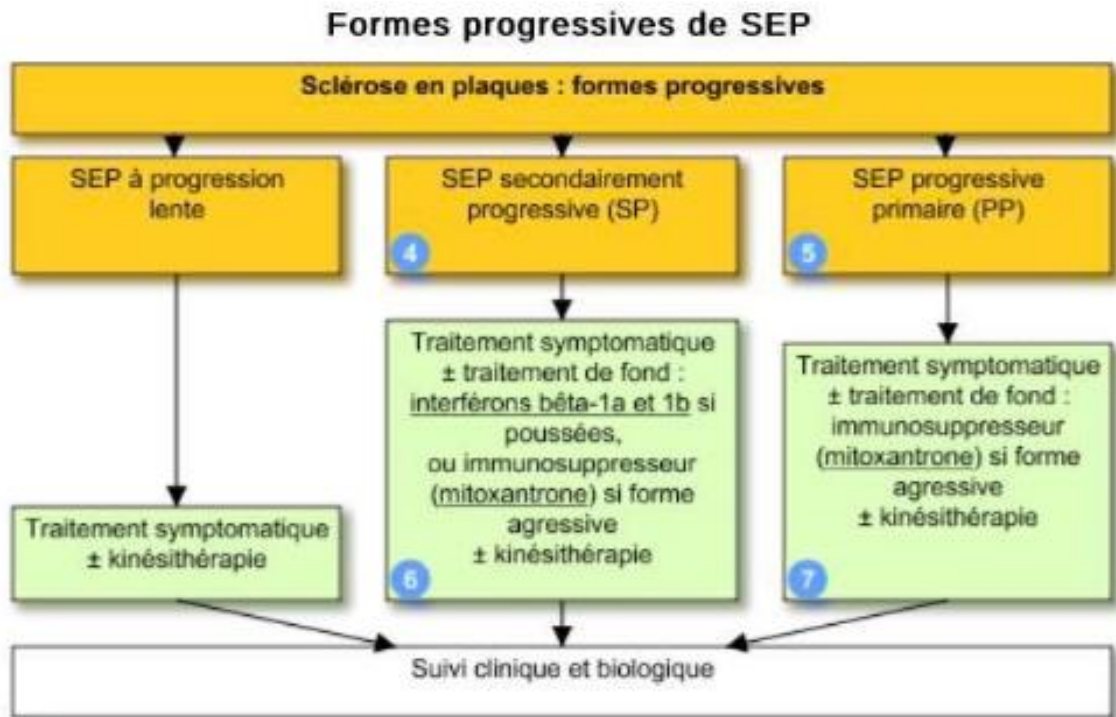


Figure 9 : Arbre décisionnel dans le choix d'une prise en charge de la SEP progressive (Vidal)

- 1 : poussée de SEP
- 2 : bilan pré-thérapeutique
- 3 : corticothérapie IV
- 4 : évaluation du traitement
- 5 : suivi neurologique
- 6 : kinésithérapie
- 7 : traitement symptomatique

	Place dans la thérapeutique de SEP (HAS 2015)
Interférons-bêta IFN-bêta-1b	Traitement de 1 ^{ère} intention pour : *Les patients atteints de SEP-RR avec au moins deux poussées au cours des 2 dernières années ou ayant présenté un seul évènement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes en intraveineux, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie *Les patients atteints d'une forme SEP-SP avec poussées surajoutées.
Copaxone® (Acétate de glatiramère)	Traitement de 1 ^{ère} intention : *Avec les mêmes indications que celles des Interférons-bêta pour les patients atteints de SEP-RR.
Elsep® (Mitoxantrone)	Traitement pour les patients atteints de formes agressives de SEP-RR ou de SEP-SP.
Tysabri® (Natalizumab)	Indiqué en monothérapie dans des formes très actives de SEP-RR pour des patients âgés de plus de 18 ans et présentant : *Une forme très active malgré un traitement par Interféron-bêta. *Ou une forme sévère d'évolution rapide.
Gilenya® (Fingolimod)	Indiqué en monothérapie <i>per os</i> dans des formes très actives de SEP-RR pour des patients présentant : *Une forme très active malgré un traitement par Interféron-bêta. *Ou une forme sévère d'évolution rapide.

Aubagio® (Teriflunomide)	Indiqué en traitement de 1 ^{ère} intention par voie orale : *Pour des patients adultes atteints de SEP-RR.
Tecfidera® (Diméthyl fumarate)	Indiqué par voie orale en alternative aux traitements de fond de 1 ^{ère} intention : *Pour des patients adultes de SEP-RR.

Tableau 10 : Place thérapeutique des différents traitements de fond par rapport à l'indication

2 – Traitement des symptômes

A/ La fatigue

C'est un symptôme très fréquent indépendant de la forme clinique entraînant un retentissement important sur les activités de la vie quotidienne tant sur le plan personnel que familial, social et professionnel. Cette fatigue ressentie diffère de la fatigue liée à la dépression ou à la prise de médicaments neurotropes. Elle toucherait entre 75 et 90% (Brochet et al. 2017) des patients atteints de SEP selon les études, étant considérée comme très importante chez 3/4 d'entre eux (Moreau et al. 2017). Elle est définie comme « la perte subjective, physique et/ou mentale d'énergie, perçue par le patient dans la réalisation de ses activités de vie quotidienne. » (Moreau et al. 2017) Il est difficile de définir son mécanisme physiopathogénique de par sa caractéristique multidimensionnelle, des difficultés d'évaluation et des possibles intrications avec d'autres symptômes.

Plusieurs échelles peuvent rapporter l'évaluation objective du niveau de fatigue et son impact au quotidien. On peut mettre en avant la FSS (*Fatigue Severity Scale*) en 9 questions et la MFIS (*Modified Fatigue impact Scale*) en 21 questions qui apporte un descriptif plus précis. En parallèle de ces échelles spécifiques, on trouve le score EDSS qui permet de renseigner cette sensation dans un de ses scores fonctionnels, mais la fatigue n'impactera pas le calcul du score final (Moreau et al. 2017).

Plusieurs thérapeutiques pharmacologiques ont été proposées, mais aucune molécule n'a actuellement obtenu d'AMM dans l'indication de la fatigue due à la SEP (Brochet et al. 2017). L'Amantadine ou Mantadix® reste le traitement le plus couramment employé à la posologie de 200 mg par jour (Moreau et al. 2017) en deux prises (matin et midi). Il s'agit d'une molécule utilisée classiquement comme agent antiviral et dans la maladie de Parkinson. Son effet sur la fatigue pourrait être lié à ses propriétés dopaminergiques. Concernant les effets indésirables, ils sont peu fréquents et modérés avec notamment des nausées, vertiges, hallucinations ainsi qu'une hyperactivité, anxiété, insomnie et un possible œdème des membres inférieurs (Brochet et al. 2017), réversibles à l'arrêt du traitement.

Les thérapeutiques non pharmacologiques doivent être privilégiées mais cela nécessite l'adhésion complète et la motivation du patient en question. La fatigue chronique ne contre-indique pas la prise en charge kinésithérapique ni l'effort physique et peut être améliorée par le fractionnement des efforts et l'adaptation du rythme de vie (notamment l'activité professionnelle) dans la mesure du possible. L'exercice physique et le réentraînement à l'effort apportent un bénéfice faible mais significatif (Brochet et al. 2017) sur la fatigue à court terme. Il n'existe néanmoins pas de programme standardisé, le plus

souvent il est question d'endurance seule ou associée à des séances de renforcement musculaire.

B/ Les douleurs

La douleur est très souvent rapportée en début de SEP avec une majorité de plaintes neuropathiques et de migraines (Moreau et al. 2017). C'est un des symptômes impactant le plus la qualité de vie mais malgré cela elle reste non abordée dans les différentes échelles utilisées usuellement pour l'évaluation du handicap, notamment dans le score EDSS. Différents types de douleur ont été décrits (Moreau et al. 2017) :

- La douleur neuropathique centrale est continue (surtout aux extrémités) ou paroxystique.
- La douleur en rapport avec une névrite optique.
- La douleur musculo-squelettique comprenant spasticité, spasmes douloureux et douleurs liées aux troubles de la posture secondaire au déficit moteur.
« La spasticité est très fréquente (environ 85% des patients) et est parfois très douloureuse et invalidante, limitant les patients non seulement à la marche mais également dans les activités » (Moreau et al. 2017) de la vie de tous les jours. Il s'agit d'un symptôme non spécifique mais représentant un risque majeur d'aggravation du handicap sur le long terme (Brochet et al. 2017). Elle peut se manifester par une contraction musculaire permanente (dystonie spastique), des spasmes ou les deux. Sa survenue requière une évaluation très précise dans le but de juger de l'intérêt et du risque de l'introduction d'un traitement, la finalité étant de réduire la gêne occasionnée au cas par cas et non de la traiter en tant que « symptôme » pur. On évalue : la présence de symptômes gênants, les difficultés dans les fonctions passives et actives (Brochet et al. 2017) et on prend en compte les autres symptômes ressentis par le patient (fatigue, fatigabilité, ataxie...). L'évaluation du retentissement de la spasticité dans la vie quotidienne peut être évaluée par l'échelle spécifique MusiQoI (Brochet et al. 2017).
- Les céphalées concernent quant à elles la moitié des patients SEP et 40% (Moreau et al. 2017) présenteraient des migraines. La migraine serait plus fréquente en phase inflammatoire. Il a été découvert que migraine et SEP possédaient des facteurs de risque communs expliquant leur association épidémiologique (Moreau et al. 2017).
- Les douleurs induites par les traitements, pour exemples (Moreau et al. 2017) :
Un syndrome pseudo-grippal et/ou une majoration des risques de céphalées après une injection d'Interféron-béta.
Une douleur au site d'injection pour l'Acétate de glatiramère (Copaxone®).
Des douleurs dorsales lors de l'introduction du Fingolimod (Gilenya®).

Concernant la prise en charge de la douleur au cours de la SEP, la première étape repose sur l'évaluation des caractéristiques douloureuses, à l'aide d'un bon nombre de questionnaires. Ensuite, il est discuté de la nécessité ou non d'avoir recours à certaines molécules, selon les recommandations européennes (Moreau et al. 2017). Actuellement on utilise des antidépresseurs (tricycliques et inhibiteurs de recapture de la sérotonine et noradrénaline tels que Duloxétine et Venlafaxine), antiépileptiques (Prégabaline et Gabapentine) voire opioïdes (Tramadol et opioïdes forts) ou combinaison de traitements (tricyclique-Gabapentine ou opioïdes-Gabapentine) entres autres. La névrite optique semble être soulagée par un bolus de Méthylprednisolone de par son action anti-inflammatoire. Concernant les douleurs liées à la spasticité, on fera appel à des agents antispastiques (Baclofène, Benzodiazépines, Tizanidine, Dantrolène) mais leur efficacité reste limitée et ils sont souvent mal tolérés. Parmi les douleurs céphalées, il sera important de diagnostiquer les migraines requérant des traitements spécifiques au moyen de traitements de crise et s'il le faut associés à un traitement de fond.

C/ L'ataxie et les troubles cérébelleux cinétiques

L'ataxie est définie par un trouble de la coordination des mouvements. « On retrouvera des notions de vertiges, de sensation d'instabilité, d'éventuelles chutes et une modification de l'autonomie. Il n'existe pas d'échelle de l'équilibre spécifique dans la SEP. Le risque de chute est un élément important à dépister, à la marche ou lors des transferts. » (Moreau et al. 2017). Aucune molécule spécifique n'existe afin d'améliorer l'ataxie des patients. La prescription de molécules comme Propranolol, Clonazépam, Carbamazépine ou encore Amantadine entres autres se fait de manière hors AMM (Brochet et al. 2017) et relève du cas par cas tenant compte de la balance bénéfice/risque. Une prise en charge par un kinésithérapeute sera nécessaire et devra se faire le plus précocement possible afin de limiter la progression de la gêne quotidienne pouvant être engendrée par ce type de trouble. Elle est basée essentiellement sur des techniques de réadaptation.

L'atteinte cérébelleuse va rapidement impacter sur la gêne au quotidien de par le manque de précision mais aussi les tremblements qui y sont associés. En ce qui concerne la prise en charge, on utilise encore des poignets lestés (Moreau et al. 2017) (généralement autour de 500 g ou parfois plus). Concernant celle médicamenteuse, les études effectuées ne sont pas assez fiables à ce jour pour en ressortir une molécule en particulier, de plus, on se méfie des possibles effets secondaires pouvant apparaitre au cours des possibles traitements.

D/ Les troubles de la marche

Ils ont une composante multifactorielle et variable d'un patient à l'autre dans la SEP, ainsi selon les habitudes et les capacités durant la vie « antérieure » à la maladie, ce trouble est jugé plus ou moins handicapant dans le quotidien. « La difficulté à la marche peut relever d'une fatigabilité motrice, d'un déficit moteur, d'une spasticité mais également de troubles de l'équilibre d'ordre proprioceptif ou cérébelleux. » (Moreau et al. 2017) L'évaluation est faite le plus couramment au travers de la cotation du score EDSS mais qui reste critiquable car ayant un caractère non linéaire. Il existe d'autres échelles permettant d'évaluer les troubles de la marche de manière plus ciblée comme le *time 25-foot walk* (T25FWT) évaluant la vitesse de marche ou encore le MSWS-12 (Moreau et al. 2017) qui est un autoquestionnaire permettant de juger de l'impact de la gêne à la marche perçue par le patient sur une période donnée.

Les troubles de la marche nécessitent une rééducation qui doit être mise en place précocement et qui dans l'idéal doit être réévaluée régulièrement. Il s'agit d'une prise en charge sur le long terme afin de porter les effets bénéfiques au maximum. La prise en charge médicamenteuse de la spasticité peut améliorer la marche. Mais une autre molécule permettrait d'améliorer les capacités ambulatoires des patients, il s'agit de la 4-aminopyridine (Moreau et al. 2017). Selon différentes études menées sur la forme à libération prolongée de cette molécule : la Dalfampridine, elle apporterait une amélioration au niveau de « la vitesse de marche, la force des membres inférieurs, l'équilibre, la fonction des membres supérieurs, la vision mais aussi la fatigue et la cognition. » (Moreau et al. 2017) Le principal risque en cas de surdosage est la crise comitiale (Moreau et al. 2017) mise en évidence entre autres par un manque de sommeil et une majoration des douleurs neuropathiques, pouvant compromettre son utilisation sur le long cours. Une réévaluation régulière ainsi qu'un contrôle de la fonction rénale (Moreau et al. 2017) reste fortement conseillés.

E/ Les troubles vésico-sphinctériens

a. Traitement de l'hyperactivité vésicale

L'hyperactivité vésicale est définie par des envies soudaines, urgentes et irrépressibles d'uriner. Sont utilisés en première ligne chez les patients en mictions spontanées, des traitements anticholinergiques, la neurostimulation tibiale postérieure ou NTP ainsi que la rééducation périnéale (Brochet et al. 2017).

Les anticholinergiques s'administrent majoritairement par voie orale en une à trois prises par jour en fonction de la demi-vie de la molécule utilisée (Brochet et al. 2017).

L'efficacité clinique et l'amélioration de la qualité de vie sont largement établies à court et moyen termes. On prendra garde avec ce genre de médicaments aux effets atropiniques (sécheresse buccale et oculaire, constipation etc...) qui semblent moins fréquents pour les deuxième (Detrusitol®, Chlorure de trospium) et troisième (Solifénacine, Toviaz®) générations comparativement à la première (Oxybutynine) (Brochet et al. 2017). Leur initiation implique de s'assurer au préalable puis au cours du traitement de la bonne vidange vésicale. En effet, les anticholinergiques déprimant la contractilité du détrusor (muscle tapissant la vessie et permettant sa vidange), exposent au risque de rétention urinaire.

La desmopressine (analogue synthétique de l'hormone antidiurétique), en administration par voie orale avant le coucher, s'est montrée bénéfique (Brochet et al. 2017) sur la pollakiurie diurne et nocturne ainsi que sur la polyurie et l'incontinence urinaire nocturne des patients SEP.

Chez les patients en sondages intermittents, l'option thérapeutique de choix est actuellement la toxine botulique A intra-détrusorienne ou Botox® (Brochet et al. 2017) qui a fait largement ses preuves. « Il s'agit aujourd'hui du traitement non chirurgical le plus efficace de l'hyperactivité neurogène du détrusor des patients en cathétérisme intermittent. » (Brochet et al. 2017) Il bénéficie également en France d'une AMM « pour les injections intra-détrusorienne à faible dose en traitement de seconde ligne de l'incontinence par hyperactivité vésicale chez des patients en miction spontanée. » (Brochet et al. 2017)

b. Traitement de la dysurie

La dysurie correspond à une difficulté à l'évacuation de l'urine. Les alpha-bloquants ont une efficacité clinique sur la dysurie modérée dans la SEP (Brochet et al. 2017), mais avec un échappement thérapeutique sur le long terme.

« La neurostimulation tibiale postérieure ou NTP consiste en la stimulation transitoire répétée à la cheville du nerf tibial postérieur, composé de fibres nerveuses issues des segments L4-S3 impliquées dans l'innervation périnéale et vésicale. » « Elle peut s'avérer bénéfique sur la dysurie modérée mais ne permet pas de recouvrer une miction complète chez les patients ayant un important résidu post-mictionnel. » (Brochet et al. 2017)

En utilisation hors-AMM, les injections sphinctériennes de toxine botulique A se sont révélées efficaces dans la dysurie chez les patients SEP (Brochet et al. 2017).

c. Traitement de la rétention urinaire chronique

La rétention urinaire chronique est l'impossibilité de vider complètement la vessie. Dans ce cas-là, le drainage vésical instrumental peut devenir une condition nécessaire au

maintien d'un équilibre de confort et de sécurité uronéphrologique. L'auto-sondage intermittent propre (ASI) est reconnu comme la méthode à privilégier (Brochet et al. 2017) chez le patient neurologique avec un nombre de sondage à adapter à la diurèse du patient. Il permet de préserver les patients des infections urinaires. Selon les recommandations, seraient nécessaires 4 à 6 ASI avec un maintien d'une diurèse minimale de 1,5 L par jour (Brochet et al. 2017). A des stades d'évolution de SEP chez des patients dépendants ne pouvant réaliser des ASI, la pose d'un cathéter sus-pubien changé périodiquement sera préférée à la réalisation d'hétérosondages ou à la pose d'une sonde vésicale davantage pourvoyeurs de complications infectieuses et de retentissement sur le haut appareil.

d. Traitement de l'infection urinaire au cours de la sclérose en plaques

Le dépistage ne se fait qu'en présence d'une symptomatologie équivoque (fuites urinaires, douleurs pubiennes, fièvre...) ou en vue de l'initiation d'une mesure pharmacologique ou instrumentale susceptible d'en augmenter le risque de survenue. Une antibioprophylaxie systématique n'étant pas recommandée (Brochet et al. 2017), on se base alors sur des mesures préventives (Brochet et al. 2017) qui reposent principalement sur le maintien d'une diurèse suffisante de 1,5 à 2 L par jour ainsi que sur le drainage régulier des urines. Dans l'éventualité où un traitement devrait être conduit dans le cadre d'une infection urinaire non compliquée, c'est une mono-antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme (Brochet et al. 2017) qui sera choisie.

F/ Les troubles sexuels

Il s'agit d'un genre de troubles dont la fréquence ainsi que l'impact sur le quotidien sont grandement sous-estimés. Ceci peut s'expliquer par leur difficulté à être abordés tant par les soignants que par les patients eux-mêmes. Il doit s'agir d'une prise en charge globale, prenant en compte les différents composants (Brochet et al. 2017) pouvant être à l'origine de ce trouble :

- Les troubles sexuels primaires liés à la pathologie neurologique.
- Les troubles sexuels secondaires liés à l'atteinte physique.
- Les troubles sexuels tertiaires liés aux troubles psychosociaux.

L'intérêt d'une sexothérapie chez les patients atteints de SEP a montré un intérêt certain (Brochet et al. 2017). De plus certains traitements médicamenteux peuvent également être proposés, pour exemple on peut citer :

- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 contre la dysérection qui ont été sujet d'étude avec des retours positifs sur la sexualité et la qualité de vie.
- Les injections intra-caverneuses de prostaglandines qui sont quant à elles peu documentées et nécessitent dextérité et éducation du patient ou du partenaire.

	Indication(s) dans les troubles liés à la SEP
Morphiniques Opiacés	Douleurs intenses résistantes aux antalgiques de niveau plus faible
Tiapride (Tiapridal®) Neuroleptique benzamide	Algies rebelles
Antiépileptiques : Gabapentine (Neurontin®), Prégabaline (Lyrica®), Carbamazépine (Tegretol®)	- Douleurs neuropathiques - Première intention dans le traitement de la névralgie du trijumeau
Antidépresseurs : Amitriptyline (Laroxyl®), Clomipramine (Anafranil®), Imipramine (Tofranil®)	- Douleurs neuropathiques - Troubles dépressifs
Anxiolytiques	Troubles anxieux
Propranolol (Avlocardyl®)	Seul le dosage à 40 mg dispose d'une AMM dans les tremblements en particulier essentiels (et algies de la face)
Fampridine (Fampyra®)	Amélioration de la capacité de marche des patients (EDSS 4 à 7)
Baclofène (Lioresal®)	- <i>Per os</i> : première intention dans la spasticité diffuse - Intrathécal (pompe SC) : spasticité permanente et rebelle quand la rééducation et le nursing sont rendus difficiles
Toxine botulique (Botox®)	- Voie IM : AMM notamment dans l'hémispasme facial et traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs et inférieurs - Intra-détrusorienne : hyperactivité détrusorienne non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients utilisant l'auto-sondage

Anticholinergiques	Première intention dans l'hyperactivité vésicale avec absence de résidu post-mictionnel évalué par échographie
Flavoxate (Urispas®)	Sans effet anticholinergique, pour l'impériosité urinaire chez la femme en cas de vessie instable
Alpha-bloquants : Alfuzosine (Xatral®), Doxazosine (Zoxan®), Tamsulosine (Josir®, Mecir®), Térazosine (Hytrine®), Prazosine (Alpress®, Minipress®)	Première intention dans la dyssynergie vésico-sphinctérienne avec présence d'un résidu post-mictionnel
Laxatifs	Constipation
Prostaglandines	Voie intra-caverneuse ou urétrale pour la dysfonction érectile d'origine organique
Antibiotiques, antimycosiques, antiviraux, antiseptiques	Prévention et traitement des infections notamment urinaire et cutanées
Vaccin antigrippal, antipneumococcique	Fragilité immunitaire des patients sous traitement immunosuppresseur
Topiques cicatrisants, pansements médicamenteux	Prévention et traitement des escarres pour les patients alités
Solution pour nutrition parentérale	Lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée

Tableau 11 : Exemples de traitements et leurs indications dans la prise en charge des troubles des patients SEP

Symptômes	Classe médicamenteuse	Exemples de molécules	Techniques et dispositifs
Faiblesse			Physiothérapie
Névralgie du trijumeau	<ul style="list-style-type: none"> - Antiépileptiques - Antidépresseurs tricycliques - Antispastiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Amitriptyline (Laroxyl®) - Baclofène (Lioresal®) - Carbamazépine (Tégréto®) - Gabapentine (Neurontin®) - Lamotrigine (Lamictal®) - Oxcarbazépine (Trileptal®) 	Chirurgie
Signe de Lhermitte	Antiépileptiques	<ul style="list-style-type: none"> - Carbamazépine (Tégréto®) - Oxcarbazépine (Trileptal®) - Gabapentine (Neurontin®) - Lamotrigine (Lamictal®) 	
Spasmes toniques	Antiépileptiques	<ul style="list-style-type: none"> - Carbamazépine (Tégréto®) - Oxcarbazépine (Trileptal®) 	
Lombalgies	<ul style="list-style-type: none"> - Antalgiques de niveau 1 - Myorelaxants 		Physiothérapie
Tremblement	<ul style="list-style-type: none"> - Benzodiazépines - Antiépileptiques - Bêtabloquants 	<ul style="list-style-type: none"> - Clonazépan (Rivotril®) - Primidone (Mysoline®) - Propranolol (Avlocardyl®) 	Stimulation thalamique
Spasticité	<ul style="list-style-type: none"> - Myorelaxants à action centrale - Benzodiazépines 	<ul style="list-style-type: none"> - Baclofène (Lioresal®) - Dantrolène (Dantrium®) - Baclofène intrathécal 	<ul style="list-style-type: none"> - Bloc nerveux - Toxine botulique - Neurotomie - Radicotomie

Troubles sphinctériens	- Alpha-sympatholytiques - Anticholinergiques - Hormone antidiurétique	- Propanthéline - Oxybutynine (Ditropan®) - Alfuzosine (Xatral®) - Tamsulosine (Josir®, Mecir®) - Desmopressine (Minirin®)	- Sondages évacuateurs intermittents - Injections de toxine dans le sphincter strié - Injections de toxine botulique dans le détrusor
Impuissance	- Prostaglandines - Inhibiteurs de la phosphodiesterase	- Alprostadil (Edex®, Caverject®) (intracaverneux) - Sildénafil (Viagra®) - Tadalafil (Cialis®) - Vardenafil (Levitra®)	Dispositifs spécifiques
Constipation Incontinence	Fluidifiants du bol alimentaire	- Eductyl® - Paraffine liquide	Obturateur anal
Dépression	Antidépresseurs		
Sensibilité à la chaleur	Antipyrétiques		- Refroidissement - Traitement de la fièvre
Fatigue		Amantadine (Mantadix)	Activité physique adaptée

Tableau 12 : Exemples de différents médicaments et de différentes méthodes utilisés suivants les symptômes (Créange 2012)

Partie III : Historique d'Ocrevus® et sa place actuelle dans la thérapeutique de la sclérose en plaque

Ocrevus® (Ocrelizumab) est une thérapeutique proposée et développée par le laboratoire Roche. D'abord autorisé aux Etats-Unis puis au Canada et en Suisse notamment, l'HAS, après expertise et plusieurs avis successifs en sa faveur, a à son tour approuvé ce médicament en France. Ocrelizumab a démontré son impact sur deux formes de manifestations de SEP à savoir récurrente (SEP-R = SEP-RR et SEP-SP) et progressive (SEP-P), ce qui représente une innovation importante spécifiquement concernant la SEP-PP pour laquelle aucun traitement homologué n'existait jusqu'alors. Suivant la forme de SEP développée, le besoin médical diffère mais reste encore insuffisamment couvert :

- Relativement à la prise en charge des patients SEP-R, plusieurs traitements de fonds ayant prouvé leur efficacité et leur intérêt existent. Cependant, la SEP-R active demeurant une maladie invalidante, il persiste, par conséquent, un besoin médical (HAS 2018c) pour de nouveaux traitements bien tolérés et démontrant une réduction du handicap à court, moyen et long termes.
- Quant à la prise en charge des patients SEP-P et en particulier primaire progressive, la stratégie thérapeutique repose principalement sur des soins de supports et des médicaments utilisés de manière hors-AMM dont l'efficacité n'a pas été formellement démontrée. Il existe par conséquent un besoin médical non couvert (HAS 2018b) pour de nouveaux traitements bien tolérés et démontrant leur efficacité sur la prévention du handicap à long terme.

Classification ATC	2017 L L04 L04A L04AA L04AA36	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Immunosuppresseurs Immunosuppresseurs Immunosuppresseurs sélectifs Ocrelizumab
--------------------	--	--

1 – Ocrevus®, résumé des caractéristiques

A / Description

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à la date du 8 janvier 2018 est le laboratoire Roche ou juridiquement F. Hoffmann - La Roche, en France. Roche est une entreprise pharmaceutique suisse dont le siège est situé à Bâle. Numéro un mondial dans le

développement de médicaments contre le cancer ainsi qu'en virologie, la société est présente dans près de 150 pays dans le monde.

Le médicament Ocrevus® 300 mg, dont la molécule active porte le nom d'Ocrelizumab, se présente sous forme d'une solution à diluer pour perfusion, contenue dans un flacon en verre de 10 mL, à une concentration de 30 mg / mL. La concentration finale du produit après dilution étant d'environ 1,2 mg / mL. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-CD20, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant. Dans la liste des excipients présentés, on retrouve : l'acétate de sodium trihydraté, l'acide acétique glacial, le tréhalose dihydraté, le polysorbate 20 et l'eau pour préparation injectable (Roche 2018b).

Faisant parti de la catégorie des médicaments biologiques, Ocrevus® est soumis à une traçabilité stricte (Vidal 2019) : le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés afin d'assurer son suivi et sa sécurité d'emploi.

B / Conditions de prescription, de délivrance et de conservation

Ocrevus® est enregistré sur la liste I des médicaments et sa prescription est réservée aux spécialistes en neurologie (Roche 2018b). Son instauration ainsi que sa surveillance requièrent l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques. Son administration doit être réalisée à l'hôpital du fait de la mention restrictive « réservé à l'usage hospitalier » (Roche 2018b) expliquée par le besoin d'un accès au matériel nécessaire à la prise en charge des effets indésirables sévères tels que les réactions associées à la perfusion (RAP) graves. Il n'est donc non pas disponible en pharmacie de ville. De plus, ce médicament de par son mécanisme d'action, son administration et son AMM « récente » en France, nécessite une surveillance particulière.

Avant ouverture, le flacon devra être conservé au réfrigérateur à une température n'allant pas en dessous de 2°C et n'excédant pas 8°C, dans son emballage, pour une durée pouvant atteindre 18 mois (Vidal 2019). Une fois la solution pour perfusion reconstituée, sa stabilité physique et chimique sera assurée pendant 24 heures toujours à une température comprise entre 2°C et 8°C puis 8 heures à température ambiante (Vidal 2019). Mais dans l'idéal, pour que la stabilité microbiologique soit optimale, la solution préparée devrait être utilisée immédiatement (Vidal 2019).

C / Mécanisme d'action

Ocrevus® appartient à la classe thérapeutique des immunosuppresseurs sélectifs. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible sélectivement les lymphocytes B exprimant le CD20 (Roche 2018b).

Qu'est-ce que la protéine CD20 ? C'est un antigène de surface cellulaire présent sur les lymphocytes pré-B, les lymphocytes B matures et les lymphocytes B mémoires mais non exprimé à la surface des cellules souches lymphoïdes et des plasmocytes. Cela a pour bénéfice de préserver la capacité de reconstitution des lymphocytes B, l'immunité humorale, l'immunité innée et le nombre total de lymphocytes T ce qui est porté à défaut chez certains traitement immunosuppresseurs entraînant des effets indésirables potentiellement graves comme des infections opportunistes faisant suite à l'immunodépression induite, le traitement touchant alors toutes les lignées du système immunitaire.

Son mécanisme précis dans le traitement de la SEP n'est pas complètement élucidé mais il est supposé qu'il implique une immunomodulation par réduction du nombre et de la fonction des lymphocytes B exprimant le CD20 (Roche 2018b). Après sa liaison à la surface cellulaire, Ocrevus® entraîne une déplétion sélective en LB CD20 + par phagocytose cellulaire dépendante des anticorps, cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, cytotoxicité dépendante du complément et apoptose. La capacité de reconstitution des lymphocytes B et l'immunité humorale préexistante sont préservées (Vidal 2019). De plus, l'immunité innée et le nombre total de lymphocytes T ne sont pas affectés (Vidal 2019).

D / Indications thérapeutiques

Ocrelizumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de (Roche 2018b) :

- Formes actives de SEP récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.
- SEP 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.

Il est le premier médicament à avoir démontré une efficacité dans le traitement de la SEP primaire progressive (Milo 2019).

E / Posologie et mode d'administration (Roche 2018b)

La dose initiale doit être administrée à 600 mg en deux perfusions intraveineuses séparées : une première de 300 mg suivie d'une seconde 2 semaines plus tard. Un intervalle de 6 mois (5 mois minimum) devra ensuite être respecté pour l'administration des doses suivantes de 600 mg en perfusion intraveineuse unique.

- La dose initiale (600 mg) est répartie en deux perfusions :
Perfusion 1 : 300 mg dans 250 mL
Perfusion 2 (2 semaines plus tard) : 300 mg dans 250 mL
→ La perfusion sera débutée à la vitesse de 30 mL / h pendant 30 minutes puis pourra être augmentée par palier de 30 mL / h toutes les 30 minutes jusqu'à une vitesse maximale de 180 mL / h. Le temps de perfusion se devra de respecter un temps d'environ 2,5 heures.
- Les doses suivantes (600 mg) sont réalisées une fois tous les 6 mois (5 mois minimum) en une perfusion unique : 600 mg dans 500 mL
→ La perfusion sera débutée à une vitesse de 40 mg / h pendant 30 minutes puis pourra être augmentée par palier de 40 mg / h toutes les 30 minutes jusqu'à une vitesse maximale de 200 mg / h. Le temps de perfusion se devra de respecter un temps d'environ 3,5 heures.

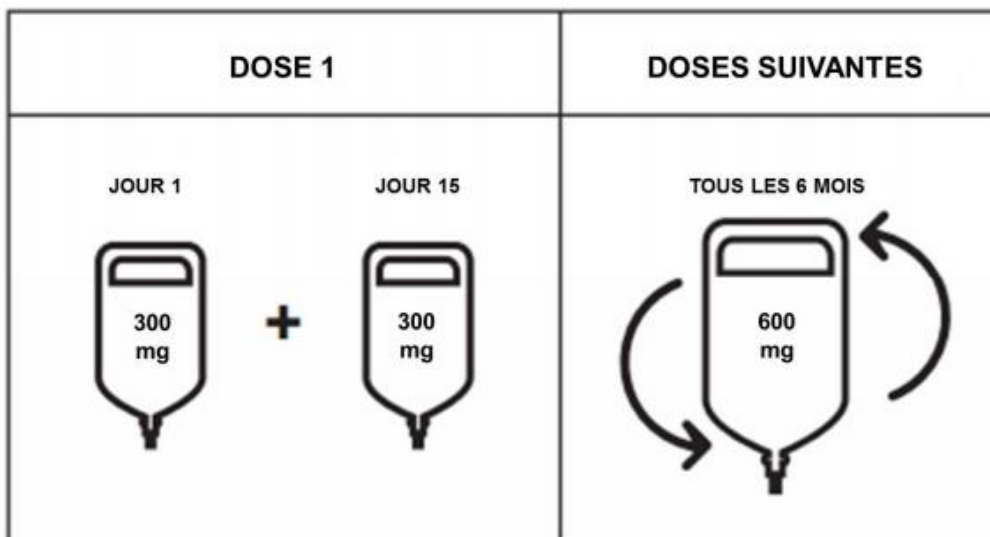


Figure 10 : Doses et schéma d'administration d'Ocrevus® (Roche 2018a)

La solution d'Ocrevus® pour perfusion intraveineuse est à préparer par dilution dans une poche de perfusion contenant du chlorure de sodium à 0,9% jusqu'à une concentration finale de 1,2 mg / mL.

Les patients devront être surveillé pendant et jusqu'à une heure après l'administration de la perfusion afin de prévenir toute réaction à la perfusion (RAP) potentiellement grave.

F / Propriétés pharmacologiques

a. Etude OPERA en deux études de phase III : WA21092 (OPERA I) et WA21093 (OPERA II)

Le but de ces études était de démontrer la supériorité d'Ocrevus® par rapport à l'Interféron-bêta-1a (Rebif®) (HAS 2018c) en termes de taux annualisé de poussées dans les formes actives de SEP rémittentes (SEP-R) soit SEP rémittente-récurrente (SEP-RR) et SEP secondairement progressive (SEP-SP) avec poussées surajoutées.

OPERA I et OPERA II sont des études cliniques randomisées, réalisées en double aveugle, contrôlées *versus* un comparateur actif et avec des schémas d'études identiques (Roche 2018b), chargées d'évaluer efficacité et sécurité d'emploi d'Ocrevus®. Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient bien équilibrées. Les patients traités par Ocrevus® (groupe A) (Roche 2018b) ont reçu 600 mg tous les 6 mois : les doses 1 et 2 en perfusion intraveineuse de 300 mg, administrées à 2 semaines d'intervalle et les doses suivantes en une perfusion intraveineuse unique de 600 mg. Quant aux patients du groupe B (Roche 2018b), ils ont reçus l'Interféron-bêta-1a (Rebif®) dosé à 44 µg par injection sous-cutanée, trois fois par semaine.

	Etude 1 : WA21092 (OPERA I) n = 821	Etude 2 : WA21093 (OPERA II) n = 835
Population de l'étude	Patients présentant une forme récurrente de SEP (SEP-RR ou SEP-PP)	
Principaux critères d'inclusion (HAS 2018c)	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 à 55 ans - Diagnostic de SEP selon les critères Mc Donald (2010) - Au moins deux poussées cliniques documentées dans les 2 ans ou une poussée clinique documentée dans l'année précédant l'inclusion - Patient neurologiquement stable depuis \geq 30 jours avant la sélection et l'inclusion - Score EDSS \leq 5,5 à l'inclusion - IRM cérébrale présentant des anomalies cohérentes avec la SEP à l'inclusion 	

	Etude 1 : WA21092 (OPERA I) n = 821	Etude 2 : WA21093 (OPERA II) n = 835
Durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 31/08/2011 (HAS 2018c)	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 20/09/2011 (HAS 2018c)
Cadre et lieu de l'étude (HAS 2018c)	141 centres répartis dans 32 pays 19 patients français	166 centres répartis dans 24 pays 9 patients français
Groupes de traitement sur 96 semaines (Moreau et al. 2017)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe A</u> : Ocrevus® 600 mg - <u>Groupe B</u> : Interféron bêta-1a = Rebif®, 44 µg SC (IFN) 	
Critère de jugement principal (HAS 2018c)	Taux annualisé de poussées après 96 semaines de traitement	
Critères de jugement secondaires classés dans l'ordre suivant (HAS 2018c)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Progression du handicap confirmée à 12 semaines. ** 2. Nombre total de lésions en T1 rehaussées par le gadolinium à l'IRM à 24, 48 et 96 semaines. *** 3. Nombre total de lésions hyperintenses en T2 nouvelles et/ou élargies à l'IRM à 24, 48 et 96 semaines. *** 4. Pourcentage de patients avec une amélioration du handicap confirmée à 12 semaines. ** 5. Progression du handicap confirmée à 24 semaines. ** 6. Nombre total de nouvelles lésions T1 hypointenses détectées à l'IRM à 24, 48 et 96 semaines. *** 7. Variation du score composite fonctionnel MSFC* entre l'inclusion et la semaine 96. *** 8. Variation en pourcentage du volume cérébral total à l'IRM entre la semaine 24 et la semaine 96. *** 9. Variation du score de la composante physique de l'échelle SF-36 entre l'inclusion et la semaine 96. *** 10. Pourcentage de patients sans activité de la maladie (NEDA) à 96 semaines. *** 	

Tableau 13 : Résumé des caractéristiques d'OPERA I et II

*MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite*) est un critère composite prenant en compte 3 scores cliniques :

- Le test de marche sur 25 pieds (*25-foot walk test*) évaluant la motricité et la coordination des membres inférieurs.
- Le test des 9 trous (9 HPT) évaluant la motricité et la coordination des membres supérieurs.
- Le PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*) évaluant la cognition.

**Analyse groupée des deux études

***Analyse individuelle des deux études

	Etude 1 : WA21092 (OPERA I) n = 821		Etude 2 : WA21093 (OPERA II) n = 835	
	Ocrevus® 600 mg n = 410	IFN 44 µg n = 411	Ocrevus® 600 mg n = 417	IFN 44 µg n = 418
Caractéristiques à l'inclusion				
Age moyen (ans)	37,1	36,9	37,2	37,4
Intervalle d'âge (ans) à l'inclusion	18 – 56	18 – 55	18 – 55	18 – 55
Répartition des sexes (% d'hommes / % de femmes)	34,1 / 65,9	33,8 / 66,2	35 / 65	33 / 67
Durée moyenne / médiane de la maladie depuis le diagnostic (ans)	3,82 / 1,53	3,71 / 1,57	4,15 / 2,1	4,13 / 1,84
Patients naïfs de traitement de fond antérieur (%)*	73,4	71	72,7	74,9

	Etude 1 : WA21092 (OPERA I) n = 821		Etude 2 : WA21093 (OPERA II) n = 835	
	Ocrevus® 600 mg n = 410	IFN 44 µg n = 411	Ocrevus® 600 mg n = 417	IFN 44 µg n = 418
Caractéristiques à l'inclusion				
Nombre moyen de poussées l'année précédente	1,31	1,33	1,32	1,34
Proportion de patients avec des lésions en T1 rehaussées par le gadolinium	42,5	38,1	39	41,4
Score EDSS moyen	2,82	2,71	2,73	2,79

Tableau 14 : Caractéristiques démographiques et à l'inclusion des études OPERA (Roche 2018b)

*Aucun médicament de SEP au cours des 2 ans précédant la randomisation

Au total, 1656 patients ont été inclus dans les études OPERA I (821) et OPERA II (835) soit 827 traités par Ocrelizumab et 829 traités par IFN (HAS 2018c).

Les caractéristiques des patients entre les deux études ainsi qu'entre les deux groupes ont été comparables (HAS 2018c) :

- L'âge médian dans les groupes IFN à l'inclusion était de **37 ans**.
L'âge médian dans les groupes Ocrevus® à l'inclusion était de **38 ans**.
- La majorité des patients étaient des **femmes** soit 66%.
- Les premiers symptômes de la maladie étaient apparus environ **6,6 ans** auparavant (médiane de 5 ans).
- La maladie avait été diagnostiquée en moyenne **4 ans** avant l'inclusion (médiane de 1,8 an).
- Le score EDSS médian à l'inclusion était de **2,8**, reflétant une invalidité considérée comme « minimale ».

- Environ **26%** des patients avaient reçu un traitement préalablement pour leur SEP-R (majoritairement Copaxone®, Extavia®, Rebif® et Avonex®)

« Bien que le protocole de l'étude permettait l'inclusion de patients avec une SEP-SP active, aucune donnée sur le type de SEP-R à l'inclusion n'est disponible (RR versus SP). D'après une analyse post-hoc, entre 1,9% et 10,2%, des patients inclus dans ces deux études ont été rétrospectivement considérés comme atteints d'une SEP-SP active. » (HAS 2018c)

	Etude 1 : WA21092 (OPERA I) n = 821		Etude 2 : WA21093 (OPERA II) n = 835	
	Ocrevus® 600 mg n = 410	IFN 44 µg n = 411	Ocrevus® 600 mg n = 417	IFN 44 µg n = 418
Critères d'évaluation cliniques				
<u>Critère principal d'évaluation :</u> Taux annualisé de poussée (TAP)	0,156	0,292	0,155	0,29
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 semaines*	9,8% Ocrevus® vs 15,2% IFN			
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 24 semaines*	7,6% Ocrevus® vs 12% IFN			
Proportion de patients avec une amélioration du handicap confirmée à au moins 12 semaines**	20,7% Ocrevus® vs 15,6% IFN			
Proportion de patients sans poussée à 96 semaines	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%

	Etude 1 : WA21092 (OPERA I) n = 821		Etude 2 : WA21093 (OPERA II) n = 835	
	Ocrevus® 600 mg n = 410	IFN 44 µg n = 411	Ocrevus® 600 mg n = 417	IFN 44 µg n = 418
Critères d'évaluation cliniques				
Proportion de patients avec absence de signe d'activité de la maladie (NEDA)***	48%	29%	48%	25%
Critères d'évaluation IRM				
Nombre moyen de lésions en T1 rehaussées par le gadolinium	0,016	0,286	0,021	0,416
Nombre moyen de lésions hyperintenses en T2 nouvelles et/ou élargies	0,323	1,413	0,325	1,904
Variation en % du volume cérébral entre les semaines 24 et 96	- 0,572	- 0,741	- 0,638	- 0,750

Tableau 15 : Critères d'évaluation cliniques et IRM des études OPERA I et II

*Définie comme une augmentation ≥ 1 point de score EDSS par rapport à l'inclusion pour les patients avec un score à l'inclusion de 5,5 ou moins, ou une augmentation $\geq 0,5$ lorsque le score à l'inclusion est $> 5,5$ (estimations de Kaplan-Meier à la semaine 96).

**Définie comme une diminution ≥ 1 point du score EDSS par rapport à l'inclusion pour les patients avec un score EDSS à l'inclusion ≥ 2 et $\leq 5,5$, ou une diminution $\geq 0,5$ lorsque le score à l'inclusion est 5,5. Les patients avec un score à l'inclusion < 2 n'ont pas été inclus dans l'analyse.

***NEDA ou *No Evidence of Disease Activity* est définie comme l'absence de poussées (telles que définies par le protocole), de progression du handicap confirmée (CDP ou *Confirmed Disability Progression*) à 12 semaines et de toute activité IRM (soit lésions en T1 rehaussées par le gadolinium soit lésions en T2 nouvelles ou élargies) tout au long du traitement de 96 semaines.

Sur le critère de jugement principal : taux annualisé de poussées, après 96 semaines de traitement, il s'est révélé plus élevé (HAS 2018c) dans les groupes IFN que dans les groupes Ocrevus®. C'est une différence qui reviendrait à éviter en moyenne une poussée tous les 6,5 à 7,5 ans (HAS 2018c), chez une personne faisant en moyenne deux poussées sous IFN avec une maladie stable sur cette même période.

Par la suite, des analyses post-hoc ont tenté d'identifier les patients atteints de SEP-SP avec poussées (estimation entre 1,9% et 10,2% des patients dans les deux études) mais les limites méthodologiques n'ont pas permis de conclure sur une efficacité d'Ocrevus® dans les SEP-SP avec poussées (HAS 2018c).

Sur les critères de jugement secondaires, la supériorité d'Ocrevus® versus Interféron-bêta-1a a été mise en évidence sur la majorité de ces critères et notamment sur ceux évaluant le handicap (HAS 2018c) :

- Pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 semaines :
15,2% pour l'IFN bêta-1a versus 9,8% pour Ocrevus®
- Pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmée à 24 semaines :
12% pour l'IFN bêta-1a versus 7,6% pour Ocrevus®
- Pourcentage de patients avec une amélioration du handicap confirmée à 12 semaines :
15,64% pour l'IFN bêta-1a versus 20,7% pour Ocrevus®

Les résultats de ces études ont montré qu'Ocrevus® a supprimé de manière significative les poussées, l'activité inflammatoire mesurée à l'IRM et la progression de la maladie (Roche 2018b) en comparaison à l'Interféron-bêta-1a (Rebif®) 44 µg par voie sous-cutanée.

« Dans les études OPERA I et II, Ocrelizumab s'est montré supérieur à l'interféron bêta-1a avec une diminution du taux de poussées de 46 et 47% respectivement, ainsi qu'une diminution du risque de progression de l'invalidité, confirmée à 12 ou à 24 semaines, d'environ 40% dans les deux études. Les données IRM étaient également significativement différentes et en faveur d'Ocrelizumab, y compris sur le taux d'atrophie. Le pourcentage de patients sans évidence d'activité de la maladie était de 29,2% dans le groupe placebo et de 47,9% dans le groupe Ocrelizumab. Les résultats du sous-groupe de patients qui avaient déjà été traités par un traitement de fond étaient peu différents des résultats globaux. » (Moreau et al. 2017)

Effets indésirables (EI) : données issues des essais cliniques

	Ocrevus® n = 825 (%)	IFN n = 826 (%)
Au moins un EI*	687 (83,3)	688 (83,3)
Au moins un EI lié au traitement	425 (51,5)	513 (62,1)
Au moins un EI grave	57 (6,9)	72 (8,7)
Au moins un EI grave lié au traitement	15 (1,8)	12 (1,5)
Au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	29 (3,5)	51 (6,2)
Au moins un EI de grade ≥ 3	277 (32,5)	244 (29,5)

Tableau 16 : Données de tolérance des études OPERA I et OPERA II (HAS 2018c)

	Ocrevus®	IFN
Troubles généraux et RAP	8,5%	41,8%
Blessure, empoisonnement et complications après une intervention	34,7%	10,4%
Infections et infestations	13,2%	10%
Affections du système nerveux central	4,4%	8,8%

	Ocrevus®	IFN
Investigations	2,3%	7,5%
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	2,4%	5,9%

Tableau 17 : Effets indésirables principaux relevés d'OPERA I et II (HAS 2018c)

Ces analyses ont été faites chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement soit 825 patients des groupes Ocrevus® et 826 des groupes IFN (HAS 2018c).

Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier (HAS 2018c) :

- Les tumeurs malignes
Etant donné que la proportion diagnostique de tumeurs malignes a été plus importante dans les groupes Ocrevus® qu'IFN pendant les études, ce risque a été ajouté au plan de gestion des risques (PGR) (HAS 2018c) comme risque important potentiel devant être suivi sur le long terme.
- Les réactions à la perfusion (RAP)
Plus de patients des groupes Ocrevus® ont développé ce type d'effet (34,3% *versus* 9,7%). Il s'agissait majoritairement de RAP de grades 1-2.
- Les infections
Le nombre d'infections et d'infections opportunistes a été plus élevé au sein des groupes Ocrevus® (58,5% *versus* 53,4%) à l'inverse pour les infections graves et de grade 3 qui l'a été cette fois ci du côté IFN (3,8% *versus* 1,8% ; 3,9% *versus* 2,9%).
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
Aucun cas n'a été observé lors des études.
- Trois patients sont décédés durant l'étude mais aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au médicament.

Conclusion (HAS 2018c)

1- Ocrevus® a démontré sa supériorité sur le critère de jugement principal : taux annualisé de poussés après 96 semaines.

2- La supériorité d'Ocrevus® *versus* Interféron-bêta-1a a été également mise en évidence sur la majorité des critères secondaires hiérarchisés, et tout particulièrement sur :

- Les critères évaluant le handicap (analyse groupée pré-spécifiée des deux études) :
Le pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 semaines.
Le pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmée à 24 semaines.

Le pourcentage de patients avec une amélioration du handicap confirmée à 12 semaines.

- Et les critères d'imagerie IRM (analyse individuelle des deux études) :
Nombre moyen de lésions en T1 Gd +.
Nombre moyen de lésions hyperintenses en T2 nouvelles et/ou élargies.
Nombre moyen de nouvelles lésions hypointenses en T1.

3- « Les résultats ont été non significatifs sur la variation du score MSFC dans l'étude OPERA I et sur la variation du volume cérébral total à l'IRM dans l'étude OPERA II. Par conséquent, les critères secondaires suivants dans l'ordre séquentiel prédéfini : variation du volume cérébral à l'IRM, composante physique de l'échelle de qualité de vie SF-36 et NEDA, sont considérés comme exploratoires et non significatifs. »

4- Aucune différence n'a été mise en évidence sur l'analyse de la qualité de vie (composante physique du questionnaire SF-36) entre les groupes Ocrevus® et Interféron-bêta-1a dans les études OPERA I et OPERA II.

5- Il n'a pas été possible de quantifier l'apport thérapeutique supplémentaire d'Ocrevus® chez les patients avec une SEP-R « très active » (moins de 30% des patients), en l'absence de comparaison directe aux médicaments indiqués dans cette forme de SEP-R (Gilenya®, Tysabri®). Il en est de même concernant l'intérêt clinique supplémentaire pour les patients atteints de SEP-SP avec poussées (entre 1,9 et 10,2% des patients).

6- Le profil de tolérance de l'Ocrelizumab est marqué par des risques importants de RAP ainsi que d'infections potentiellement sévères. Des données à plus long terme seront essentielles notamment le potentiel sur-risque de tumeurs malignes.

7- Ocrevus® apporte une réponse, au besoin de santé médical insuffisamment couvert identifié, uniquement dans les SEP-R à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.

8- De plus, en raison de son utilisation réservée à l'usage hospitalier et du risque important de RAP nécessitant une surveillance particulière, Ocrevus® est susceptible d'avoir un impact négatif sur l'organisation des soins.

b. ORATORIO en une étude de phase III : WA25046

Le but de cette étude était de démontrer l'intérêt d'Ocrevus® vis-à-vis de la progression du handicap confirmé à 12 semaines *versus* placebo dans la SEP primaire progressive (SEP-PP).

L'étude ORATORIO est une étude clinique de phase III, randomisée, double aveugle, comparative *versus* placebo, réalisée chez des patients atteints de SEP-PP à un stade précoce de la maladie (Roche 2018b). Le but étant d'évaluer efficacité et sécurité d'emploi d'Ocrevus®. Une activité inflammatoire devait être mise en évidence pour l'inclusion des patients (Roche 2018b) au moyen de résultats d'IRM soit par des lésions en T1 rehaussées par gadolinium ou des lésions en T2. Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient bien équilibrées (Roche 2018b) entre les deux groupes de traitement. Les patients traités par Ocrevus® (groupe A) (Roche 2018b) ont reçu 600 mg tous les 6 mois à raison de deux perfusions de 300 mg, administrées à deux semaines d'intervalle pendant toute la période de traitement. Les patients du groupe B ont reçu un placebo. Chaque dose de traitement était précédée d'une perfusion IV de 100 mg de Méthylprednisolone (ou équivalent) (HAS 2018b) afin de réduire le risque de RAP. Un prétraitement par antalgique et antihistaminique (HAS 2018b) était également recommandé.

	Etude WA25046 (ORATORIO) n = 732
Population de l'étude	Patients présentant une forme primaire progressive de SEP (SEP-PP)
Principaux critères d'inclusion (HAS 2018b)	<ul style="list-style-type: none">- Patients âgés de 18 à 55 ans- Diagnostic de SEP-PP selon les critères Mc Donald (2010)- Score EDSS* ≥ 3 et $\leq 6,5$- Score évaluant la fonction pyramidale sur l'échelle de Kurtzke ≥ 2- Durée de la maladie < 15 ans pour les patients avec EDSS > 5 < 10 ans pour les patients avec EDSS ≤ 5- Patient présentant un index IgG élevé ou une détection d'au moins une bande oligoclonale IgG par focalisation isoélectrique dans le LCR
Durée de l'étude	Début du recrutement (premier patient inclus) : 03/03/2011 (HAS 2018b) Pilotée par les événements (minimum de 120 semaines (Moreau et al. 2017) et 253 événements de progression du handicap confirmée) (suivi médian : Ocrevus® 3 ans ; placebo 2,8 ans)

	Etude WA25046 (ORATORIO) n = 732
Cadre et lieu de l'étude (HAS 2018b)	182 centres dans 29 pays Les centres français ont inclus 106 patients dans cette étude
Groupes de traitement	- <u>Groupe A</u> : Ocrevus® 600 mg IV - <u>Groupe B</u> : placebo Randomisation 2:1**
Critère de jugement principal (HAS 2018b)	Progression du handicap confirmée à 12 semaines
Critères de jugement secondaires (HAS 2018b)	1. Délai d'apparition d'un handicap confirmé à 24 semaines 2. Variation du temps de marche sur une distance de 25 pieds*** 3. Variation du volume total des lésions hyperintenses en T2 à l'IRM entre l'inclusion et la semaine 120 4. Variation du volume cérébral à l'IRM entre les semaines 24 et 120 5. Variation du score de la composante physique de l'échelle de qualité de vie SF-36**** entre l'inclusion et la semaine 120

Tableau 18 : Résumé des caractéristiques d'ORATORIO

*Echelle EDSS = échelle de Kurtzke.

**La randomisation 2:1 correspond à deux participants dans le groupe A pour un participant dans le groupe B, répartis aléatoirement dans chaque bloc.

***Le *25-foot walk test* évalue la vitesse de marche chronométrée (en secondes) sur une distance de 7,62 mètres (environ 8 m). Ce test est un des trois éléments qui compose le NEP (*No Evidence of Progression*) traduit par l'absence de signes de progression représentant un nouvel objectif thérapeutique pour les personnes atteintes de SEP-PP, avec la progression du handicap évaluée par le score EDSS et la dextérité des membres supérieurs selon le test des 9 trous (9 HPT).

****L'échelle de qualité de vie SF-36 (*Short Form – 36 Health Surve*) est l'outil le plus utilisé afin de « mesurer » la qualité de vie des patients SEP. Elle est constituée de 36 items explorant huit dimensions différentes de la santé perçue et dont l'adaptation transculturelle est la plus grande.

	Etude WA25046 (ORATORIO) / n = 732	
	Ocrevus® 600 mg n = 488	Placebo n = 244
Caractéristiques à l'inclusion		
Age moyen (ans) Médiane (ans)	44,7 46 (20 – 56)	44,4 46 (18 – 56)
Répartition des sexes (% d'hommes / % de femmes)	51,4 / 48,6	49,2 / 50,8
Durée moyenne / médiane de la maladie depuis le diagnostic de SEP-PP (ans)	2,9 / 1,6	2,8 / 1,3
Score EDSS moyen	4,7	4,7
Temps moyen de marche sur une distance de 25 pieds (sec)	14,57	12,78
Nombre moyen de lésions en T1 rehaussées par le gadolinium	1,21	0,6
Nombre moyen de lésions en T2	48,71	48,15
Volume moyen des lésions en T2 (cm³)	12,67	10,91
Volume moyen cérébral (cm³)	1462,91	1469,86

	Etude WA25046 (ORATORIO) / n = 732	
	Ocrevus® 600 mg n = 488	Placebo n = 244
Caractéristiques à l'inclusion		
Patients non précédemment traités pour leur SEP, n (%)	433 (88,7)	214 (87,7)

Tableau 19 : Caractéristiques démographiques à l'inclusion d'ORATORIO (Roche 2018b)

Au total 732 patients ont été inclus dans cette étude soit 488 dans le groupe Ocrevus® et 244 dans le groupe placebo (HAS 2018b).

Les caractéristiques entre les deux groupes ont été comparables (HAS 2018b) :

- L'âge médian des patients à l'inclusion était de **46 ans**.
- La répartition homme / femme était **équilibrée**.
- Les premiers symptômes de la maladie étaient apparus environ **6 ans** auparavant.
- Le diagnostic de la maladie avait été réalisé environ **1,5 an** avant (médiane).
- Le score EDSS moyen à l'inclusion était de **4,7**, impliquant un patient capable de déambuler sans aide, de rester seul la plupart du temps dans la journée, et de travailler une journée entière, mais pouvant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale.
- Environ **un tiers** des patients avait des lésions visibles à l'IRM caractéristiques d'une activité inflammatoire.
- La majorité soit **88%** n'avait pas reçu de traitement actif pour leur SEP-PP.

Environ 25% (HAS 2018b) des patients sont prématurément sorties de l'étude. Les raisons principales étaient un manque d'efficacité et le retrait du consentement.

	WA25046 (ORATORIO)	
	Ocrevus® 600 mg n = 488	Placebo n = 244
Critères d'évaluation cliniques		
<u>Critère principal d'évaluation</u> Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 semaines*	30,2%	34%
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 24 semaines*	28,3%	32,7%
Variation en pourcentage du temps de marche sur une distance de 25 pieds (7,62 m) entre l'inclusion et la semaine 120	38,9%	55,1%
Variation en pourcentage du volume des lésions hyperintenses en T2 entre l'inclusion et la semaine 120	- 3,4	7,4
Variation en pourcentage du volume cérébral entre la semaine 24 et la semaine 120	- 0,902	- 1,093

Tableau 20 : Critères d'évaluation cliniques et IRM de l'étude ORATORIO (Roche 2018b)

*Définie comme une augmentation ≥ 1 point de score EDSS par rapport à l'inclusion pour les patients avec un score à l'inclusion de 5,5 ou moins, ou une augmentation $\geq 0,5$ lorsque le score à l'inclusion est $> 5,5$.

Sur le critère de jugement principal : progression du handicap confirmé à 12 semaines, l'analyse a été réalisée à la levée de l'aveugle, après un temps de traitement d'au

moins 120 semaines. Le nombre médian de doses reçues a été de 6 pour le groupe placebo et de 7 pour le groupe Ocrevus®. Les pourcentages de progression ont été estimés à 34% pour le groupe placebo et 30,2% pour le groupe Ocrevus® (HAS 2018b). Une actualisation de ces données a été effectuée à la date du 20 janvier 2016, les pourcentages ont été revus pour donner un résultat de progression de 43,4% pour le groupe placebo et 36,3% pour le groupe Ocrevus® (HAS 2018b).

Sur les critères de jugement secondaires :

- Progression du handicap confirmé à 24 semaines :
35,7% pour le placebo *versus* 29,6% pour Ocrevus®
- Variation du temps de marche sur une distance de 25 pieds (*25-foot walk test*) :
Réduction de 55,1% (- 1,55 secondes) pour le placebo *versus* 38,9% (- 1,30 secondes) pour Ocrevus®
- Variation du volume total des lésions hyperintenses en T2 :
Augmentation de 7,4% pour le placebo *versus* diminution de 3,4% pour Ocrevus®
- Variation du volume cérébral total à l'IRM entre les semaines 24 et 120 :
Diminution de 1,1% pour le placebo *versus* 0,9% pour Ocrevus®
- Composante physique du score de qualité de vie SF-36 :
Aucune différence entre les deux groupes n'a pu être mise en évidence sur ce critère.

Les résultats de cette étude ont montré qu'Ocrevus® retarde de manière significative la progression de la maladie et réduit la détérioration de la vitesse de la marche (Roche 2018b) *versus* placebo.

« Dans l'étude ORATORIO, le risque de progression de l'invalidité confirmée à 12 semaines était réduit de 24% dans le groupe Ocrevus® comparé au groupe placebo. Une analyse détaillée montrait que cette réduction était davantage portée par le sous-groupe de patients qui avaient au moins une lésion rehaussée par le gadolinium à l'inclusion. L'analyse des autres objectifs montrait aussi des résultats en sa faveur, comme la vitesse de marche sur une distance de 25 pieds et les paramètres IRM incluant le taux d'atrophie. » (Moreau et al. 2017)

Effets indésirables (EI) : données issues des essais cliniques

	Ocrevus® n = 486 (%)	Placebo n = 239 (%)
Au moins un EI	462 (95,1)	215 (90)
Au moins un EI lié au traitement	299 (61,5)	104 (43,5)

Au moins un EI grave	99 (20,4)	53 (22,2)
Au moins un EI grave lié au traitement	30 (6,2)	13 (5,4)
Au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	47 (9,7)	12 (5)
Au moins un EI de grade ≥ 3	118 (24,1)	61 (25)

Tableau 21 : Données de tolérance de l'étude ORATORIO (HAS 2018b)

	Ocrevus®	Placebo
Blessure, empoisonnement et complication après une intervention	39,9%	25,5%
Infections et infestations	25,7%	17,2%
Affections du système nerveux central (SNC)	5,1%	6,3%
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	4,9%	5,4%

Tableau 22 : Effets indésirables principaux relevés d'ORATORIO (HAS 2018b)

Ces analyses ont été faites chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement soit 486 patients du groupe Ocrevus® et 239 patients du groupe placebo (HAS 2018b).

Parmi les évènements indésirables d'intérêt particulier (HAS 2018b) :

- Les tumeurs malignes
Aux vues du diagnostic de tumeurs malignes relevé durant l'étude avec notamment la survenue de cancers du sein chez la femme et de carcinomes basocellulaires, ce risque a été ajouté au plan de gestion des risques (PGR) (HAS 2018b) comme risque important potentiel devant être suivi sur le long terme.
- Les réactions à la perfusion (RAP)
Plus de patients du groupe Ocrevus® ont développé ce type d'effet (39,9% *versus* 25,5%) malgré la prémédication par corticothérapie.
- Les infections
Au cours de cette étude, le nombre total d'infection a été comparable dans les deux groupes.
- La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
Aucun cas n'a été observé lors de l'étude
- Cinq patients sont décédés au cours de cette étude dont 2 pour lesquels la mort a été évaluée « liée au traitement ».

Conclusion (HAS 2018b)

1- Ocrevus® a démontré sa supériorité sur le critère de jugement principal : temps jusqu'à progression du handicap confirmé à 12 semaines. Mais le gain d'efficacité en question s'est révélé modeste (gain absolu < 4% à 120 semaines) et inférieur aux hypothèses statistiques prédéfinies dans le protocole.

2- La supériorité d'Ocrevus® *versus* placebo a été établie également sur 4 des 5 critères secondaires de jugement hiérarchisés :

- Progression du handicap confirmé à 24 semaines.
- Variation du temps de marche sur une distance de 25 pieds.
- Critères d'imagerie : volume total des lésions hyperintenses en T2 et volume cérébral total à l'IRM.

3- Sur le cinquième critère secondaire concernant la composante physique du score de qualité de vie SF-36, aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes.

4- Le profil de tolérance d'Ocrevus® est marqué par des risques importants de RAP ainsi que d'infections potentiellement sévères. Il sera nécessaire d'apporter un suivi pointilleux afin d'accumuler des données à plus long terme, et sur le sur-risque de tumeurs malignes spécifiquement.

5- « Il est attendu de l'Ocrelizumab un impact faible sur la morbidité dont la pertinence clinique n'est pas assurée. L'impact sur la mortalité n'a pas été établi et aucun impact sur la qualité de vie n'est attendu. En conséquence, Ocrelizumab n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical identifié. »

6- De plus, en raison de son utilisation réservée à l'usage hospitalier et du risque important de RAP nécessitant une surveillance particulière, Ocrevus® est susceptible d'avoir un impact négatif sur l'organisation des soins.

G / Propriétés pharmacocinétiques (PK)

Elles ont été décrites selon un modèle bicompartimental avec une clairance temps-dépendante et des paramètres PK caractéristiques d'un anticorps monoclonal IgG1.

L'exposition globale a été identique dans les deux études (OPERA et ORATORIO) :

- 600 mg dans la SEP-R.
- 2 x 300 mg dans la SEP-PP.

Absorption	- Perfusion intraveineuse - Aucune autre voie d'administration n'a été étudiée
Distribution	- Volume de distribution central : 2,78 L - Volume de distribution périphérique : 2,68 L - Clairance entre les compartiments : 0,294 L / j
Biotransformation	Pas d'étude directe car les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme
Elimination	Demi-vie d'élimination terminale : 26 jours

Tableau 23 : Données de pharmacocinétique

H / Contre – indications

Parmi les contre-indications énoncées, on compte (Roche 2018b) :

- Une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Une infection active en cours.
- Un patient présentant un déficit immunitaire sévère.
- Une affection maligne évolutive connue.

I / Précautions (Roche 2018b)

a. Populations particulières

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les plus de 55 ans.

Concernant les sujets insuffisants rénaux comme hépatiques, la sécurité et l'efficacité de ce traitement n'ont pas formellement été étudiées. Or Ocrevus® est un anticorps monoclonal éliminé par catabolisme (dégradation en peptide et acides aminés), une modification de la dose ne devrait donc pas être nécessaire.

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants et adolescents de 0 à 18 ans.

b. Cancers

La balance bénéfique / risque doit être considérée individuellement chez les patients avec facteurs de risque de cancers et ceux sous surveillance étroite pour détecter une éventuelle récurrence. Les patients avec un cancer évolutif ne doivent pas être traités par Ocrevus®. Néanmoins, suite aux études cliniques, l'incidence des cancers chez les patients traités par Ocrelizumab s'est révélée dans la limite attendue pour une population SEP.

c. Déficits immunitaires sévères

Les patients présentant un déficit immunitaire sévère ne doivent pas être traités avant résolution de ce déficit. Dans d'autres maladies auto-immunes, l'utilisation concomitante d'Ocrevus® et de médicaments immunosuppresseurs a entraîné une augmentation des infections graves, y compris des infections opportunistes. Dans de rares cas, certaines de ces infections ont été fatales. Il n'est par conséquent pas recommandé d'utiliser d'autres immunosuppresseurs en même temps que le traitement par Ocrevus®, à l'exception des corticoïdes pour le traitement symptomatique des poussées.

Des précautions sont à prendre quant au *switch* Ocrevus® / autre traitement immunosuppresseur de fond dans la SEP, en prenant en considération la pharmacodynamie notamment.

d. Doses retardées ou oubliées

Dans le cas d'un oubli de perfusion, celle-ci devra être administrée dès que possible sans attendre la dose suivante, néanmoins un intervalle minimum de 5 mois devra être conservé tout de même entre chaque dose, pouvant décaler le calendrier des doses prévues initialement.

e. Réactions d'hypersensibilité

Il s'agit d'une réaction allergique aiguë au médicament. Celles de type I peuvent ne pas pouvoir être distinguées cliniquement des réactions associées à la perfusion ou RAP. Elles peuvent survenir lors de n'importe quelle perfusion, même si elles ne se produisent généralement pas pendant la première. On constate lors des perfusions suivantes des symptômes plus sévères voire l'apparition de nouveaux symptômes devant rapidement faire envisager une réaction d'hypersensibilité potentielle. Les patients avec une hypersensibilité à l'Ocrevus® connue ne doivent pas être traités.

f. Vaccins

La vaccination par des vaccins vivants atténués ou vivants n'est pas recommandée au cours du traitement et jusqu'à la repopulation en lymphocytes B. Les médecins doivent vérifier le statut vaccinal des patients pour lesquels Ocrevus® est envisagé. Si un vaccin est requis, il devra être réalisé au moins 6 semaines avant instauration du traitement.

g. Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ocrevus® n'a aucun effet, ou un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

J / Interactions avec d'autres médicaments

Aucune interaction médicamenteuse n'est attendue par l'intermédiaire des enzymes du cytochrome P450, d'autres enzymes métabolisantes ou transporteurs (Roche 2018b).

K / Fertilité, grossesse et allaitement (Roche 2018b)

Il n'a pas été révélé de risque particulier concernant la fertilité de l'être humain.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception pendant tout le temps du traitement par Ocrevus® et durant les 12 mois qui suivent la dernière perfusion.

Il est connu que les immunoglobulines traversent la barrière placentaire mais les données sont limitées concernant l'utilisation d'Ocrevus® chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas indiqué d'effet tératogène. Cependant par mesure de précaution, Ocrevus® doit être évité pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Le passage d'Ocrevus® dans le lait a été montré chez l'animal mais chez l'humain, il n'est pas connu. Un risque pour le nouveau-né ne pouvant être exclu, il est conseillé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement.

L / Effets secondaires

Les effets indésirables les plus rapportés ont été les RAP ainsi que les infections (Roche 2018b).

(MedDRA) Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)
Infections et infestations	<ul style="list-style-type: none">- Infection des voies respiratoires supérieures- Rhinopharyngite- Grippe	<ul style="list-style-type: none">- Sinusite- Bronchite- Herpès buccal- Gastroentérite- Infection des voies respiratoires- Infection virale- Zona- Conjonctivite- Cellulite
Affections respiratoires ; thoraciques et médiastinales		<ul style="list-style-type: none">- Toux- Catarrhe
Investigations	Diminution du taux sanguin d'immunoglobulines M	Diminution du taux sanguin d'immunoglobulines G
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réactions associées à la perfusion	

Tableau 24 : Données d'effet indésirable issues du résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions associées à la perfusion - Infections
Risques potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions d'hypersensibilité - Tumeurs malignes (dont des cancers du sein) - LEMP - Infections sévères en lien avec la diminution des immunoglobulines totales
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les patients âgés de moins de 18 ans ou de plus de 55 ans - Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante - Tolérance à long terme - Utilisation concomitante avec d'autres immunosuppresseurs ou immunomodulateurs autres que les corticoïdes pour la prise en charge des poussées aiguës - Tolérance d'Ocrevus® après un traitement par immunosuppresseur ou immunomodulateur autre que les Interférons-bêta et l'Acétate de glatiramère - Tolérance des immunosuppresseurs et immunomodulateurs après un traitement par Ocrevus®

Tableau 25 : Données d'effet indésirable issues du PGR (HAS 2018c) (HAS 2018b)

Ocrevus® a été évalué au moyen de deux différentes études de phase III (Moreau et al. 2017) : OPERA (I et II) pour la forme SEP-R et ORATORIO pour la forme SEP-PP.

Les résultats des études OPERA I, OPERA II et ORATORIO ont montré que les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Ocrevus® étaient généralement d'intensité légère à modérée (Mayer et al. 2019), réduits avec un prétraitement approprié et diminués avec les doses suivantes.

Effets indésirables	Etudes cliniques contrôlées versus un comparateur actif = Interféron-bêta-1a (SEP-RR)		Etudes cliniques contrôlées versus placebo (SEP-PP)	
	Groupe de patients traités par Ocrevus	Groupe de patients traités par Interféron- bêta-1a	Groupe de patients traités par Ocrevus	Groupe de patients traités par placebo
<u>RAP globales</u>	34,3% (Incidence plus élevée lors de la première perfusion)	9,9%	40,1% (Incidence plus élevée lors de la première perfusion)	25,5%
- RAP légères	21,7%		26,7%	
- RAP modérées	10,1%		11,9%	
- RAP sévères	2,4%		1,4%	
- RAP engageant le pronostic vital	0,1%		Aucun	
<u>Infections globales</u>	58,5%	52,5%	72,2%	69,9%
- Infections graves	1,3%	2,9%	6,2%	6,7%
- Infections des voies respiratoires :				
*Supérieures	39,9%	33,2%	48,8%	42,7%
*Inférieures	7,5%	5,2%	9,9%	9,7%
- Herpès	+	-	+	-

Effets indésirables	Etudes cliniques contrôlées versus un comparateur actif = Interféron-bêta-1a (SEP-RR)		Etudes cliniques contrôlées versus placebo (SEP-PP)	
<u>Anomalies biologiques</u>				
- Immunoglobulines < LIN*, à l'inclusion :				
*IgG	0,5%		0%	
*IgA	1,5%		0,2%	
*IgM	0,1%		0,2%	
- Immunoglobulines < LIN, après traitement :	A 96 jours :		A 120 jours :	
*IgG	1,5%		1,1%	
*IgA	2,4%		0,5%	
*IgM	16,5%		15,5%	
- Lymphocytes < LIN	20,7%	32,6%	26,3%	11,7%
- Neutrophiles < LIN	14,7%	40,9%	12,9%	10%

Tableau 26 : Pourcentages rapportés des effets indésirables lors des études cliniques contrôlées *versus* comparateur actif (SEP-RR) et *versus* placebo (SEP-PP) (Roche 2018b)

*LIN : limite inférieure de la normale

a. Réactions associées à la perfusion (RAP), définition

L'administration d'Ocrevus®, de par la libération de cytokines et / ou d'autres médiateurs chimiques, peut être associée à des réactions associées à sa perfusion encore appelées RAP. La première perfusion reste celle la plus à risque (Roche 2018b) mais elles peuvent survenir également lors des suivantes et ce dans les 24 heures. Ces réactions associent un panel de symptômes (Roche 2018b) incluant sans s'y limiter : prurit, rash, urticaire, érythème bouffées vasomotrices, hypotension, fièvre, fatigue, céphalées, étourdissements, irritation de la gorge, douleur oropharyngée, dyspnée, œdème pharyngé ou laryngé, nausées, tachycardie...

Des mesures doivent être prises pour assurer une sécurité d'administration du produit pour le patient, avant, pendant et après la perfusion (Roche 2018b).

- Avant la perfusion :

Des ressources appropriées doivent être disponibles pour la prise en charge des possibles réactions sévères telles que des RAP graves, réactions d'hypersensibilité et/ou choc anaphylactique.

Etant donné qu'une hypotension (en tant que symptômes de RAP) peut survenir au cours de la perfusion, une interruption des traitements antihypertenseurs doit être envisagée au moins 12 heures avant et à chaque perfusion d'Ocrevus®.

Il pourrait s'avérer nécessaire, la prise d'une prémédication afin de réduire la fréquence et la sévérité des RAP.

- Pendant la perfusion :

Certaines mesures doivent être impérativement prises en cas de symptômes pulmonaires sévères tels qu'un bronchospasme ou une exacerbation d'asthme :

- Arrêt immédiat et définitif de la perfusion.

- Administration d'un traitement symptomatique le plus rapidement possible.

- Surveillance du patient jusqu'à résolution complète des symptômes car une amélioration initiale peut être suivie d'une détérioration rapide.

L'hypersensibilité peut être difficile à distinguer d'une RAP symptomatiquement parlant, c'est pourquoi en cas de suspicion, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et de manière définitive.

- Après la perfusion :

Les patients doivent rester en observation pendant au moins une heure suivant la fin de la perfusion. Les médecins doivent prévenir leurs patients que des RAP peuvent survenir également dans les 24 heures suivant la perfusion, de manière à ce qu'ils restent en alerte de tout symptôme anormal.

Deux traitements de prémédication doivent précéder chaque perfusion d'Ocrevus® (Roche 2018b) afin de réduire la fréquence et la sévérité de ce type de réaction : 100 mg de Méthylprednisolone (ou équivalent) par voie intraveineuse associé à une prise d'antihistaminique environ 30 minutes avant chaque perfusion. Une prémédication par antipyrétique (Paracétamol) par exemple peut également être envisagée.

Il existe plusieurs cas de figure imposant un ajustement de la perfusion suite à une RAP (Roche 2018b) :

- RAP engageant le pronostic vital telle qu'une réaction d'hypersensibilité aiguë ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

La conduite à tenir consistera en un arrêt immédiat de la perfusion et une prise en charge par un traitement approprié du patient. Ocrevus® devra définitivement être arrêté devant ce type de réaction.

- RAP sévère telle qu'une dyspnée ou un ensemble de symptômes comprenant des bouffées vasomotrices, de la fièvre ou des douleurs pharyngées.

La conduite à tenir consistera en un arrêt immédiat de la perfusion et une prise en charge du patient par des traitements symptomatiques. La perfusion ne pourra être reprise qu'après résolution des symptômes à vitesse réduite de moitié. Aucun autre ajustement ne sera nécessaire concernant les perfusions suivantes sauf si une RAP se présente de nouveau.

- RAP légères à modérées tels que des céphalées.

La conduite à tenir consistera en une réduction de moitié de la vitesse de perfusion, maintenue pendant au moins 30 minutes. Si elle est tolérée, la vitesse de perfusion pourra alors être réajustée à la vitesse initiale. Aucun autre ajustement ne sera nécessaire concernant les perfusions suivantes sauf si une RAP se présente de nouveau.

Concernant les RAP légères à modérées et celles sévères, le ralentissement de la vitesse de perfusion aura pour conséquence directe une augmentation de la durée totale de perfusion mais en aucun cas la dose totale ne sera modifiée. Il n'y a pas de recommandation en vigueur au sujet d'une réduction de la dose d'Ocrevus® (Roche 2018a).

Dans les études cliniques contrôlées, aucune RAP fatale n'a été rapportée (Roche 2018b).

Lors des études OPERA et ORATORIO, que la dose de 600 mg ait été administrée en une perfusion unique ou bien divisée en deux perfusions de 300 mg espacées de 2 semaines, les profils RAP par perfusion ont été jugés similaires bien que le nombre total de RAP ait été plus important dans l'étude SEP-PP du fait du schéma 2 fois 300 mg et donc d'un nombre total d'administration plus important. Par conséquent, il sera recommandé, après l'administration de la première dose, d'administrer Ocrevus® en perfusion unique de 600 mg afin de réduire le risque de survenue d'une RAP.

b. Infections

L'administration d'Ocrevus® doit être reportée chez les patients présentant une infection active (Roche 2018b) et jusqu'à résolution complète de celle-ci. Avant de débiter un traitement, le statut immunitaire doit par conséquent être vérifié. La constatation d'un déficit immunitaire sévère contre-indique la possibilité de traiter.

Il a été prouvé un parallèle entre infection par le virus de John-Cunningham (JC), développement d'une LEMP et certains traitements de la SEP (dont les anticorps anti-CD20) chez des patients présentant des facteurs de risque. C'est pourquoi le risque ne peut être écarté avec Ocrevus® et toutes les mesures de précautions doivent être prises. Les médecins sont appelés à être vigilants afin de détecter les signes et symptômes précoces de LEMP (Roche 2018b) qui peuvent se révéler similaires à ceux de la SEP en elle-même, compliquant leur dépistage. Dans le cas où il y a suspicion de LEMP, le traitement par Ocrevus® est interrompu et une évaluation doit être entreprise notamment par une IRM, un test de confirmation recherchant le virus JC dans le LCR ainsi que des évaluations neurologiques répétées. Une LEMP confirmée impose un arrêt définitif du traitement (Roche 2018b).

Un dépistage du VHB doit obligatoirement être effectué (Roche 2018b) chez tous les patients avant l'administration du traitement par Ocrevus® de part une réactivation du virus, débouchant dans certains cas sur une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique voire un décès rapportés chez certains patients traités par anticorps anti-CD20. Concernant les patients présentant un VHB actif, ils ne doivent pas être traités par Ocrevus® (Roche 2018b). Ceux avec une sérologie positive doivent consulter un médecin spécialisé en hépatologie (Roche 2018b) avant de débiter le traitement et doivent être surveillés et pris en charge afin de prévenir une réactivation de l'hépatite B.

Au cours des études cliniques contrôlées de la SEP-R versus Interféron-bêta-1a, a été constatée une augmentation du taux d'infection grave entre la deuxième et la troisième année de traitement mais pas les années suivantes (Roche 2018b). Aucune augmentation du taux d'infections graves n'a été observée dans la SEP-PP.

1 – Infection des voies respiratoires

On va différencier les voies respiratoires supérieures (VRS) des voies respiratoires inférieures (VRI). Les VRS sont extra-thoraciques et composées du nez, des fosses nasales, de la bouche, du pharynx et du larynx. Les VRI sont quant à elles intra-thoraciques et composées d'une zone de conduction (trachée, bronches souches et lobaires, bronchioles) et d'une zone d'échange (conduits et sac alvéolaires, alvéoles pulmonaires).

Lors des études cliniques contrôlées, dans 80 à 90% des cas, les infections des voies respiratoires rapportées à Ocrevus® étaient essentiellement légères à modérées (Roche 2018b).

2 – Herpès

Les infections herpétiques dans les études cliniques contrôlées comprenaient : zona, herpès simplex, herpès buccal, herpès génital... Elles étaient surtout retrouvées dans les groupes Ocrevus® (Roche 2018b).

Ces infections ont été pour la plupart légères à modérées (Roche 2018b) et les patients ont guéri avec un traitement standard. Dans les études *versus* placebo (SEP-PP), s'est révélée une proportion plus importante de patient développant un herpès buccal dans le groupe Ocrevus® (Roche 2018b).

c. Anomalies biologiques

1 – Immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines douées d'une fonction anticorps, appartenant à la fraction gamma des protéines sériques. Elles possèdent un rôle crucial dans les interactions entre les cellules impliquées dans le système immunitaire.

Il en existe 5 classes :

- Les immunoglobulines G ou IgG sont les plus abondantes.
Taux normal : 12 g / L de sang.
Elles sont fabriquées lors d'un contact avec un antigène et protègent l'organisme contre les bactéries, les virus et certaines toxines présentes dans le sang et la lymphe. D'autre part, elles fixent le complément, participent à la réponse mémoire et traversent le placenta procurant une immunité passive au fœtus.
- Les immunoglobulines A ou IgA.
Taux normal : 2 g / L de sang.
Elles sont trouvées essentiellement dans les sécrétions comme la salive, le suc intestinal, la sueur et le lait maternel. Leur rôle essentiel est d'empêcher tout agent pathogène de se lier à une cellule et plus particulièrement aux cellules de recouvrement constituant les muqueuses et l'épiderme.
- Les immunoglobulines M ou IgM.
Taux normal : 1 g / L de sang.
Elles sont présentes à la surface de la membrane des lymphocytes B naïfs et sont sécrétées lors du premier contact de l'organisme avec un antigène par les plasmocytes. Leur présence anormalement élevée signe une infection en cours.
- Les immunoglobulines D ou IgD.
Taux normal : 0,2 g / L de sang.
Sont une variété d'immunoglobulines le plus souvent attachée à la surface des lymphocytes B où elles jouent un rôle de récepteur des antigènes. Elles

participeraient à la maturation des lymphocytes leur permettant d'être opérationnels.

- Les immunoglobulines E ou IgE.

Taux normal : 450 nanog / L de sang.

Sont plus volumineuses que les IgG. Elles sont sécrétées par les plasmocytes au niveau de la peau, des voies digestives, des amygdales et des voies respiratoires. Cette variété est reliée aux mastocytes et granulocytes basophiles. Elles participent à la réaction inflammatoire et à la fabrication d'histamine impliquée dans les réactions allergiques. Ses concentrations augmentent fortement dans les cas d'allergies graves et en présence de parasites dans le tube digestif.

Il a été constaté, d'après les études cliniques contrôlées, que le traitement par Ocrevus® entraînerait une diminution des immunoglobulines totales, principalement due à une réduction des IgM. Une relation pourrait être probable entre la réduction prolongée des IgG, IgM ou IgA et la survenue d'infections graves.

Immunoglobulines	Valeur de référence
IgG	12 g / L
IgA	2 g / L
IgM	1 g / L
IgD	0,2 g / L
IgE	450 nanog / L

Tableau 27 : Valeurs de référence des différentes immunoglobulines

2 – Lymphopénie

Une lymphopénie est un trouble sanguin caractérisé par un nombre de lymphocytes (B et T) inférieur à la normale lors d'un hémogramme, soit moins de 1 500 cellules par mm³

(LIN). Il en résulte une atteinte de l'efficacité du système immunitaire qui peine à défendre le corps des attaques extérieures notamment contre les bactéries, virus, champignons ou encore parasites.

Il en existe de plusieurs grades :

- Grade 1 : entre 800 cellules par mm^3 et LIN.
- Grade 2 : entre 500 et 800 cellules par mm^3 .
- Grade 3 : entre 200 et 500 cellules par mm^3 .
- Grade 4 : < à 200 cellules par mm^3 .

Lors des études cliniques contrôlées, la majorité des diminutions lymphocytaires observées chez les patients traités par Ocrevus® était de grade 1 et de grade 2, environ 1% des patients a présenté un grade 3 et aucun n'a présenté un grade 4 (Roche 2018b). Il a également été observé une augmentation du taux d'infections graves durant les périodes de lymphopénie mais le nombre d'infections était trop faible (Roche 2018b) pour établir une conclusion définitive.

3 – Neutropénie

Une neutropénie correspond à un trouble hématologique caractérisé par un taux bas de granulocytes ou polynucléaires neutrophiles dans le sang. Une classification en ressort selon la gravité :

- Neutropénie « normale » :
Avec près de 2 000 neutros / μL de sang constituant un risque minime d'infection.
- Neutropénie légère :
Entre 1 000 et 1 500 neutros / μL de sang constituant un risque léger d'infection.
- Neutropénie modérée :
Entre 500 et 1 000 neutros / μL de sang constituant un risque modéré d'infection.
- Neutropénie sévère :
Avec moins de 500 neutros / μL de sang constituant un risque sévère d'infection.
- Agranulocytose :
Avec un nombre de neutrophiles inférieur à 100 / mm^3 exposant l'organisme à un risque infectieux majeur.

Dans les études cliniques contrôlées, la majorité des cas de neutropénie a été transitoire, c'est-à-dire observée une seule fois pour un patient donné traité par Ocrevus®, et de sévérité de grades 1 et 2 (Roche 2018b). Un patient avec une neutropénie de grade 3 et un autre avec une de grade 4 ont eu besoin d'avoir recours à un traitement spécifique (Roche 2018b) avec facteur de croissance granulocytaire, et ont continué à recevoir Ocrevus® après résolution de cette diminution de leurs neutrophiles.

4 – Autre

Un patient ayant reçu 2 000 mg d'Ocrevus® est décédé d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) d'étiologie inconnue, suite à un examen IRM, 12 semaines après la dernière perfusion (Roche 2018b). Une réaction anaphylactique à l'agent de contraste à base de de gadolinium de l'IRM pourrait avoir contribué à ce SIRS.

M / Surdosage

La dose la plus forte étudiée à ce jour chez des patients atteints de SEP est de 2 000 mg (Roche 2018b), administrée en deux perfusions intraveineuses de 1 000 mg chacune séparée de 2 semaines (étude de recherche de phase II dans la SEP-R).

Les effets indésirables médicamenteux ont été concordants avec le profil de sécurité d'emploi d'Ocrevus® dans les études cliniques pivots (Roche 2018b).

Aucun antidote spécifique n'existe pour le traitement du surdosage en Ocrelizumab. La conduite à tenir consiste en l'interruption immédiate de la perfusion et la mise en observation du patient afin de prévenir d'éventuelles RAP (Roche 2018b).

2 – Place d’Ocrevus® dans la prise en charge actuelle de la sclérose en plaques

A / Parcours d’Ocrevus® dans le reste du monde (quelques dates)

a. 28 mars 2017

Ocrevus® est homologué par la FDA (*Food and Drug Administration*) qui est l’agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, pour le traitement des adultes souffrant de formes récurrentes de SEP et de SEP primaire progressive. Il devient le premier approuvé aux Etats-Unis pour cette forme PP.

b. 15 aout 2017

Cette date signe l’approbation d’utilisation d’Ocrevus® pour le traitement des patients adultes atteints de SEP récurrente-rémittente évolutive au Canada, suite aux études OPERA I et OPERA II.

c. 28 septembre 2017

Ocrevus® est homologué en Suisse pour le traitement de la SEP récurrente et primaire progressive. Ocrevus® est le premier médicament homologué en Suisse pour la prise en charge de la SEP-PP. Cette homologation est la première en Europe par ce médicament, qui était par ailleurs déjà approuvé en Amérique du Nord, en Amérique du Sud, au Moyen-Orient et en Australie.

d. 10 novembre 2017

Le CHMP (comité des médicaments à usage humain) émet un avis favorable dans les indications suivantes (HAS 2018a) :

- *Ocrevus® is indicated for the treatment of adult patients with early primary progressive multiple sclerosis (PPMS) in terms of disease duration and level of disability, and with imaging features characteristic of inflammatory activity.*
Ocrevus® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de SEP 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.
- *Ocrevus® is indicated for the treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features.*

Ocrevus® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de SEP récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.

→ Indication de l'AMM de la spécialité Ocrevus® qui n'a pas fait l'objet d'une ATU de cohorte.

e. 15 février 2018

A cette date, Roche Canada annonce l'approbation d'Ocrevus® pour le traitement de la SEP primaire progressive à un stade précoce chez l'adulte. Il est le premier médicament modificateur de l'évolution de la SEP à avoir été homologué, selon certains critères, pour la prise en charge des personnes aux prises avec cette forme de la maladie.

f. 14 juin 2018

Roche publie un communiqué de presse dans lequel il précise qu'Ocrevus® serait homologué dans près de 60 pays, comptant environ 50 000 patients traités dans le monde.

B / Parcours d'Ocrevus® en France

a. ATU de cohorte : octroi du 7 décembre 2017 au 23 février 2018

Cette ATU de cohorte a été encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication suivante : traitement des patients adultes atteints de SEP primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau de handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

- Pour les patients âgés de 18 à 55 ans inclus.
- Avec un score EDSS compris entre 3 et 6,5.
- Une ancienneté de la maladie depuis les premiers symptômes de SEP :
 - Inférieure à 10 ans pour les patients ayant un score EDSS ≤ 5.
 - Inférieure à 15 ans pour les patients ayant un score EDSS > 5.
- Des données IRM devront confirmer l'activité inflammatoire chez les patients éligibles à un traitement par Ocrelizumab.

En conclusion, entre le 7 décembre 2017 et le 23 février 2018, 10 patients ont été exposés à Ocrevus® dans le cadre de l'ATU, conformément au PUT. De plus il est à noter qu'aucune nouvelle information de sécurité n'a été mise en évidence.

b. AMM délivrée le 8 janvier 2018

Octroyée au laboratoire Roche après avis favorable de la Commission Européenne (CE) et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), dans les indications suivantes :

- « Ocrelizumab est indiqué 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. »
- « Ocrevus est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie. »

c. Avis de la commission de transparence (CT) du 30 mai 2018 (HAS) / SEP-R

L'avis de cette CT porte sur la demande d'inscription de la spécialité Ocrevus® sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante (HAS 2018c) : « traitement des patients adultes atteints de formes actives de SEP récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie. »

Les SEP récurrentes regroupent SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) et SEP secondairement progressive (SEP-SP) avec poussées surajoutées.

La population cible d'Ocrevus® dans cette indication serait au maximum de 43 740 patients (HAS 2018c) en France.

Etant indiqué dans les formes actives de SEP-R, Ocrevus® a été comparé :

- Aux médicaments recommandés dans le traitement de première intention des SEP-RR actives.
- Aux médicaments réservés aux formes de SEP-RR très actives ou sévères.
- Et aux médicaments des formes de SEP-SP.

Selon le niveau de handicap, la prise en charge des SEP-R repose également sur :

- Les soins de supports et les traitements de la douleur.
- La rééducation.
- Les traitements symptomatiques de la spasticité.
- Les traitements symptomatiques et préventifs des troubles génito-sphinctériens.
- Et les dispositifs médicaux selon le niveau de handicap.

Service médical rendu (SMR)

Ocrevus® est un traitement à visée préventive des poussées et de la progression du handicap. Le rapport efficacité / effets indésirables s'est révélé important dans toutes les formes de SEP-R (SEP-RR et SEP-SP avec poussées). Mais il est important à rappeler que cette supériorité a été prouvée *versus* Interféron-bêta-1a dans une population majoritairement atteinte de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire. C'est pourquoi il persiste des incertitudes quant à la tolérance à moyen et long termes.

Des alternatives thérapeutiques existent dans cette indication. Ocrevus® est proposé en première ou deuxième intention dans toutes les formes actives de SEP-R (SEP-RR et SEP-SP avec poussées).

Il subsiste néanmoins un intérêt de santé publique compte tenu (HAS 2018c) :

- De la gravité de la forme active de SEP récurrente.
- De sa prévalence estimée à environ 72 900 patients en France.
- Du besoin médical insuffisamment couvert identifié.
- De la réponse apportée par Ocrevus® au besoin médical identifié dans les SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, en raison de l'impact sur la morbidité c'est à dire de l'impact positif sur le handicap. Dans les formes de SEP-RR très active et SEP-SP, Ocrevus® n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié, faute de données robustes permettant de documenter un retentissement sur la morbidité et la qualité de vie dans ces situations cliniques.
- De la potentielle incidence d'Ocrevus® sur l'organisation des soins du fait d'une utilisation hospitalière et de la nécessité d'une surveillance particulière en raison du risque très fréquent de RAP.

Par conséquent, la commission considère que le SMR par Ocrevus® est **important** dans « le traitement des patients adultes atteints de formes actives de SEP-R définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie ». (HAS 2018c)

Amélioration du service médical rendu (ASMR)

Prenant en compte (HAS 2018c) :

- La démonstration de supériorité d'Ocrevus® *versus* Interféron-bêta-1a dans deux études de phase III sur le taux annualisé de poussée et sur le niveau de handicap.
- Le caractère sélectionné de la population étudiée et majoritairement atteinte de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.
- Le gain modeste et cliniquement pertinent sur les critères de jugement, sans amélioration de la qualité de vie des patients.

- L'absence de données comparatives directes *versus* les traitements des formes très actives ou sévères de SEP-R.
- L'absence de données chez les patients atteints de SEP-SP active.
- Les incertitudes majeures sur la tolérance au-delà de 2 ans d'utilisation et en particulier les conséquences sur le long terme d'une lymphodéplétion dans cette maladie chronique évoluant sur de nombreuses années.

La commission considère qu'Ocrevus® (HAS 2018c) :

- Apporte une ASMR **modérée** (ASMR III) *versus* Interféron-bêta-1a chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.
- **N'apporte pas d'ASMR** (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.

Place dans la stratégie thérapeutique

Ocrevus® est un traitement de première ou deuxième intention (HAS 2018c) dans toutes les formes actives de SEP récurrente (SEP-RR ou SEP-SP avec poussées). Sa supériorité a été établie *versus* Interféron-bêta-1a chez des patients majoritairement atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.

De plus, il n'a pas été possible de quantifier l'apport thérapeutique supplémentaire d'Ocrevus® chez les patients atteints de SEP-R « très active », en l'absence de comparaison directe aux médicaments utilisés spécifiquement dans ce type de SEP (Tysabri® et Gilenya®), ainsi que dans les SEP-SP avec poussées.

Recommandations et conclusion

La commission de transparence, au 30 mai 2018, donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication évaluée ici et aux posologies de l'AMM. Tout cela dans la limite de demandes particulières inhérentes à la prise en charge et de données.

- La première demande prend en compte la complexité de la prise en charge de la SEP-R très active et dans ces situations cliniques, l'instauration et les décisions d'arrêt de traitement devront être prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la SEP.
- La deuxième concerne la collecte de données observationnelles communes à l'ensemble des médicaments indiqués dans la SEP-R très active, sévère ou hautement active associée à une invalidité, qui serait mise en place dans le but de documenter (HAS 2018c) :

- Les conditions d'utilisation des médicaments et les caractéristiques des patients traités.
- Les durées de traitement et les motifs d'arrêt de prescription.
- Les séquences de traitement en France.

Et pour y répondre, la CT encourage le recours à l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP) (HAS 2018c). L'OFSEP a pour but le maintien et le développement de la cohorte de patients SEP en associant aux données cliniques EDMUS, les données d'imagerie et les prélèvements biologiques. L'objectif étant de proposer un protocole IRM homogène, moderne et réalisable, de traiter et d'intégrer les IRM tout en les rendant accessibles pour les chercheurs et à terme les médecins.

d. Avis de la commission de transparence (CT) du 11 juillet 2018 (HAS) / SEP-PP

L'avis de cette CT porte sur la demande d'inscription de la spécialité Ocrevus® sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante (HAS 2018b) : « traitement des patients adultes atteints de SEP 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. »

La population cible d'Ocrevus® dans cette indication serait au maximum de 3 000 patients (HAS 2018b) en France.

Service médical rendu (SMR)

Ocrevus® est un traitement à visée préventive de la progression du handicap mais compte tenu du gain modeste dans le délai d'apparition d'un handicap établi *versus* placebo après 120 semaines de traitement et du profil de tolérance marqué par des infections, des RAP et un risque potentiel de développement de tumeurs malignes, le rapport efficacité / effets indésirables a été jugé « moyen » (HAS 2018b). Il n'existe cependant pas d'alternative thérapeutique et est donc proposé en traitement de première intention.

L'intérêt de santé publique est néanmoins fort compte tenu (HAS 2018b) :

- De la gravité de la forme de SEP primaire progressive.
- De sa prévalence estimée à 13 000 patients en France.
- Du besoin médical non couvert.
- De l'absence de réponse à ce besoin identifié en raison d'un impact faible sur la morbidité dont la pertinence clinique n'est pas assurée, et qui a été observé dans une population de patients sélectionnée, et de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie.

- Du potentiel impact d'Ocrevus® sur l'organisation des soins du fait d'une utilisation hospitalière et de la nécessité d'une surveillance particulière en raison du risque très fréquent de RAP.

Par conséquent, la commission considère que le SMR par Ocrevus® est **modéré** dans « le traitement des patients adultes atteints de SEP 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. » (HAS 2018b)

Amélioration du service médical rendu (ASMR)

Prenant en compte :

- La démonstration de la supériorité d'Ocrevus® *versus* placebo dans une seule étude de phase III : ORATORIO.
- Le caractère sélectionné de la population de cette étude particulièrement en termes d'âge (18 – 55 ans).
- Le gain dans le délai d'apparition du handicap confirmé à 12 ou 24 semaines, modeste et dont la pertinence clinique n'est pas assurée (gain absolu < 4% après 120 semaines de traitement).
- L'absence d'amélioration de la qualité de vie de ces patients.
- Les incertitudes majeures sur la tolérance à long terme d'une lymphodéplétion dans cette maladie chronique évoluant sur de nombreuses années.

La commission considère qu'Ocrevus® **n'apporte pas d'ASMR** (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de la SEP primaire progressive.

Place dans la stratégie thérapeutique

Ocrevus® est un traitement de première intention des patients adultes atteints de 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.

Son efficacité et sa tolérance dans les formes plus sévères de SEP-PP n'ont pas été établies, par conséquent son utilisation ne doit pas être envisagée chez les patients ayant un handicap avancé.

Recommandations et conclusion

La commission de transparence, au 11 juillet 2018, donne un avis favorable à l'inscription d'Ocrevus® sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans

l'indication évaluée ici et aux posologies de l'AMM. Tout cela dans la limite des demandes particulières inhérentes à la prise en charge et des données.

- La première demande prend en compte l'indication précise de l'AMM. C'est-à-dire que les décisions d'instauration ou d'arrêt de traitement devront être prises obligatoirement après consultation d'un centre de ressource et de compétences dans la SEP, labellisé dans le cadre du plan maladies neurodégénératives.
- La deuxième concerne une collecte de données observationnelles compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance sur le long terme, afin de documenter (HAS 2018b) :
 - Les conditions d'utilisation du médicament et les caractéristiques des patients traités.
 - Les durées de traitement et motifs d'arrêt de prescription.
 - L'efficacité à long terme, notamment en termes d'évolution du handicap.
 - Et la tolérance à long terme.

Et pour y répondre, la CT encourage le recours à l'OFSEP (HAS 2018b).

La commission regrette, par ailleurs, l'absence de données comparatives avec le Rituximab (HAS 2018b) qui est un autre anti-CD20. En effet, une étude Ocrevus® *versus* Rituximab pourrait permettre une clarification de sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle.

e. Arrêté du journal officiel (JO) du 22 février 2019

Cet arrêté provient du JO de la république française, modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation.

La seule indication thérapeutique ouvrant droit à la prise en charge en sus par l'Assurance Maladie est, pour Ocrevus® :

- Le traitement des patients adultes atteints de formes actives de SEP-R définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.

Partie IV : Ouverture sur une prise en charge de la sclérose en plaques à l'officine

La prise en charge d'un patient atteint de SEP, comme celle de tout patient chronique, se doit d'être suffisamment globale et personnalisée en fonction de ses besoins, c'est pourquoi la pluridisciplinarité des soignants reste incontournable. Le but étant d'apporter un confort de vie le plus « équivalent » possible à un patient non atteint ainsi que de prévenir et faire face à n'importe quelle évolution pouvant le mettre en péril. La SEP est une pathologie pouvant engendrer un certain degré d'handicap, les professionnels de santé encadrants n'auront de cesse d'essayer d'y palier un maximum, de le prévenir lui ainsi que sa possible détérioration au cours du temps.

Tout au long de son parcours médical et ce depuis l'annonce diagnostic, le patient, s'il le souhaite, peut bénéficier de séances d'éducation thérapeutique proposées par un professionnel qualifié. Ces séances vont lui permettre premièrement d'acquérir ou de parfaire ses connaissances sur sa maladie mais également de mieux l'appréhender et de mieux vivre avec au quotidien.

Enfin, on pourrait imaginer un rôle un peu plus actif pour le pharmacien d'officine dans cette pathologie dans la continuité des entretiens asthmes, AVK et bilans de médication. En effet aujourd'hui il n'est pas tellement mis en avant au sein du parcours du patient SEP alors qu'il pourrait s'y intégrer davantage en relation avec le neurologue et le médecin généraliste entres autres.

1 – Prise en charge pluridisciplinaire

A / Professionnels impliqués dans le bilan initial, les traitements et le suivi

Ils sont du domaine du (HAS 2015) :

- Médecin généraliste
- Neurologue
- Médecin de MPR (médecine physique et de rééducation)
- Ophtalmologue

La détection d'un patient atteint de SEP peut être du domaine du médecin généraliste en premier lieu mais plus particulièrement du neurologue, l'évaluation étant très habituellement réalisée en milieu hospitalier. La prescription initiale et le renouvellement d'un traitement de fond appartiennent au neurologue qui examinera le patient selon les besoins annuellement ou de manière plus rapprochée si son état l'impose. Conjointement

avec celui-ci, le médecin traitant en assure le suivi, le dépistage des effets indésirables, intervient pour les traitements à visée symptomatique et les soins de premier recours.

La médecine physique et de réadaptation est une spécialité médicale dirigée vers une récupération de capacités fonctionnelles et de la qualité de vie de patients atteints de handicap. Le médecin de MPR aura pour but de dresser le bilan du handicap et de prendre en charge la rééducation fonctionnelle, connaissant les spécificités de la maladie, en articulation avec les autres intervenants paramédicaux appropriés. De plus, il interviendra sur le suivi du projet individualisé de rééducation et sur les ajustements éventuels selon le handicap et son évolution.

Un ophtalmologue devra être consulté avec au moins un fond d'œil initial systématique lors du bilan initial chez tous les patients, puis, selon les besoins si des troubles visuels apparaissent.

B / Professionnels de santé à recourir selon les besoins

Urologue	Selon les besoins, bilan des troubles génito-urinaires
Gynécologue et obstétricien	Selon les besoins, bilan des troubles gynécologiques et d'éventuelles grossesses
Gastro-entérologue	Selon les besoins, bilan des troubles digestifs (transit et proctologie notamment) et règles hygiéno-diététiques
Psychiatre	Selon les besoins et souhaits du patient
Autres spécialités	Selon les besoins, en fonction des complications, séquelles ou symptômes associés
Kinésithérapeute	Selon la prescription, dès qu'une gêne fonctionnelle apparaît et est accessible à la kinésithérapie
Ergothérapeute	Selon la prescription, en fonction des incapacités et du handicap

Orthophoniste	Selon la prescription, incluant un bilan des troubles cognitifs parfois précoces
Podologue	Selon la prescription
Orthoptiste	Selon les besoins
Dentiste	Selon les besoins
Diététicien	Selon la prescription, mise en place de règles hygiéno-diététiques
Infirmier	Selon les besoins, il intervient pour la réalisation des actes selon la prescription médicale et pour son rôle propre selon la démarche clinique infirmière (DCI) par une aide, un accompagnement et une éducation du patient et de ses aidants
Réunion de concertation pluridisciplinaire	Selon les besoins, notamment pour la prise en charge de patients complexes
Psychologue clinicien et neuropsychologue	Selon les besoins et la demande, il est recommandé de faire appel à un psychologue clinicien spécifiquement formé qui organisera la mise en place de tests neuropsychologiques, d'un soutien psychologique et/ou encore d'une rééducation cognitive
Pharmacien	Fait également parti intégrant du parcours de soins des patients SEP. Il s'assure de la bonne dispensation des différentes ordonnances, du suivi des traitements ambulatoires en articulation avec le médecin traitant et peut assurer un relai auprès du patient

Tableau 28 : Liste des différents professionnels impliqués dans le suivi d'un patient SEP

Un panel de professionnels de santé fait partie intégrante de la prise en charge d'un patient SEP qu'il consulte suivant ses besoins et l'évolution de sa maladie (HAS 2015).

La SEP constitue un prototype d'affection chronique nécessitant une prise en charge multidisciplinaire bien coordonnée entre les différents intervenants. D'où l'intérêt d'une prise en charge globale dans le cadre d'un réseau, dédié ou non, et en articulation avec des structures spécialisées.

L'annonce du diagnostic doit faire de pair avec une prise en charge adaptée et un accompagnement du patient ainsi que de son entourage. L'imprévisibilité de la réaction du patient ainsi que de ses proches rend difficile l'annonce d'une maladie qualifiée de « grave » en règles générales. Une prise en charge psychologique précoce permet dans certains cas l'acceptation et l'adaptation à la réalité.

2 – Education thérapeutique (ETP)

L'éducation thérapeutique a été reconnue pour la première fois dans un rapport de l'OMS publié en 1998 mais c'est la loi du 21 juillet 2009 (loi HPST) qui l'introduit dans le droit français. Elle constitue une des dimensions de l'activité de divers professionnels de santé qui vont alors s'assurer de l'implication active du patient touché par une maladie chronique. En effet sa mise en œuvre ne peut se faire sans l'accord du patient et son entière collaboration.

L'ETP commence dès l'annonce du diagnostic qui s'assortit d'une information sur la maladie, ses conséquences et son retentissement sur la vie personnelle, familiale et socio-professionnelle. Elle va ensuite se poursuivre tout au long du parcours du patient vis-à-vis duquel accompagnement et soutien psychologique joueront un rôle capital dans la qualité de la prise en charge.

L'information portera aussi sur les traitements disponibles, les effets indésirables possibles des différents traitements reçus par le patient, la planification des examens de routine ou de dépistage de complications éventuelles et leurs résultats. Elle s'accompagne d'un apprentissage de la gestion de la fatigue et de la vie au quotidien, de l'auto-rééducation et du renforcement musculaire ainsi que de conseils et d'une information sur les contre-indications. L'éducation thérapeutique comporte également un apprentissage des injections, des sondages et autres gestes techniques pour les patients qui en ont besoin et leurs aidants. Lors des séances, pourront être mis à disposition des outils et/ou des supports pédagogiques dans le but d'une meilleure structuration de l'intervention de l'éducateur et de faire participer le patient en le rendant acteur dans l'entretien.

L'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours du patient et les différents professionnels de santé en évaluent le besoin avec lui. Un des maîtres mots est la « personnalisation » des séances, le professionnel qui les réalise doit s'adapter et proposer au patient un programme où ce dernier est au cœur de chaque problématique en se basant notamment sur ses acquis et son mode de vie. Une même pathologie ne pourra pas être traitée de la même manière pour tous les patients.

Les objectifs de l'ETP:

- Elle est complémentaire à la stratégie thérapeutique et fait partie intégrante du plan de soins pour améliorer la santé et la qualité de vie du patient, prévenir les complications ou les retarder.
- Elle encourage le patient à assumer un rôle actif au sein de l'équipe de soins qui le soigne.
- Elle facilite l'apprentissage de l'autogestion de la ou des maladies chroniques en tant que capacité individuelle de gérer les symptômes, les traitements, les conséquences physiques et psychologiques et les changements de mode de vie qui en résultent.

Plusieurs notions importantes sont émergentes dans l'éducation du patient :

- L'information du patient.
- L'adhésion au traitement qui participe à améliorer l'observance des patients chroniques.
- L'« apprentissage de l'autogestion » recouvrant diverses interventions éducatives combinées ou non entre elles.
- Les programmes transversaux à plusieurs maladies chroniques ne portent pas sur la gestion de la maladie en elle-même mais sur ses répercussions.

3 - La sclérose en plaques à l'officine

A / Sclérose en plaques : prise en charge pluridisciplinaire

Le pharmacien d'officine fait partie intégrante du parcours de soins des patients chroniques et aujourd'hui, son rôle est en pleine évolution et ses domaines d'activité en plein essor. En effet, et ce depuis quelques années déjà, les pharmaciens volontaires ont la possibilité de s'engager dans le suivi de certains patients sous traitements chroniques mais limités pour le moment à trois types (Ameli) :

- Patients sous anticoagulants oraux.
- Patients asthmatiques sous corticoïdes inhalés.
- Personnes âgées polymédiquées (au moins 5 molécules) dans le cadre d'un bilan partagé de médication, à partir de 65 ans en ALD ou 75 ans (plus récemment).

C'est la convention nationale du 4 avril 2012 (Ameli) qui a eu l'ambition de promouvoir la qualité de la dispensation ainsi que le conseil et l'accompagnement des patients souffrant de maladies chroniques. Le rôle du pharmacien sera d'agir en prévention des risques et de contribuer au suivi et à la bonne observance des traitements. Cet accompagnement pharmaceutique se traduit par la réalisation de plusieurs entretiens par an hors comptoir, c'est-à-dire dans un espace dit de confidentialité et vise principalement à aider les patients à comprendre l'action des traitements afin d'améliorer l'observance et de réduire les risques iatrogéniques.

La SEP s'inscrivant dans la liste des pathologies chroniques pourrait alors bénéficier de ce type d'entretien en imaginant un suivi dès l'instauration d'une thérapeutique de fond puis tous les ans en relation avec le médecin traitant et éventuellement le neurologue. Il sera question notamment d'apporter un complément d'informations concernant la maladie en elle-même ainsi que les mises en garde par rapport à la survenue de « poussées » mais également la prévention voire l'accompagnement et les solutions face au handicap pouvant évoluer au fil des ans. Le pharmacien d'officine pourra également être amené si besoin à orienter le patient vers un autre professionnel de santé au besoin en fonction de l'évolution de sa maladie.

B / Ce que le pharmacien d'officine peut apporter aux patients SEP

La SEP est une maladie faisant, à tort, peu l'objet de la prise en charge du pharmacien d'officine, alors qu'il pourrait y trouver tout à fait sa place auprès des patients atteints, tant sur le point d'un accompagnement psychologique que dans l'éventuelle détection des effets indésirables lors de la dispensation, de l'explication des différents traitements associés à sa maladie. Le pharmacien fait partie intégrante de l'entourage médical du patient, il le verra

minimum une fois par mois dans le cadre de la délivrance mensuelle de ses traitements et pourrait donc se positionner encore plus acteur des soins au même titre que les autres malades chroniques.

Un bon nombre de patient vit une vie « normale » ou presque, au moyen de quelques adaptations dans la vie quotidienne, sociale et professionnelle, d'autant plus faciles à accepter que le patient connaît sa maladie, qu'il sait anticiper ou savoir comment réagir face à une situation à risque et qu'il existe un climat de confiance entre lui et les professionnels de santé qui l'entourent.

Le pharmacien peut faire état avec le patient de divers sujets en lien avec sa pathologie :

- Les situations pouvant être qualifiées de plus à risque de déclencher une poussée, même si dans la plupart des cas, elles surviennent de manière aléatoire et imprévisible.
- Les précautions à prendre quant à la prise d'un traitement corticoïde de courte durée par voie orale en lien avec la survenue d'une poussée, si le cas se présente.
- Les informations générales à propos des traitements de fond, les précautions d'usage et leur bonne manipulation.
- La prévention des effets indésirables des différentes thérapeutiques (de fond et symptomatiques).
- La mise en évidence d'un besoin concernant le handicap pour les patients touchés, d'outils pouvant améliorer la qualité de vie et maintenir l'autonomie qu'il est parfois plus aisé d'évoquer avec le pharmacien. Il s'agira si possible de proposer une solution à chaque difficulté particulière rencontrée par le patient dans son quotidien, dans la limite des compétences du pharmacien d'officine.
 - Aides à la marche : canne, déambulateur, fauteuil roulant...
 - Aides / aménagement de différentes pièces dans le lieu de vie.
 - Aides / outils dans la vie quotidienne.
 - Sondage urinaire, nécessaire pour stomie dans certains cas...
 - Autre...
- Si besoin, le pharmacien redirigera le patient vers un autre professionnel de santé.
- Il pourra aussi informer le patient ou apporter un complément d'information au sujet de l'existence de réseaux et d'associations de patients.

C / Entretiens à l'officine

a. Entretien d'instauration / changement de thérapeutique de fond

L'instauration ou le changement du traitement de fond est du ressort d'un neurologue, il sera question pour le pharmacien d'officine de reprendre éventuellement ce qui a été dit et d'y apporter si besoin des notions pharmacologiques pour une meilleure compréhension pour le patient. Le pharmacien s'assurera de la bonne manipulation du traitement et du respect de ses bonnes conditions de conservation.

L'instauration de tout traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur impose la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique dont certains examens ainsi que certaines recherches peuvent être variables suivant les risques spécifiques encourus avec un traitement en particulier. Un des buts principaux étant d'en limiter notamment les risques infectieux, très redoutés, ainsi que d'autres problèmes potentiellement gravissimes. Il est réalisé par le médecin prescripteur de la thérapeutique en question soit le neurologue dans les cas de SEP nécessitant son recours. Un point aura donc déjà été fait sur :

- Le bilan sanguin comprenant une NFS (numération formules sanguine), la CRP (*C-reactive protein*), un bilan hépatique, une électrophorèse des protéines sériques, la créatinine et un ionogramme sanguin.
- Une possible infection en cours qu'il faudra à tout prix soigner avant de débiter tout traitement immunomodulateur.
- La vérification du statut immunitaire
- La présence du virus JC (John Cunningham) du fait d'un lien avec le développement d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive notamment lors de l'instauration du Natalizumab (Tysabri®), Diméthyl fumarate (Tecfidera®), Fingolimod (Gilenya®) et Ocrelizumab (Ocrevus®).
- La présence des virus VHB (hépatite B), VHC (hépatite C) et HIV (sida), EBV (Epstein Barr), CMV (cytomégalovirus) et VZV (varicelle – zona).
- Le contrôle et la mise à jour des vaccinations pourront être vérifiés avec la liste des vaccins recommandés :
 - Le vaccin VZV (varicelle – zona) en cas de sérologie négative ou d'absence de varicelle.
 - Le vaccin pneumococcique.
 - Le vaccin contre l'hépatite B si non fait et en cas de sérologie négative.
 - Le vaccin contre la grippe saisonnière et A (H1N1) tous les ans. Ce vaccin pourra faire l'objet d'une surveillance toute particulière du pharmacien d'officine de par ses récentes nouvelles attributions dans le cadre de la vaccination antigrippale (2019).

b. Entretien suite à / en prévention d'un évènement particulier (poussée, voyage...)

Le traitement d'une poussée impose dans la plupart des cas au recours à un traitement corticoïde forte dose :

- En injection intraveineuse exclusivement de Méthylprednisolone à 1 g par jour sur 3 à 5 jours, réalisée à l'hôpital donc sous surveillance médicale stricte.
- En administration par voie orale de 10 comprimés de Médrol® (Méthylprednisolone) 100 mg chaque matin pendant 3 jours, dispensable en pharmacie de ville sur présentation d'une ordonnance hospitalière.

Concernant les précautions à prendre quant à une administration d'une grosse dose de corticoïdes par voie orale, de par les effets indésirables surtout dépendant de la dose et de la durée de traitement (> 3 mois ; ici la durée de traitement ne dépassera pas quelques jours mais des mesures doivent toutefois être prise afin d'en palier toute survenue) :

- Une administration le matin pour contrer l'insomnie engendrée surtout avec une telle dose de cortisone en prise unique.
- Une administration pendant un repas afin d'éviter tout problème digestif de type brûlure d'estomac, ulcère...
- Des précautions quant à l'apport sodé sur quelques jours.
- La surveillance quant à la possible survenue d'une infection bactérienne, mycobactérienne ou virale locale ou générale de par la composante immunosuppressive des corticoïdes.
- L'administration est possible chez les femmes enceintes.

Il n'existe pas de mesure particulière permettant d'éviter la survenue d'une poussée. Ce qui est recommandé néanmoins, c'est d'éviter l'exposition aux chaleurs excessives et aux bains chauds pouvant aggraver certains symptômes (Tourbah 2004) (phénomènes d'Uhthoff). Dans le même sens, la fièvre ne doit pas être négligée (Tourbah 2004) et ainsi être traitée précocement. Toute fièvre persistante doit faire l'objet d'une consultation hâtive auprès du médecin généraliste dans un premier temps.

Les voyages ne sont pas interdits (Tourbah 2004), quelques mesures de précautions doivent toutefois être prises avant et pendant le séjour. Par exemple en lien avec la précaution concernant l'exposition aux chaleurs excessives ou encore à propos des vaccins recommandés. Les vaccins vivants ou atténués ne seront pas conseillés (Tourbah 2004) comme le vaccin contre la fièvre jaune faisant partie du panel des vaccins pour les voyageurs. Chaque situation devra être évaluée au cas par cas.

c. Entretien annuel

Lors de l'entretien annuel, le pharmacien d'officine pourra faire une mise au point avec le patient sur :

- La tolérance de sa thérapeutique de fond et de ses éventuels thérapeutiques symptomatiques ainsi que la survenue d'effets indésirables en rapport avec ces mêmes traitements.
- Une éventuelle détérioration de l'état général, une poussée survenue au cours de l'année ?
- Un handicap nouveau ou aggravé pouvant être soulagé par une aide médical ou matérielle.

Le pharmacien pourra également apporter d'autres informations pouvant être utiles pour les patients (Tourbah 2004) :

- Aucun régime alimentaire n'a fait preuve d'une quelconque efficacité et une activité physique quotidienne et habituelle avec bon sens est recommandée, c'est-à-dire qu'elle ne doit pas aboutir à un épuisement.
- Les plombages dentaires peuvent être maintenus.
- L'anesthésie n'est pas contre-indiquée en vue d'une intervention chirurgicale.
- Il n'y a pas de problème pour envisager une grossesse mais quelques précautions seront à prendre sous la surveillance du neurologue, du médecin généraliste ainsi que du panel de professionnels de santé dévoué au patient : arrêter tout traitement immunomodulateur, éviter de débiter une grossesse dans un période avec beaucoup de poussées... Le risque de poussée tend à diminuer de plus en plus au cours de grossesse, néanmoins ce risque est augmenté dans les 3 à 6 mois suivants l'accouchement. Une péridurale pourra être réalisée si elle est souhaitée.
- On ne dénombre pas de contre-indication particulière à une contraception.

D / Associations de patients et réseaux

a. Quelques associations (TEVA 2017)

Noms des associations	Sites internet
Association Française des Sclérosés en Plaques ou AFSEP	www.afsep.fr
Association des Paralysés de France ou APF – mission SEP	www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr
Association Notre Sclérose	www.notresclerose.org
Fondation pour l’Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques ou ARSEP	www.arsep.org
Fédération Internationale de la Sclérose en Plaques ou MSIF	www.msif.org
Ligue Française contre la Sclérose en Plaques ou LFSEP	www.ligue-sclerose.fr
Union Associative pour Lutter contre la Sclérose en Plaques ou UNISEP	www.unisep.org

Tableau 29 : Exemples d’associations impliquées dans la SEP

b. Quelques réseaux

- Normandie (Basse) : Calvados, Manche, Orne
Réseau RBN-SEP
- Normandie (haute) : Eure, Seine-Maritime
Réseau RES-SEP (Rouen)

Les réseaux ont été officialisés en 2002 et tendent à couvrir chaque région de France. Ils sont formés de professionnels de santé mettant en commun leurs expertises et organisant leurs actions autour d'une pathologie chronique. Le but étant d'améliorer la coordination des soins mais aussi de proposer des actions de prévention et d'éducation à la santé. L'adhésion à un réseau peut être proposée à un patient le plus souvent par le neurologue par le biais d'un consentement écrit et se fait d'une manière totalement gratuitement. En effet le coût de toutes les prestations assurées par les équipes des différents réseaux est pris en charge par l'Agence Régionale de Santé ou ARS à 100%.

c. Administrations : liens utiles

Assurance maladie	www.ameli.fr
ADHAP Services	Aide et maintien à domicile Aide à domicile, repas, tâches ménagères, gardes personnalisées, accompagnement (courses, rendez-vous...), assistance administrative... www.adhapservices.fr
CAF	Caisse d'Allocations Familiales www.caf.fr
Droits et démarches	www.service-public.fr
Handicap	www.social-sante.gouv.fr Travail et handicap www.service-public.fr www.ameli.fr Cap Emploi www.capemploi.com AGEFIPH (fonds pour l'insertion professionnelle des personnes handicapées) www.agefiph.fr
MDPH	Maisons Départementales des Personnes Handicapées www.mdph.fr

Ministère des affaires sociales et de la santé	www.service-public.fr www.social-sante.gouv.fr
Voyages	Recommandations sanitaires, vaccinations, handicap : www.service-public.fr www.social-sante.gouv.fr www.pasteur.fr www.airfrance.com www.vaccination-airfrance.fr www.voyages-sncf.com www.douane.gouv.fr

Tableau 30 : Exemples de liens administratifs utiles dans le quotidien d'un patient SEP

Conclusion

En dépit des fortes avancées récentes dans la recherche et le développement de nouvelles molécules dans le traitement de fond de la SEP, cette maladie reste une maladie grave et encore aujourd'hui source de handicap sévère pour laquelle le besoin médical est encore persistant et important. Cela est vrai dans le traitement des formes rémittentes pour lesquels ce besoin est insuffisamment couvert mais encore plus dans le traitement des formes progressives et plus particulièrement primaires progressives pour lesquels ce besoin est cette fois-ci non couvert.

Les différentes révolutions thérapeutiques au cours du temps ont été majeures dans l'histoire de la prise en charge de la SEP, visant de plus en plus précisément les cibles impliquées dans les phénomènes de physiopathologie de la maladie, réduisant de plus en plus leur impact notamment dans la survenue d'effets indésirables gravissimes et requérant une administration de plus en plus simple et de moins en moins contraignant pour le patient.

Beaucoup d'espoir a été mis sur un nouveau traitement : Ocrevus® qui est apparu comme un des premiers traitements à pouvoir impacter à la fois les formes rémittentes ainsi que les formes primaires progressives. Il a été homologué dans de nombreux pays dans le monde dans lesquels il fut le premier approuvé dans les formes primaires progressives de la maladie, avant d'arriver en France. Les résultats des études n'ont malheureusement pas été à la hauteur des attentes même si c'est un traitement qui est à ce jour présenté, sous réserve de certaines conditions :

- En première ou deuxième intention dans toutes les formes actives de SEP récurrente à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.
- En première intention des patients adultes atteints de SEP-PP à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau de handicap.

Cependant, en France, cette dernière indication concernant la SEP-PP ne sera pas prise en charge à l'hôpital par les régimes d'Assurance Maladie.

Différents axes sont explorés pour la prise en charge de la SEP aujourd'hui par la recherche avec notamment :

- Une meilleure compréhension du mécanisme démyélinisation / remyélinisation avec l'aide de nouvelles techniques d'imagerie IRM.
- La compréhension des phénomènes qui se passent en tout début de maladie afin d'appréhender au mieux la survenue de lésions et d'un éventuel handicap.
- Et le plus urgent porte sur la forme progressive de la maladie pour laquelle nous restons assez démunis d'un point de vue thérapeutique.

Bibliographie et sitographie

Site 1 :

AFSEP. La SEP [Internet]. Association Française des Sclérosés en Plaques. [cité 19 janv 2019].
Disponible sur: <https://afsep.fr/2011/11/22/qui-est-touche-par-la-sep/>

Site 2 :

Ameli. Ameli.fr | Pharmacien [Internet]. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur:
<https://www.ameli.fr/pharmacien>

Site 3 :

ANSM. Surveillance cardio-vasculaire lors de l'instauration du traitement par GILENYA (fingolimod) :
Information de pharmacovigilance -Lettre aux professionnels de santé. [Internet]. 2012 [cité
14 mars 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Surveillance-cardio-vasculaire-lors-de-l-instauration-du-traitement-par-GILENYA-fingolimod-Information-de-pharmacovigilance-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Site 4 :

ANSM. Tecfidera (diméthyl fumarate) : nouvelles mesures pour minimiser le risque de LEMP - Lettre
aux professionnels de santé [Internet]. 2015 [cité 18 mars 2019]. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Tecfidera-R-dimethyl-fumarate-nouvelles-mesures-pour-minimiser-le-risque-de-LEMP-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Site 5 :

ANSM. Natalizumab (Tysabri) : mise à jour des mesures de réduction du risque de LEMP - Lettre aux
professionnels de santé - ANSM [Internet]. 2016 [cité 21 mars 2019]. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Natalizumab-Tysabri-R-mise-a-jour-des-mesures-de-reduction-du-risque-de-LEMP-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Site 6 :

ANSM. Fingolimod (Gilenya®) : Contre-indications chez les patients présentant des maladies
cardiaques - Lettre aux professionnels de santé. [Internet]. 2017 [cité 14 mars 2019].
Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Fingolimod-Gilenya-R-Contre-indications-chez-les-patients-presentant-des-maladies-cardiaques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Livre 1 :

Brochet B, Lebrun-Frenay C, Sèze J de, Defer G. La sclérose en plaques : clinique et thérapeutique.
Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2017.

Thèse 1 :

Créange A. La sclérose en plaques: pour le médecin généraliste. Paris: Lavoisier; 2012.
Folliot G, Bourre B, Hannequin D. Traitement par Natalizumab des scléroses en plaques récurrentes
rémittentes: évaluation des paramètres d'efficacité et de tolérance à 2 ans sur la cohorte
rouennaise. France; 2015.

Site 7 :

HAS. Aubagio (Teriflunomide), immunomodulateur ; Commission de la Transparence [Internet]. 2014a [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1730041/fr/aubagio-teriflunomide-immunomodulateur

Site 8 :

HAS. Tecfidera (dimethyl fumarate), traitement de fond de la sclérose en plaques ; Commission de la Transparence [Internet]. 2014b [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1743058/fr/tecfidera-dimethyl-fumarate-traitement-de-fond-de-la-sclerose-en-plaques

Site 9 :

HAS. ALD n°25 - Sclérose en plaques [Internet]. 2015 [cité 24 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_460315/fr/ald-n25-sclerose-en-plaques

Site 10 :

HAS. Aubagio (Teriflunomide), immunomodulateur ; Commission de la Transparence [Internet]. 2016 [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2722045/fr/aubagio?xtmc=&xtcr=1

Site 11 :

HAS. Avis n° 2018.0012/AC/SEM : identification d'alternatives thérapeutiques prises en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale de la spécialité OCREVUS (ocrelizumab) [Internet]. 2018a [cité 2 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2839079/fr/avis-n-2018-0012/ac/sem-du-14-mars-2018-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-l-identification-d-alternatives-therapeutiques-prises-en-charge-par-les-regimes-obligatoires-de-securite-sociale-de-la-specialite-ocrevus-ocrelizumab

Site 12 :

HAS. Commission de transparence avis du 11 juillet 2018 [Internet]. 2018b [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2863557/fr/ocrevus-ocrelizumab-immunosuppresseur-sep-d-emblee-progressive

Site 13 :

HAS. Commission de transparence avis du 30 mai 2018 [Internet]. 2018c [cité 27 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2868189/fr/ocrevus-sep-recurrente

Site 14 :

HAS. PNDS - Diagnostic et traitement de la sclérose en plaque de l'enfant [Internet]. [cité 24 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2656983/fr/diagnostic-et-traitement-de-la-sclerose-en-plaque-de-l-enfant

Site 15 :

Kim Y, Kim G, Shin H-J, Hyun J-W, Kim S-H, Lee E, et al. Restoration of regulatory B cell deficiency following alemtuzumab therapy in patients with relapsing multiple sclerosis. Journal of Neuroinflammation [Internet]. déc 2018 [cité 21 janv 2019];15(1). Disponible sur: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-018-1334-y>

Article 1 :

Mayer L, Kappos L, Racke MK, Rammohan K, Traboulsee A, Hauser SL, et al. Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. mai 2019;30:236-43.

Article 2 :

Milo R. Therapies for multiple sclerosis targeting B cells. *Croat Med J*. avr 2019;60(2):87-98.

Livre 2 :

Moreau T. *La sclérose en plaques : [du diagnostic aux récentes découvertes]*. Ivry-sur-Seine: Arsep; 2008.

Livre 3 :

Moreau T, Du Pasquier R, Léger J-M, Mas J-L, Clanet M. *Sclérose en plaques : traité de neurologie*. Montrouge, France: Doin; 2017.

Site 16 :

Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Critères diagnostiques de McDonald 2010 – sfsep.org [Internet]. [cité 24 janv 2019]. Disponible sur: <https://sfsep.org/criteres-diagnostiques-de-macdonald-2010/>

Article 3 :

Rahmanzadeh R, Weber MS, Brück W, Navardi S, Sahraian MA. B cells in multiple sclerosis therapy-A comprehensive review. *Acta Neurologica Scandinavica*. juin 2018;137(6):544-56.

Site 17 :

Roche. Notice Ocrevus 300mg, solution à diluer pour perfusion [Internet]. 2018a [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: http://www.roche.fr/pharma/traitements-medicaux-innovants/nos_produits/ocrevus.html

Site 18 :

Roche. RCP Ocrevus 300mg, solution à diluer pour perfusion [Internet]. 2018b [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: http://www.roche.fr/pharma/traitements-medicaux-innovants/nos_produits/ocrevus.html

Site 19 :

Roche. Lymphocyte B et sclérose en plaques | Roche [Internet]. 2019 [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.roche.fr/pharma/sclerose-en-plaques/lymphocytes-b.html>

Article 4 :

Teknetzian M, Blanc A. Formation ordonnance : la sclérose en plaques. 31 mars 2018;cahier 2 du n° 3219(297):16.

Site 20 :

TEVA. Associations SEP : liste des associations d'aide face à la maladie [Internet]. Mieux vivre avec la SEP. 2017 [cité 27 août 2019]. Disponible sur: <http://www.mieux-vivre-avec-la-sep.com/prise-en-charge/associations-et-reseaux/associations-sep/>

Livre 4 :

Tourbah A. La sclérose en plaques : aujourd'hui et demain. Montrouge: Ed.. J. Libbey Eurotext; 2004.

Site 21 :

Vermersch P, De Seze J. La sclérose en plaques débutante [Internet]. 2008 [cité 3 févr 2019].
Disponible sur: <http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3317968>

Site 22 :

Vidal. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL.
2019 [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

Site 23 :

Vidal. Sclérose en plaques (SEP) - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 19 janv 2019].
Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/sclerose-plaques-sep.html>

SERMENT DE GALIEN

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



DESROCHES Jordane

Place d'Ocrevus® dans la thérapeutique actuelle de la sclérose en plaques ; application d'une prise en charge de la maladie à la pharmacie d'officine.

Th. D. Pharm., Rouen, 171 pages.

RESUME

La sclérose en plaques est une maladie neurologique chronique et auto-immune, dont la cause est multifactorielle, touchant le système nerveux central. D'évolution imprévisible, elle est la cause de graves lésions et constitue ainsi la première cause non traumatique d'handicap sévère acquis chez le sujet jeune. Près de 100 000 personnes en sont touchées aujourd'hui en France.

Malgré un arsenal thérapeutique qui s'est fortement enrichi ces vingt dernières années, le besoin médical persiste et peine à être satisfait. Il s'explique notamment par la gravité de la maladie dont les répercussions sur la vie quotidienne sont majeures avec un handicap s'aggravant au fil des ans d'autant plus chez les personnes atteintes d'une forme particulière : la SEP primaire progressive (SEP-PP) pour laquelle aucun traitement spécifique n'avait jusqu'alors d'indication. L'objectif de la recherche est de parvenir à créer des molécules de plus en plus spécifiques, pointant des cibles de plus en plus précises dans le but de limiter la survenue d'effets indésirables sévères voire très sévères.

Ocrevus® est apparu comme un traitement révolutionnaire, agissant sur deux formes de SEP : la SEP rémittente-récurrente et la SEP primaire progressive. Mais les récents avis de la commission de transparence française ne se sont pas montrés aussi enthousiastes suite aux différentes études menées.

Pour finir, prenant en compte l'évolution du métier de pharmacien, ses nouvelles missions déjà mises en place et possiblement les futures, on pourrait lui imaginer un rôle plus important dans le suivi des maladies chroniques comme la SEP ainsi que dans l'amélioration de la qualité de vie quotidienne et du handicap.

MOTS CLES :

Sclérose en plaques (SEP), maladie auto-immune, traitements immunomodulateurs, Ocrevus® (Ocrelizumab), pharmacien d'officine

JURY

Présidente : Madame DUBUS Isabelle, Professeure de biochimie

**Membres : Monsieur MARTINET Jérémie, MCU-PH
Monsieur BOURRE Bertrand, Neurologue
Monsieur GUILLOPE Yves, Pharmacien d'officine**

DATE DE SOUTENANCE

Le 27 novembre 2019