



**HAL**  
open science

# Sclérose en plaques : rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients sous thérapies orales

Olivier Loup Boudinet

► **To cite this version:**

Olivier Loup Boudinet. Sclérose en plaques: rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients sous thérapies orales. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03597105

**HAL Id: dumas-03597105**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03597105v1>**

Submitted on 4 Mar 2022

**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.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2022

Thèse n°22

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par BOUDINET Olivier, Loup

Né le 14 janvier 1992 à Bergerac

Le 16 décembre 2021

**Sclérose en plaques : rôle du pharmacien d'officine dans  
l'accompagnement des patients sous thérapies orales**

Sous la direction de :

Madame le Docteur Isabelle BAUDRIMONT

Membres du jury :

Madame BAUDRIMONT Isabelle  
Madame PASSAGNE Isabelle  
Madame MARI Odile

Président  
Jury  
Jury



## Remerciements

Aux membres du jury,

A Mme Baudrimont, je vous remercie sincèrement pour le temps que vous avez consacré à mon travail. C'est avec un grand respect que je suis ravi de mettre un point final à mon cursus devant vous, car vous incarnez parfaitement les meilleurs souvenirs et valeurs que je garderai du corps enseignant.

A Mme Passagne, je suis honoré que vous ayez accepté de faire partie de mon jury. Nous nous sommes croisés de nombreuses fois lors de mon cursus, et ce fut un vrai plaisir lorsque Mme Baudrimont m'a proposé de vous associer à mon travail.

A Odile Mari, que de temps s'est écoulé depuis que je suis arrivé en stage de deuxième année... Au travers de mes expériences professionnelles à la pharmacie de Madran, et en particulier sur mon stage de 6<sup>ème</sup> année, tu m'as beaucoup appris sur les valeurs morales du métier de pharmacien d'officine. Cela me touche beaucoup de t'avoir dans mon jury.

Aux corps enseignants et administratifs,

A Mr Muller, je vous remercie d'avoir su comprendre et écouter lorsque j'en ai eu besoin. Je mettrai toujours un point d'honneur à appliquer votre « savoir être ».

A Mme Chèze, quel plaisir de vous avoir eu comme enseignante. Je me rappellerai toujours de notre entretien pour le droit au remords vers la filière officine, avec votre soutien. Quelle bonne décision. Il me tarde de recroiser votre route sur le bassin d'Arcachon.

A Mme Albero, je suis persuadé que je n'en serais pas là si vous n'étiez pas intervenue avec toute votre bienveillance. Je ne l'oublierai jamais.

A Philippe Leicht, avec qui j'ai eu la chance de travailler lorsque je présidais l'ACEPB. Encore merci pour tout ton travail au BVE.

Aux équipes officinales,

Merci à toute l'équipe de la pharmacie de Madran, avec qui j'ai travaillé durant mes études, et qui m'a donné l'envie de faire de l'officine. Beaucoup de pensées pour Odile, Denis, Mme Vignolles, Stéphanie et évidemment Jacques.

Merci à l'équipe de la pharmacie Moléon, qui m'a fait confiance dès le lendemain de mon diplôme, et qui m'a formé dans de nombreux domaines. Un merci particulier à Arnaud, Caroline, Axel, Clément, Baptiste, Stéphanie, Aurélie, Julien et Fabienne.

Merci à l'équipe de la pharmacie du Littoral, avec qui j'ai le plaisir de travailler aujourd'hui, en espérant que nous continuerons à nous serrer les coudes.

A ma famille,

A ma sœur, Julia, car tu es et as toujours été un modèle dans mes yeux de petit frère. Je suis admiratif de ta force, ton courage, ton humour, et de l'amour que tu distribues tous les jours autour de toi. J'espère que cette thèse te plaira, car elle est pour toi. Je t'aime fort.

A ma mère, qui m'a toujours encouragé dans mes projets, même lorsque les temps étaient durs et que le moral faiblissait. C'est à travers toi et grâce à ton éducation que je tire aujourd'hui autant d'énergie au quotidien, et que j'essaie de vivre pleinement ma vie. Je tiens à souligner que malgré tout, tes méthodes peu communes de travail pour que je finisse mon manuscrit à temps ont porté leurs fruits ! Blague à part, tu es incroyable, j'ai de la chance de t'avoir, merci pour tout.

A Jacques, tout d'abord merci de m'avoir tant appris sur le métier de pharmacien. C'est toujours un vrai plaisir de parler avec toi de notre profession commune. D'un point de vue plus personnel, merci pour tout ce que as fait pour nous et pour moi.

A mon père, tu as toujours été d'un soutien sans faille, dans les bons comme les mauvais moments, et je t'en suis extrêmement reconnaissant. Ton esprit d'aventure et tous tes projets m'inspirent et me font rêver ! Il me tarde que l'on se lance de nouveaux défis à deux dès l'année prochaine. Merci infiniment.

A Annie, je te remercie pour tous tes conseils avisés, qui m'ont permis de surmonter de nombreux obstacles, professionnels comme personnels. Tu as su m'alerter quand je me trompais de voie, et c'est aussi grâce à toi que j'arrive au bout de ce parcours.

A mes amis,

Thibault, mon freluce, encore désolé pour ma défense un peu forcée au basket, mais sans elle on ne serait pas allé au BBQ ensemble, donc pas devenus amis, et je ne serais certainement pas la même personne... 1000 merci pour toute ta sincérité, et tout ce que tu as fait pour moi. Tellement de souvenirs, et ce n'est que le début !

Anthony, juste merci car quand j'y repense, c'est complètement dingue voire irréel tout ce qu'on a vécu et traversé ensemble. Nous nous sommes encore trouvés une passion commune, et il me tarde que notre duo vive de nouvelles aventures !

Hadrien, il n'y a rien de plus rafraîchissant que de te voir heureux avec ta famille. Merci pour ces belles années de rigolades, entre ton appart', la MDE et un morceau de parmesan à Lacanau.

Paul, le plus beau des meilleurs amis surfeurs ténébreux. Tu as toujours été là pour moi, et ce bien avant que l'on parle de l'université. Il me tarde de voir où la vie nous mènera, et je sais que tu ne seras jamais très loin.

Luc, Stefane, Marc, Adrien, Thibault, Maxime, plus de 10 ans ont passé depuis le lycée, et on rigole toujours autant avec la même fraîcheur. C'est tout bonnement génial.

Marie, ma fillotte (et GC !), je te remercie pour tous ces moments forts en émotion tout le long de mes études. C'était chouette de t'avoir en fillotte, un honneur de t'avoir à mes côtés comme croix, mais surtout une immense joie de te retrouver comme amie.

Mailys, je ne sais pas quelles planètes se sont croisées lorsque l'on s'est rencontrés aux RPE, mais quels beaux souvenirs depuis... Il me tarde que l'on refasse un peu la fête ensemble ! Je croise tous mes doigts pour l'année à venir.

Laura, acolyte de nombreuses soirées étudiantes, nos parcours parallèles nous ont menés vers un nouveau chemin... Inattendu ? Je tiens à te remercier pour ton soutien, ton aide et ta motivation en particulier sur ces dernières semaines. Cœur cœur.



Elise, la poulish, je suis trop content que l'on continue à se voir et à passer des soirées nécessitant 72 heures de récupération. Merci à Damien et toi de m'avoir accompagné pour le marathon. D'autre part, j'espère que tu t'entraînes bien au judo, car tu en auras besoin si tu comptes enfin me mettre un ippon.

Toto et Mathieu, vous êtes tous les deux de vraies belles rencontres, et je suis sincèrement heureux de passer régulièrement du temps avec vous. Merci particulièrement à toi Toto, qui m'a donné envie de refaire toutes les saisons d'American Dad alors que je devais écrire ma thèse.

Sébastien, mon fratey, ta capacité à incarner le cliché du pharmacien d'officine illumine ma vie. Tu me fais tellement rigoler. Merci à Nolwenne et toi de m'avoir donné l'envie de m'installer sur le bassin. On se revoit sur le green, peut être.

Ma team officine, Leilani, Mirane, Marion, je n'oublierai jamais ces heures passées en cours après mon droit au remords.

Chloé et Thomas, merci pour ces moments passés dans le sud gironde à travailler sur les valeurs des bons vivants. Thomas, tous nos échanges et les beaux projets que nous avons m'ont toujours inspiré, et je suis bien heureux que l'on continue à se voir.

J'ai également une pensée pour l'ensemble des amis que j'ai rencontré grâce à mon engagement étudiant, en particulier les membres des bureaux de l'ACEPB et de l'ANEPF, puis enfin vers les Faluchards pharma de la ville de Bordeaux, dont je garderai un souvenir impérissable.

# Table des matières

Abréviations .....	12
Introduction .....	14
I. Généralités.....	15
A. Historique de la pathologie .....	15
B. Les différentes formes .....	16
C. Epidémiologie.....	17
D. Les principaux facteurs de risque génétiques et environnementaux.....	18
1. Locus HLA (Human Leukocyte Antigen).....	18
2. Autres gènes mis en cause .....	18
3. Le virus Epstein-Barr.....	19
4. Le rôle de la vitamine D.....	19
5. Tabagisme .....	19
6. Alimentation, obésité et microbiote intestinal .....	20
7. Vaccination contre l'hépatite B. ....	20
8. Thèse hygiéniste .....	20
II. Physiopathologie de la sclérose en plaque.....	21
A. Rappels sur le système nerveux .....	21
1. Le système nerveux .....	21
2. Le neurone, une cellule asymétrique.....	21
3. Les cellules gliales .....	22
4. Le fonctionnement du neurone .....	24
B. Rappels sur le système immunitaire .....	26
1. Définition .....	26
2. Immunogénicité.....	26
3. Les différents acteurs de l'immunité .....	28
C. Physiopathologie de la sclérose en plaques.....	32

1.	L'encéphalomyélite auto-immune expérimentale.....	32
2.	Hypothèses physiopathologiques de la sclérose en plaques .....	32
3.	Plasticité et régénération tissulaire .....	34
III.	Nouvelles thérapies orales et effets indésirables .....	34
A.	Place des thérapies orales dans la stratégie thérapeutique .....	34
1.	Traitements symptomatiques .....	35
2.	Traitement des poussées .....	36
3.	Traitements de fond .....	38
B.	Diméthylfumarate – Tecfidera® .....	43
1.	Informations cliniques.....	43
2.	Mécanisme d'action.....	44
3.	Effets indésirables et précautions d'emploi.....	44
C.	Tériflunomide – Aubagio®.....	45
1.	Informations cliniques.....	45
2.	Mécanisme d'action.....	46
3.	Effets indésirables et précautions d'emploi.....	46
D.	Fingolimod – Gilenya®.....	46
1.	Informations cliniques.....	46
2.	Mécanisme d'action.....	47
3.	Effets indésirables et précautions d'emploi.....	47
IV.	Rôle du pharmacien.....	48
A.	Quelle approche auprès des patients ?.....	48
1.	Le pharmacien d'officine, professionnel de santé disponible .....	48
2.	Un patient en quête de reconnaissance et d'informations .....	50
B.	Les conseils au comptoir .....	54
1.	Gestion des effets indésirables .....	54
2.	Prise en charge générale du patient.....	60
V.	Conclusion .....	66
	Bibliographie .....	67



## Abréviations

Ac : Anticorps

BCR : B Cell Receptor, ou Récepteur des cellules B

Ca : Calcium

Cl : Chlore

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CSF : Facteur de stimulation des colonies

EAE : Encéphalomyélite auto-immune expérimentale

EBV : Virus Epstein-Barr

GWAS : Genome wide association study

HLA : Human leucocyte antigen

IFN : Interferon

IM : Intra-musculaire

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IV : Intra-veineux

K : Potassium

LB : Lymphocyte B

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LEMP : Leucoencéphalopathie multifocale progressive

LT : Lymphocyte T

LTc : Lymphocyte T cytotoxiques

LTh : Lymphocyte T helper

LTreg : Lymphocyte T régulateur

ME : Moelle épinière

MOG : Myelin oligodendrocyte glycoprotein

Na : Sodium

OPCs : Oligodendrocyte precursor cells

PAMP : Pathogen associated molecular patterns

PRR : Pattern recognition receptors

PNB : Polynucléaire basophile

PNE : Polynucléaire eosinophile

PNN : Polynucléaire neutrophile

RR : Récurrente rémittente

SC : Sous cutané  
SEP : Sclérose en plaques  
SNA : Système nerveux autonome  
SNC : Système nerveux central  
SNP : Système nerveux périphérique  
SNV : Système nerveux végétatif  
TCR : T cell receptor  
TGF : Facteurs de croissance transformant  
TLR : Récepteurs Toll-like  
TNF : Facteurs de nécrose tumorale  
VHB : Virus de l'hépatite B  
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

## Introduction

La sclérose en plaques fait partie des maladies que tout le monde connaît, sans pour autant pouvoir l'expliquer ou encore déterminer ses tenants et aboutissants. Chacun d'entre nous a dans son entourage une personne atteinte de cette pathologie, et pourtant il nous est souvent bien difficile de préciser l'origine, les mécanismes physiopathologiques, la symptomatologie ainsi que les différents traitements existants. Les patientes et les patients atteints de sclérose en plaques ont besoin d'accompagnement. En effet, la majorité des diagnostics ont lieu chez de jeunes adultes alors dans la force de l'âge, qui vont rechercher des réponses à leurs questions. Le souci que l'on peut rencontrer est que les patients « stabilisés » n'ont qu'une consultation de contrôle avec un spécialiste par an, qui leur impose des traitements parfois lourds d'investissements personnels que cela soit en terme de prises (par exemple des injections à faire régulièrement) qu'en terme d'effets indésirables pour des voies orales. On peut ajouter à cela que dans le cas classique du sujet jeune ayant une forme récurrente-rémittente, sa pathologie va être pour la plupart du temps asymptomatique, ne facilitant pas la prise de conscience qu'il est atteint d'une maladie chronique et donc son adhésion au traitement. On verra justement plus tard que ces traitements ont parfois des effets indésirables courants et parfois gênants, n'aidant pas non plus le patient asymptomatique à poursuivre sa thérapie.

C'est dans ce cadre que nous allons voir, au travers de la physiopathologie ainsi que des différents traitements de la maladie, que le pharmacien doit avoir un rôle prépondérant d'accompagnement pour expliquer aux patients l'intérêt de la prise de leurs traitements ainsi que pour les aider à gérer leurs potentiels effets indésirables dans la vie de tous les jours.

# I. Généralités

## A. Historique de la pathologie

Les premiers témoignages précis de sclérose en plaques remontent au milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle, avec les premières descriptions cliniques. A cette époque, de grandes interrogations régnaient sur les éventuelles origines de la maladie. Ce sont finalement les médecins français J.M. Charcot et E.F.A. Vulpian qui vont, dans les années 1860, faire état des premières synthèses des connaissances anatomiques et cliniques et employer le terme de « sclérose en plaques disséminées ». Selon leurs théories, l'étiologie de la maladie était infectieuse, probablement bactérienne. C'est également un de leurs étudiants, Pierre Marie, qui émettra peu après l'hypothèse d'une pathologie chronique intermittente et évolutive, mettant en jeu des phénomènes inflammatoires dus à une bactérie.

C'est pendant l'entre-deux guerres que vont apparaître de nouvelles pistes de réflexion, et en particulier une origine vasculaire, puisque l'on pouvait relever la présence de vaisseaux au niveau des plaques de démyélinisation. Parallèlement à ces recherches, c'est aussi pendant cette période que les premiers travaux ont vu le jour sur l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), modèle de SEP induite expérimentalement chez des rongeurs. Ces études, dont le principe est toujours en vigueur aujourd'hui, ont permis d'élaborer le caractère auto-immun de la pathologie.

Il faudra attendre la fin de la seconde guerre mondiale pour revenir sur le postulat de l'étiologie infectieuse combinée à des réactions immunitaires ciblant le système nerveux central. Cette période marque également l'avancée des recherches sur le génotype, ce qui concourra à la découverte du locus HLA et de son impact sur l'apparition de la sclérose en plaque.

Finalement, ces dernières décennies ont vu naître de grands progrès scientifiques, tant en terme de diagnostic grâce à l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), mais également dans l'analyse de la physiopathologie. Même s'il reste des zones d'ombres sur l'origine de l'apparition de la sclérose en plaques, il est aujourd'hui avéré qu'il s'agit d'une pathologie multifactorielle, mettant en cause à la fois des susceptibilités génétiques et l'incidence de plusieurs facteurs environnementaux.



## B. Les différentes formes

La sclérose en plaque est une maladie évolutive, et chaque cas clinique est unique. Cependant, pour homogénéiser les principales formes ainsi que faciliter la communication entre les professionnels de santé, un consensus a défini les quatre principales formes évolutives de la sclérose en plaques (1) :

- La forme récurrente-rémittente (RR) se caractérise par une évolution sous forme de poussées avec des symptômes neurologiques puis une récupération totale ou partielle. Cette forme se retrouve dans environ 80% des cas en début de pathologie.
- La forme primaire progressive regroupe les patients dont la pathologie est dès le début en évolution progressive en l'absence de poussée. Cette forme va concerner environ 10% des patients.
- La forme progressive secondaire fait état des cas qui ont d'abord été atteints de la forme RR et qui sont ensuite passés sous forme progressive. Il s'agit du cas le plus fréquent, car un patient sur deux ayant une forme RR présentera une forme progressive après 10 ans et 90% à 25 ans d'évolution
- La forme rémittente progressive qui est au carrefour entre la forme RR et la forme primaire progressive, avec une progression de la pathologie dans le temps de façon linéaire mais avec des poussées qui viennent s'y ajouter.

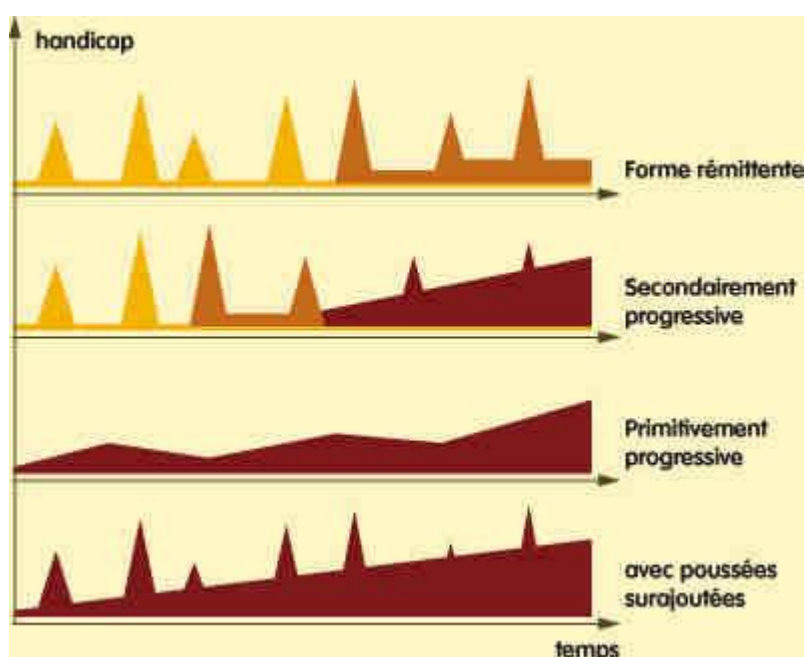


Figure 1 : Evolution du handicap dans les différentes formes de SEP  
(2)

## C. Epidémiologie

La sclérose en plaque est aujourd'hui la 1<sup>ère</sup> cause de handicap sévère non traumatique chez les jeunes adultes. Si ce classement prenait en compte les traumatismes et plus précisément les accidents de la route, la SEP serait tout de même seconde de ce classement. En France, elle concerne environ 110 000 personnes, avec une incidence de 4000 à 6000 nouveaux cas chaque année (3). C'est une pathologie particulière puisqu'elle est à prédominance féminine, avec 3 femmes touchées pour 1 homme, et une apparition principalement chez les jeunes adultes (80% chez entre 20 et 40 ans).

La sclérose en plaques n'est pas en soi une maladie mortelle et n'a pas d'incidence sur l'espérance de vie, même si l'on peut considérer qu'une forme progressive sévère entraînant un fort handicap pourra avoir un impact à long terme.

A l'échelle mondiale, la sclérose en plaques touche 2.8 millions de personnes (4). On observe également l'existence d'un gradient nord/sud, c'est-à-dire que plus l'on s'éloigne de l'équateur, plus la prévalence de la maladie augmente.

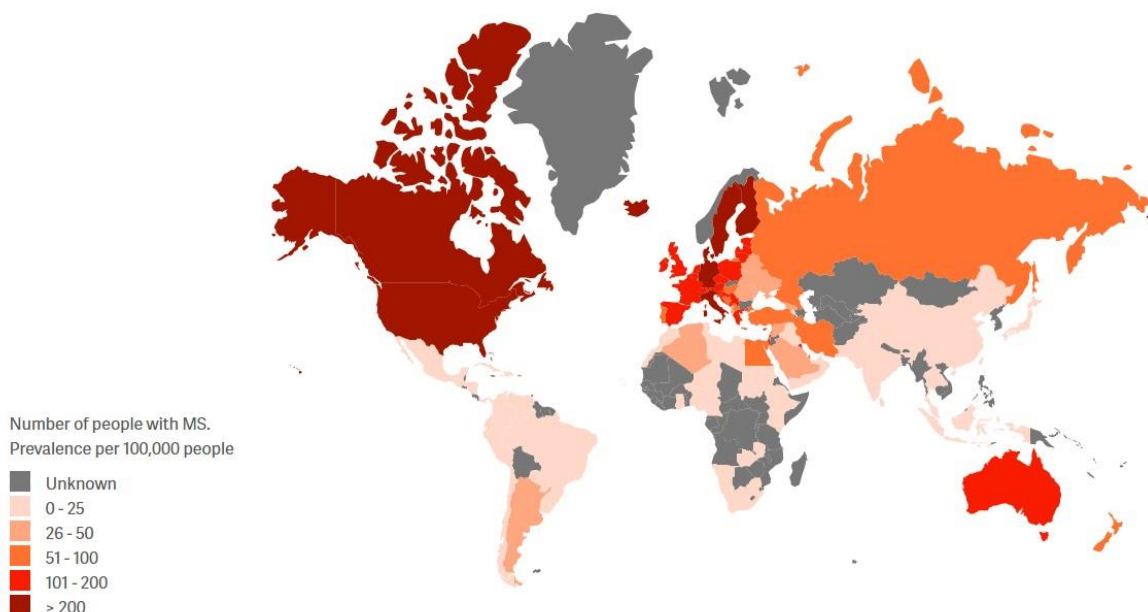


Figure 2 : Prévalence des cas de SEP dans le monde. (4)

Il est intéressant de constater que la répartition des cas en France est également hétérogène, puisque les régions du nord-est sont d'avantage touchées par la sclérose en plaques.

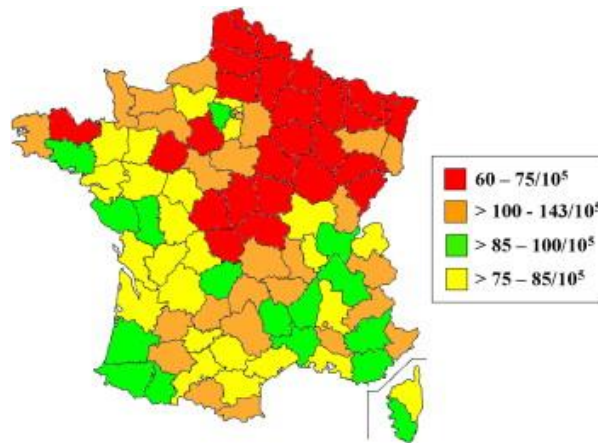


Figure 3 : Prévalence de la sclérose en plaques en France par département, calculée à partir des données d'ALD de la CNAM au 31 octobre 2004. (5)

## D. Les principaux facteurs de risque génétiques et environnementaux

### 1. Locus HLA (Human Leukocyte Antigen)

Le locus HLA est une région de notre génotype également appelée CMH pour complexe majeur d'histocompatibilité. Ce CMH est particulier puisqu'il possède un grand nombre de polymorphismes, c'est-à-dire qu'il est extrêmement rare que deux êtres humains expriment le même. Il s'avère que ce CMH va coder pour des protéines membranaires qui seront présentes sur la quasi-totalité des cellules de l'organisme. Leur principale fonction est de permettre l'activation d'acteurs de l'immunité, à savoir les lymphocytes T que nous verrons plus tard dans notre travail.

Cependant, il a été démontré que certaines mutations du locus HLA ont des effets délétères ou protecteurs vis-à-vis de l'apparition de la sclérose en plaques.

Ces données sont complexes mais restent robustes comme facteurs prédictifs d'apparition de la maladie.

### 2. Autres gènes mis en cause

Le XXIème siècle a vu développer de nouvelles techniques d'analyse du génome, comme par exemple la technique GWAS qui permet d'étudier un grand nombre de variants génétiques sur une population nombreuse, idéalement homogène, corrélés à la survenue de phénotypes déterminés comme l'apparition de SEP. Ces études ont permis la découverte d'une centaine de gènes ayant des rôles soit protecteurs, soit favorables à l'apparition d'une SEP. Même si la puissance statistique reste mince puisqu'on ne sait pas précisément l'intensité de l'implication de chaque gène, il s'avère néanmoins que l'étude fonctionnelle précise que chacun d'eux ouvre des pistes dans la recherche physiopathologique et thérapeutique. On peut également souligner qu'il a déjà été identifié que certains de ces gènes codent pour des

cytokines ayant un rôle pro ou anti-inflammatoire renforcé en fonction du variant, et donc une importance indéniable sur les phénomènes auto-immuns mis en cause dans la SEP.

### 3. Le virus Epstein-Barr

Le virus Epstein-Barr, de la famille des virus de l'herpès, est généralement responsable de la mononucléose infectieuse. Dès les années 1880, Pierre Marie porte un intérêt à ce virus qui pourrait s'avérer déterminant dans l'apparition de la SEP. Bien plus récemment, de nombreuses études ont permis d'établir un lien robuste entre séropositivité à l'EBV et survenue de la maladie. En effet, on peut tout d'abord observer que quasiment 100% des patients ayant une SEP sont positifs à l'EBV, alors qu'il y a très peu, voire pas de SEP chez dans la population séronégative. Il a également été établi que le risque de développer la maladie est accru si la séroconversion, c'est-à-dire la contamination, a lieu de façon tardive comme à l'adolescence, par rapport à une contamination pendant la petite enfance, et que les patients étants diagnostiqués malades pour la première fois ont généralement subi une séroconversion dans les 2 à 6 ans précédant l'apparition des symptômes.

Pour appuyer ce postulat, on a constaté que des acteurs de l'immunité ciblant le virus de l'EBV, comme des anticorps et des lymphocytes, étaient retrouvés en grande quantité dans le sang et le liquide céphalorachidien en début de maladie.

### 4. Le rôle de la vitamine D

La vitamine D est une hormone que nous produisons grâce à notre alimentation, mais dont la production est dépendante des rayonnements du soleil. Or, nous avons pu constater qu'il existe un gradient géographique mondial et français, nécessairement lié à l'ensoleillement. Il a donc rapidement été établi que ce paramètre possédait un lien avec l'apparition de SEP.

Effectivement, l'étude fonctionnelle de la vitamine D a permis de montrer son rôle dans la stabilisation de la BHE, mais aussi son caractère immunomodulateur dans la régulation des fonctions lymphocytaires. Des méta-analyses ont également confirmé qu'un faible taux en vitamine D était corrélé à la survenue de la maladie. Cependant, l'efficacité thérapeutique de la vitamine D sur des patients ayant déjà contracté la pathologie reste controversée mais toujours à l'étude, puisqu'elle pourrait limiter les lésions inflammatoires en cas de poussée.

### 5. Tabagisme

L'influence du tabagisme sur l'apparition et l'évolution de la sclérose en plaque semble actuellement sous-estimée, non pas par la communauté scientifique, mais plutôt par la population générale. En effet, une méta-analyse a montré un lien entre tabagisme et apparition de la maladie, en particulier si les patients ont commencé à fumer avant l'âge de 15 ans. Il est également intéressant de noter que le tabagisme au cours de la pathologie augmente le risque

d'évolution en forme secondairement progressive de 4.7% par année de tabagisme. Il est simple de rappeler que la fumée de cigarette contient un grand nombre de produits fortement oxydatifs, pouvant entraîner un stress au niveau pulmonaire suivi d'un processus inflammatoire. Or nous verrons plus tard que c'est dans un contexte inflammatoire que certains acteurs de l'immunité se réactivent et évoluent en poussées.

#### 6. Alimentation, obésité et microbiote intestinal

Même si l'alimentation en tant que telle ne présente pas de lien avec l'apparition de SEP, elle aurait tout de même une incidence sur des facteurs qui sont encore à l'étude et qui présenteraient des données prédictives de la pathologie. Tout d'abord, il s'avère qu'un IMC (indice de masse corporelle) élevé pendant l'enfance puis à l'adolescence augmenterait la probabilité de développer la maladie. Cela peut s'expliquer par le fait que l'on peut trouver de nombreux macrophages dans le tissu adipeux donnant lieu à des processus inflammatoires, mais aussi que les personnes en surpoids présentent généralement un déficit en vitamine D.

L'alimentation joue également un rôle sur le microbiote intestinal, microbiote qui est à l'étude puisqu'il est suspecté d'avoir une influence sur la genèse de la maladie. En effet, certaines bactéries de la flore intestinale vont avoir la capacité de stimuler certains lymphocytes, inhibant ou favorisant des mécanismes inflammatoires, mais elles pourraient aussi avoir un rôle dans la stabilité de la barrière hématoencéphalique (théorie actuellement à l'étude).

#### 7. Vaccination contre l'hépatite B.

A ce jour, la polémique du vaccin contre l'hépatite B est toujours dans les mémoires. Pour rappel, des cas de SEP étaient apparus dans les années 1990 suite à des vaccinations contre le VHB, cas très médiatisés, entraînant une suspension temporaire de ces vaccins. Suite à ces événements, de nombreuses études et méta-analyses ont confirmé qu'il n'y a pas de corrélation entre vaccination contre le VHB et la survenue de SEP (6).

#### 8. Thèse hygiéniste

Depuis quelques années, la thèse hygiéniste émet l'hypothèse que la contamination pendant l'enfance par un agent pathogène entraînerait une réponse immunitaire adaptative et protectrice alors que si elle avait lieu plus tard, notamment pendant l'adolescence ou l'âge adulte, elle développerait une réponse immunitaire pathogène et délétère. Cette hypothèse expliquerait ainsi l'augmentation des cas de maladies auto-immunes dans les pays industrialisés.

## II. Physiopathologie de la sclérose en plaque

### A. Rappels sur le système nerveux

#### 1. Le système nerveux

Le système nerveux est un tissu représenté par deux types de cellules, à savoir les neurones et les cellules gliales associées. Ce tissu nerveux nous permet d'interagir avec le monde extérieur, à travers la pensée, les différents systèmes sensoriels, ainsi que le mouvement. D'autre part, il nous permet également de recevoir des informations venant du soi, comme par exemple la faim, les émotions etc.

Par définition, le système nerveux est organisé en deux segments :

- Le système nerveux central (SNC) qui est composé du cerveau et de la moelle épinière (ME)
- Le système nerveux périphérique (SNP) qui peut être défini par tous les autres éléments du système nerveux exceptés ceux du cerveau et de la moelle épinière. Plus précisément, ce système nerveux périphérique est lui-même subdivisé en système nerveux somatique, qui concernera les nerfs dont nous sommes « conscients » (muscles, articulation, peau) et le système nerveux viscéral, aussi appelé système nerveux végétatif ou autonome. Ce dernier concerne la transmission des informations auprès des viscères, vaisseaux sanguins ou encore des glandes.

En ce qui concerne les neurones, il y a deux termes qu'il nous est convenu de définir sur le sujet :

- Substance grise : il s'agit d'un ensemble de corps cellulaires neuronaux dans le système nerveux central.
- Substance blanche : il s'agit d'un ensemble d'axones (définition à venir).

Pour terminer, rappelons qu'un nerf est un ensemble d'axone au sein du système nerveux périphérique.

#### 2. Le neurone, une cellule asymétrique

La cellule neuronale est l'unité fonctionnelle du système nerveux, responsable de la transmission de l'information.

Le neurone est constitué de trois parties :

- Le corps cellulaires, appelé soma, qui contient le noyau et les organites majeurs. Sa taille et sa forme dépendront du type de neurone, mais elle peut être sphérique, ovoïde

ou pyramidale. En ce qui concerne ses fonctions, le soma est responsable de la synthèse de la majorité des constituants du neurone.

- Les dendrites, ou arbre dendritique, sont des ramifications responsables de la réception de l'information. Elles forment une grande quantité d'embranchements, et à l'image d'un arbre, s'affinent au fur et à mesure que l'on s'éloigne du corps cellulaire. Ces zones dendritiques sont également très riches en zones post-synaptiques.
- L'axone, quant à lui, est la partie émettrice de l'information. Sa membrane est excitable, et à l'inverse des dendrites, son diamètre ne diminue pas jusqu'à son extrémité. C'est à sa base qu'est créé le potentiel d'action qui sera transmis jusqu'à la synapse sans perte d'intensité.

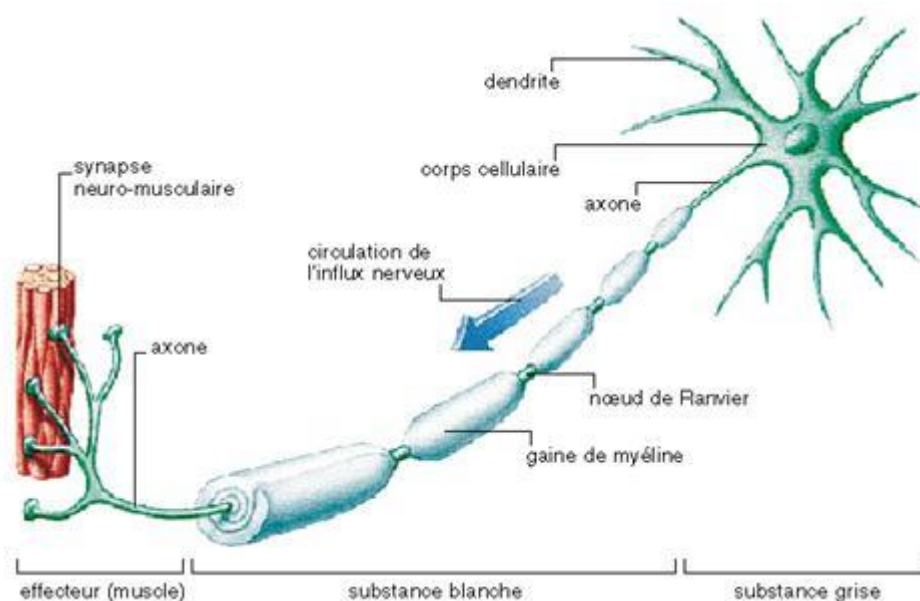


Figure 4 : Schéma d'un neurone musculaire (7)

### 3. Les cellules gliales

La grande majorité des cellules du système nerveux (90%) sont des cellules gliales. Nous allons voir les différents types cellulaires ainsi que leurs fonctions fondamentales.

#### a) Cellules de Schwann (SNP) et oligodendrocytes (SNC)

Leurs fonctions principales vont être la formation de la gaine de myéline, qui servira de protection et d'isolant. Les cellules de Schwann et les oligodendrocytes peuvent former la gaine de plusieurs axones si leurs diamètres ne sont pas trop élevés (jusqu'à 50 axones !). Ces cellules sont capitales dans les maladies neuro-inflammatoires comme la SEP.

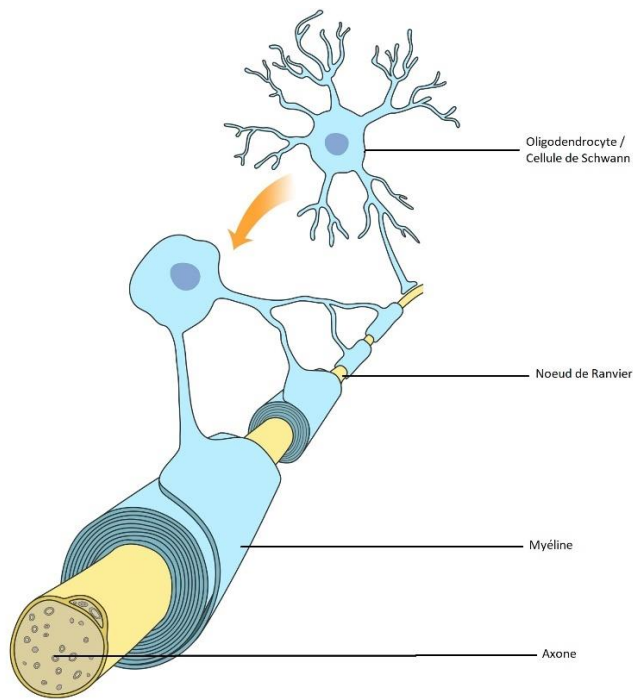


Figure 5 : Schéma d'un Oligodendrocyte. (8)

#### b) Astrocytes

Leur nom provient de leur forme étoilée caractéristique. Même s'ils ne génèrent pas de potentiel d'action, les astrocytes ont un rôle important dans la régulation des signaux interneuronaux en modulant leur excitabilité, que cela soit par la libération de neurotransmetteurs directement vers les neurones, ou en recapturant certains d'entre eux (Glutamate et GABA) au niveau de la synapse. Ils vont donc fortement influencer les activités neuronales et synaptiques.

#### c) Microglie

Les cellules de la microglie sont disséminées un peu partout dans le système nerveux. Leur rôle est principalement celui de macrophage, c'est-à-dire qu'elles vont phagocyter les déchets tissulaires du SN ainsi que reconnaître les particules exogènes, comme des agents pathogènes.

Ces cellules ont une forme ramifiée, mais une fois qu'elles seront activées, elles prendront une forme plus épaisse pour devenir une cellule présentatrice d'antigène aux lymphocytes T. Elles peuvent également sécréter des facteurs inflammatoires.

#### d) La gaine de myéline

La myéline est un prolongement membranaire et cytoplasmique de cellules gliales, à savoir des cellules de Schwann au niveau du système nerveux périphérique et des oligodendrocytes dans le système nerveux central. Ce prolongement va venir étreindre l'axone en formant une spirale de l'extérieur vers l'intérieur, et sa taille augmente en fonction du diamètre de l'axone.



En ce qui concerne cette « gaine », son intérêt est multiple en plus d'être fondamental :

- Une protection mécanique
- L'accélération du signal cellulaire
- La production de facteurs de croissance

Cependant, il existe au niveau des axones des zones « à découvert » qui se situent entre deux cellules gliales. Ces zones se nomment « nœuds de Ranvier », et on y retrouve une forte concentration de canaux ioniques voltage-dépendants responsables de la transmission des signaux cellulaires.

#### 4. Le fonctionnement du neurone

##### a) Une cellule excitable

Le neurone est une cellule particulière puisqu'il possède à la fois la capacité d'être excitable, mais également parce qu'il peut générer et propager un signal cellulaire sous forme électrique sans atténuation tout le long de l'axone.

Il s'avère qu'au repos, le neurone est une cellule polarisée, c'est-à-dire qu'en l'absence de stimuli, les gradients ioniques du Na, K, Ca et Cl donneront un potentiel autour de -70mV.

Il est à noter qu'au niveau dendritique (et contrairement à l'axone), l'intensité du signal électrique a tendance à décroître lorsque l'on s'éloigne du point de genèse.

Sous l'action d'un stimulus mécanique, chimique ou encore électrique et principalement au niveau de l'arbre dendritique, il va y avoir création d'un message « post-synaptique ». Ce message se présentera soit sous forme d'une dépolarisation (si l'on met en jeu le Na), soit sous forme d'une hyperpolarisation (si l'on met en jeu le K ou le Cl) de la membrane.

- Dans le cas d'une hyperpolarisation, le déficit de potentiel de la membrane va s'accroître en dessous de -70mV, et le neurone deviendra moins excitable.
- Dans le cas d'une dépolarisation, le potentiel de la membrane se rapprochera de 0mV, et on considère que si le signal arrive au niveau de la base de l'axone avec un potentiel d'au moins -55mV, un potentiel d'action sera émis.

Au niveau de l'axone, les principaux canaux mis en jeu sont les canaux Na qui auront ce rôle de dépolarisation et les canaux K pour repolariser et donc retrouver le potentiel de repos.

##### b) Rôle de la gaine de myéline

Comme vu plus tôt, la gaine de myéline a un rôle d'isolant vis-à-vis de l'axone.

Les intérêts sont multiples :

- La concentration en canaux Na est 5 fois supérieure au niveau des nœuds de Ranvier
- La myéline augmente la résistance au passage des ions
- Elle recouvre des canaux K, qui, s'ils sont à découvert, peuvent créer des blocs de

conduction empêchant une bonne propagation du potentiel d'action (par exemple lors d'une démyélinisation).

On verra ainsi dans les axones myélinisés la formation d'une conduction électrique saltatoire, allant de nœuds en nœuds, ce qui accélère jusqu'à 7 fois la vitesse de propagation du signal.

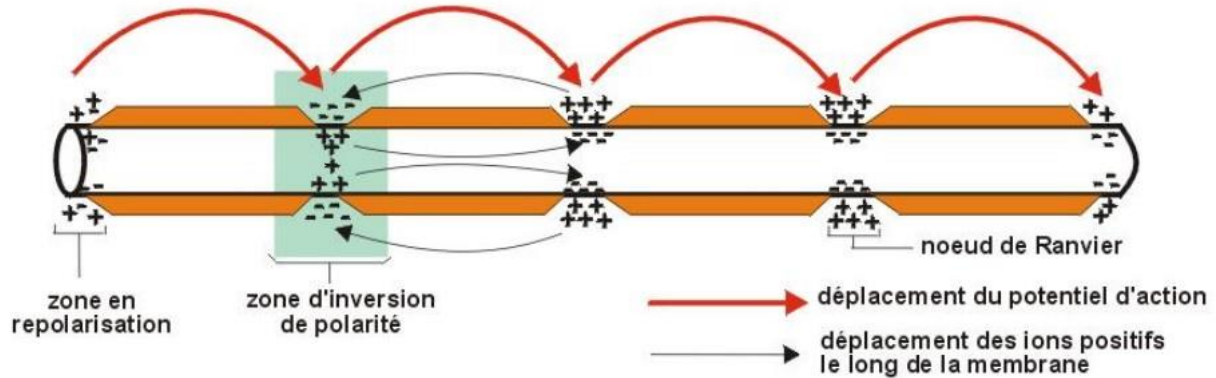


Figure 6 : Schéma de la conduction saltatoire dans le cas d'un axone myélinisé (9)

Pour finir, la gaine de myéline isole également l'axone concerné des autres axones voisins, lui empêchant ainsi de les stimuler par erreur.

### c) La synapse

Nous venons de voir que le message cellulaire neuronal est un message de nature électrique, puisqu'il implique une dépolarisation de la membrane de celui-ci. Or c'est au niveau de la synapse, zone de contact entre un neurone (à l'extrémité distale de son axone) et une autre cellule que ce message électrique va se transformer en message chimique. En effet, la dépolarisation arrivant jusqu'à l'extrémité de l'axone va entraîner une activation des canaux Ca voltage-dépendants et donc une entrée de cet ion dans le cytoplasme du bouton synaptique. Cela va avoir pour conséquence une libération de neurotransmetteurs au niveau de la fente synaptique, neurotransmetteurs qui viendront activer des récepteurs spécifiques au niveau de la cellule réceptrice (dendrite d'un neurone, cellule musculaire...). Ces récepteurs peuvent être ionotropiques, à savoir qu'ils vont entraîner un nouveau flux d'ions dans la cellule post-synaptique et donc un changement de polarité membranaire de celle-ci. L'effet ici sera soit excitateur si les canaux activés sont perméables au Na, soit inhibiteur s'ils sont perméables au Cl, et cela déterminera le message transmis à la cellule post-synaptique. Ces récepteurs peuvent également être métabotropiques, c'est-à-dire que leurs activations entraîneront une réponse métabolique adaptée aux neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique.

En outre, il est intéressant de se rappeler que l'amplitude d'une dépolarisation axonale étant normalement identique (avec un effet de « tout ou rien »), la quantité de neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique n'est pas dépendante de cette amplitude mais de la fréquence du signal.

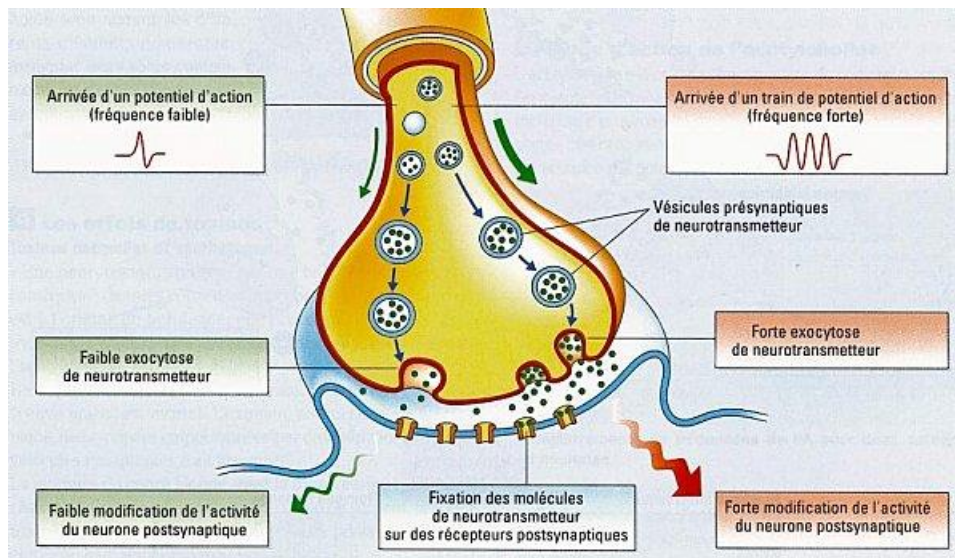


Figure 7 : Schéma simplifié de la transmission synaptique entre deux neurones (10)

## B. Rappels sur le système immunitaire

### 1. Définition

Le système immunitaire rassemble l'ensemble des cellules, mécanismes cellulaires et messages métaboliques qui sont mis en jeu pour défendre l'organisme contre tout ce qui ne fait pas partie du « soi ».

Il s'avère que dans le cadre de la sclérose en plaques, la réponse immunitaire n'est pas adaptée puisqu'elle va cibler des éléments du « soi », c'est pour cela qu'il s'agit d'une maladie auto-immune.

### 2. Immunogénicité

#### a) Le rôle de l'antigène

Un antigène est une structure moléculaire qui est reconnue par le système immunitaire. Lorsque celui-ci implique une réponse immunitaire, on peut également l'appeler immunogène. L'épitope est la séquence de l'antigène qui sera reconnue par les anticorps au niveau de leur paratope mais également par les différents lymphocytes.

On peut également différencier les antigènes en fonction de leurs origines :

- Un antigène exogène provient de l'extérieur de l'organisme, il y est étranger et reconnu comme tel.
- Un antigène endogène est un produit de dégradation qui provient initialement du soi, mais qui sera reconnu comme antigène.
- Un auto-antigène est une molécule du soi qui peut provoquer une réponse immunitaire.

#### b) Immunité innée et adaptative

L'immunité innée est la première ligne de défense immunitaire contre les produits du non soi. Cette réaction est immédiate, non spécifique et éphémère puisqu'elle est effective environ 4 jours, jusqu'à ce que l'immunité adaptative prenne le relais.

Le fonctionnement est simple, tous les micro-organismes exogènes, étrangers, sont reconnus comme tels car ils possèdent dans leurs structures des arrangements moléculaires différents et inconnus de notre organisme. Ces arrangements moléculaires sont nommés PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns), et vont être reconnus par des récepteurs du soi nommés PRR (Pattern Recognition Receptors) qui sont présents à la surface de certaines cellules. Les différents acteurs possédant ce PRR sont donc engagés dans l'immunité innée. Il s'agit des cellules NK (Natural Killer), mastocytes, macrophages, polynucléaires, certaines cellules musculaires et épithéliales, ainsi que les cellules présentatrices d'antigènes. Nous reviendrons plus tard sur les lignées cellulaires qui concernent notre sujet.

La réponse immunitaire adaptative est quant à elle un peu plus tardive, puisqu'elle apparaît au 4<sup>ème</sup> jour suivant le début du processus immunitaire. Elle a cependant la particularité d'être spécifique de l'antigène concerné, et aura également un rôle important de mémoire puisque cela impliquera une réaction plus intense en cas de recontamination par le même antigène. Les principales cellules impliquées dans cette immunité adaptative sont les lymphocytes B et les lymphocytes T.

#### c) Complexe majeur d'histocompatibilité

Le complexe majeur d'histocompatibilité, ou CMH, est un groupe de gènes dont le polymorphisme est propre à chacun, et qui va coder pour ce que l'on appelle communément les molécules du CMH. Ces molécules sont principalement des protéines membranaires qui seront nécessaires à la réponse immunitaire des lymphocytes T.

Elles se distinguent en deux classes :

- Les molécules du CMH de classe I : on les retrouve à la surface de l'ensemble des cellules nucléées et des plaquettes. Elles sont indispensables pour l'activation des lymphocytes T CD8 (cytotoxiques).

- Les molécules du CMH de classe II : elles sont exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigène, macrophages, monocytes, lymphocytes B et certains lymphocytes T. Elles sont indispensables pour l'activation des lymphocytes T CD4 (helper ou auxiliaires).

Pour plus de clarté vis-à-vis du langage commun, il convient de rappeler que le CMH est l'équivalent français du HLA (Human Leukocyte Antigen).

### 3. Les différents acteurs de l'immunité

#### a) La lignée myéloïde

La lignée myéloïde vient d'une cellule commune à celle de la lignée lymphoïde. Ce précurseur va se différencier en plusieurs types de cellules que l'on peut distinguer par leurs structures nucléaires et leurs fonctions cellulaires.

#### (1) Les Polynucléaires

Les polynucléaires sont caractérisés par un noyau multilobé, et vont eux même se différencier en 3 types cellulaires distincts :

- Les polynucléaires neutrophiles (PNN), dont les fonctions sont l'élimination des corps étrangers par phagocytose, particulièrement les agents bactériens.
- Les polynucléaires éosinophiles (PNE), moins représentés au niveau sanguin, sont importants dans les mécanismes de l'allergie et dans la lutte contre les parasites.
- Les polynucléaires basophiles (PNB), disponibles en très faible quantité, sont également impliqués dans les mécanismes allergiques.

Chacune de ces classes de polynucléaires aura également un rôle dans l'activation et la modulation de la réaction inflammatoire.

#### (2) Les monocytes, macrophages

La lignée monocyttaire, issue d'un précurseur commun des polynucléaires, donnera à terme des macrophages lorsqu'ils migreront et s'intégreront à un tissu. Ces macrophages ont pour fonction de phagocyter des éléments reconnus comme pathogènes, ainsi que la sécrétion de messages pro-inflammatoires.

### (3) Erythrocytes et plaquettes

La lignée myéloïde engage également la production des érythrocytes (globules rouges) et des plaquettes, responsables respectivement du transport de l'oxygène et de la coagulation sanguine.

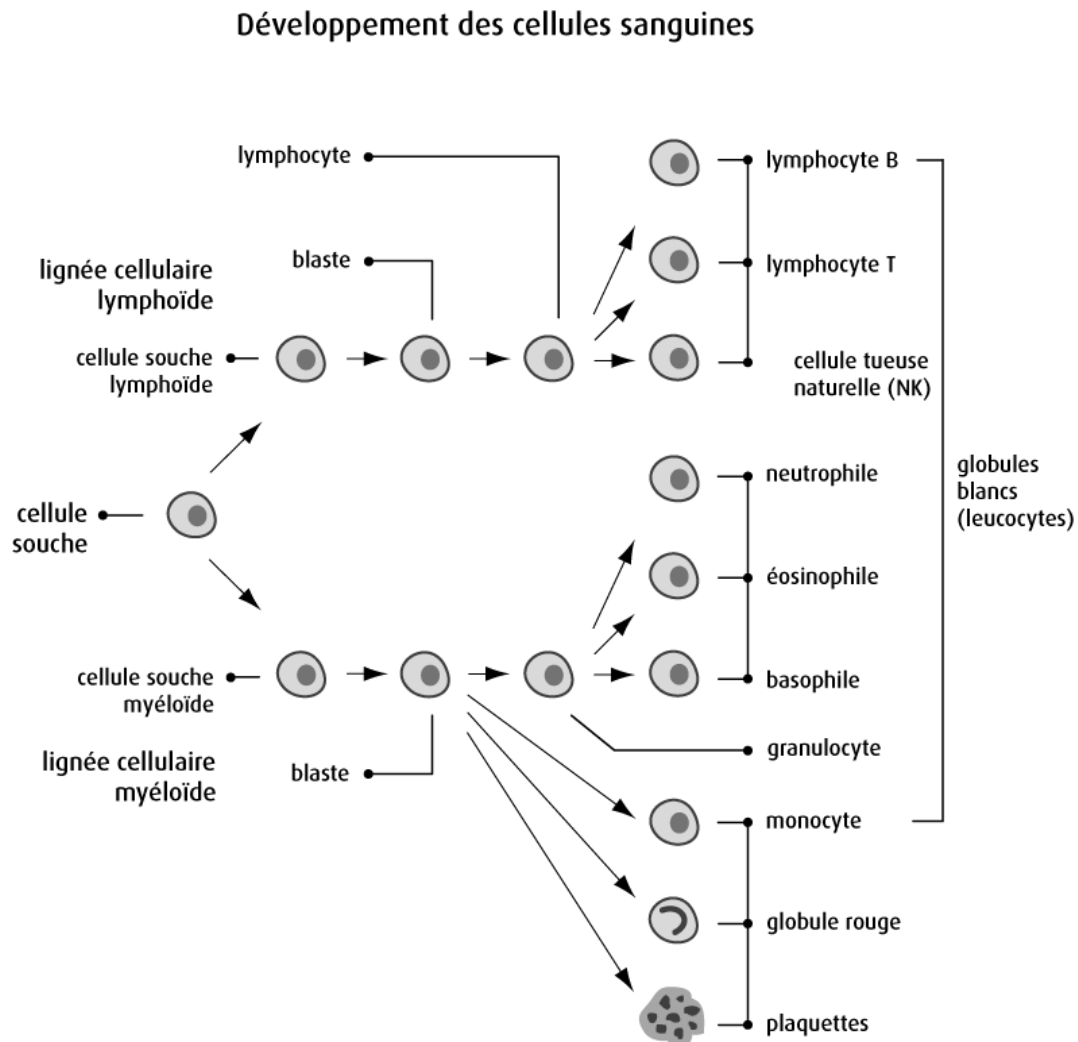


Figure 8 : Différenciation cellulaire des lignées lymphoïdes et myéloïdes  
(11)

#### b) La lignée lymphoïde

##### (1) Lymphocytes B et immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) sont des protéines capables de reconnaître des antigènes spécifiques. Ces protéines ont la particularité d'exister sous deux formes, l'une se situant sur la membrane des lymphocytes B appelée BCR (B Cell Receptor) et une soluble appelée anticorps (Ac). Il est important de noter que chaque immunoglobuline ne peut reconnaître qu'un seul antigène, et qu'il en est donc de même pour chaque lymphocyte B, même s'il exprime le BCR en grand nombre à sa surface.

Les lymphocytes B sont responsables de la réponse humorale, c'est-à-dire qu'au contact d'un antigène, ils vont se différencier en plasmocytes dont la fonction sera la production et la libération massive d'anticorps spécifiques de l'antigène reconnu. Ces anticorps sécrétés ont pour rôle de neutralisé l'agent reconnu comme pathogène, en activant une cascade enzymatique menant à sa destruction.

Les lymphocytes B sont également capables de se différencier en lymphocytes B « mémoire », dotés d'une longue durée de vie et capable de s'auto-renouveler. Ces lymphocytes permettent une réaction plus rapide et amplifiée dans le cadre d'une réinfection par le même antigène.

## (2) Lymphocytes T

Les lymphocytes T, qui tiennent leur nom de leur origine thymique, proviennent également d'un précurseur lymphoïde, commun aux lymphocytes B. Il s'avère que ceux-ci expriment à leurs surfaces des récepteurs différents des LB nommés TCR (T Cell Receptor) qui reconnaissent des antigènes spécifiques. La particularité de ces TCR est qu'ils ne peuvent être activés qu'en présence d'un CMH. Cela implique donc la nécessité de la présence d'une cellule tierce pour une activation de la réponse immunitaire par ces lymphocytes T.

Ces lymphocytes T vont globalement se distinguer en deux classes :

- Les lymphocytes T « cytotoxiques », qui sont caractérisés par l'expression d'une glycoprotéine nommée CD8 à leurs surfaces. Ils ont pour rôle d'éliminer les agents reconnus comme pathogènes, comme par exemple des cellules hôtes de virus. La présence de molécules du CMH de class I est nécessaire à leur activation.
- Les lymphocytes T « helper » ou « auxiliaires » (LTh), expriment quant à eux le CD4 au niveau de leurs surfaces. Ils vont avoir un rôle très important dans la stimulation de la réponse immunitaire, notamment en induisant la maturation des lymphocytes B et donc la production d'anticorps, le recrutement de macrophages ainsi qu'une responsabilité accrue dans les phénomènes inflammatoires. Dans le cas des lymphocytes T helper, ce sont les molécules du CMH de classe II qui sont nécessaires à son activation.

Enfin, ces LTh vont eux même maturer en fonctions de leurs imprégnations par des cytokines. Ils sont classés selon les cytokines qu'eux-mêmes vont produire et dont les suivants concernent directement notre problématique :

- Les LTh1 sécrètent de l'IFN- $\gamma$ , IL-2 et TGF- $\alpha$ , et leur rôle est pro-inflammatoire.
- Les LTh2 sécrètent IL-4, IL-5, IL-13, qui ont des propriétés plutôt anti-

inflammatoires.

- Les LTh17 sécrètent IL-17, IL-21, IL-22 et seraient plutôt pro-inflammatoires.
- LTh9 et LTh22 qui sont encore méconnus mais dont les rôles seraient délétères.

Il existe également des lymphocytes T régulateurs (LTreg), qui comme leur nom l'indique, servent à contrôler la réponse immunitaire et en sécrétant des cytokines anti-inflammatoires, en limitant le recrutement de nouveaux lymphocytes. Ces LTreg peuvent à la fois exprimer le CD4 ou le CD8 à leurs surfaces.

### (3) Les cellules « Natural Killer » (NK)

Les cellules NK, même si elles font partie de l'immunité innée, font partie de la lignée lymphoïde puisqu'elles viennent d'un progéniteur commun aux lymphocytes B et T.

La différence, outre le fait de leur grande taille, réside dans le fait qu'elles sont capables de tuer naturellement toutes les cellules et tous les pathogènes sans activation préalable. Grâce à l'expression d'un grand nombre de récepteurs différents, elles peuvent reconnaître des substrats protéiques identifiés comme appartenant à des cellules pathogènes ou défaillantes. Cependant, leur activité destructrice est inhibée par la présence en surface de molécules du CMH de class I que l'on retrouve sur l'ensemble ces cellules nucléées du corps humain.

#### c) Les cellules présentatrices d'antigènes et cellules dendritiques

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) sont des cellules qui ont la particularité de pouvoir capturer des structures antigéniques et les présenter aux lymphocytes concernés. On rappellera ici que sans présentation de l'antigène par une CPA, qui elle-même exprime déjà des molécules du CMH en surface, il ne pourra y avoir d'activation des lymphocytes T.

La présentation des antigènes est d'avantage une capacité plutôt qu'une lignée cellulaire, puisque de nombreuses cellules en sont capables : macrophages, lymphocytes B, cellules dendritiques, et certaines cellules tissulaires.

Ces CPA peuvent également avoir la capacité de stimuler la lignée lymphocytaire par l'expression de cytokines.

#### d) Modulation de l'inflammation : le rôle des cytokines

Les cytokines sont les glycoprotéines responsables de la modulation de l'inflammation, en ayant des rôles pro ou anti-inflammatoires selon leurs natures. Elles sont exprimées en surface et sécrétées par un grand nombre de cellules, avec également de nombreuses cibles cellulaires et métaboliques.

Elles sont classées selon cinq grandes catégories :

- Les interleukines (IL) numérotées de 1 à 35, qui vont avoir une action pro ou anti-



inflammatoire selon leur phénotype.

- Les interférons (IFN), dont les trois principaux sont l'IFN- $\alpha$ , l'IFN- $\beta$  et l'IFN- $\gamma$ .
- Les facteurs de nécrose tumorale (TNF) dont le plus connu est le TNF- $\alpha$ .
- Les facteurs de croissance transformant (TGF)
- Les facteurs de stimulation des colonies (CSF)

## C. Physiopathologie de la sclérose en plaques

### 1. L'encéphalomyélite auto-immune expérimentale

L'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), est une pathologie induite par les chercheurs en laboratoire surtout sur des rongeurs, qui sert de modèle de référence pour comprendre les phénomènes cellulaires et métaboliques qui interviennent dans la physiopathologie de la SEP chez l'Homme.

Le principe est simple : on injecte au sujet des composants du cerveau et particulièrement de la myéline, couplé avec l'adjuvant complet de Freund qui a pour propriété de stimuler l'immunité innée. Le résultat a posteriori est l'apparition de symptômes similaires à la SEP, avec notamment des lésions cérébrales ou encore des formes de paralysies des membres postérieurs.

Il existe trois méthodes pour induire une EAE :

- L'induction active : on injecte par voie parentérale des protéines composant la myéline des oligodendrocytes (MOG par exemple) avec l'adjuvant complet de Freund
- L'induction passive : on injecte par voie parentérale des lymphocytes T qui ont été activés par des protéines myéliniques.
- L'induction spontanée : on utilise des souris transgéniques qui ont la particularité de produire des lymphocytes T exprimant un TCR capable de reconnaître MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein).

L'EAE reste le modèle d'étude prédominant, et il a permis d'évaluer l'importance de certains acteurs de l'immunité, notamment les LTh1 et LTh17 qui se sont révélés jouer un grand rôle dans les mécanismes pro-inflammatoires au niveau du système nerveux central. Les processus de régulation immunitaire y sont étudiés pour d'éventuelles pistes thérapeutiques.

### 2. Hypothèses physiopathologiques de la sclérose en plaques

A l'heure actuelle, les mécanismes cellulaires et métaboliques de la SEP restent méconnus. Cependant, grâce aux progrès de la recherche sur le modèle de l'EAE ainsi que sur l'étude des cas de SEP chez l'Homme, plusieurs hypothèses ont émergé.

La principale théorie consiste dans l'apparition d'un contexte inflammatoire, qu'importe l'origine. Cette inflammation, comme vu plus tôt, va recruter des acteurs de l'immunité et en particulier des lymphocytes T helper (LTh). Il s'avère que ces LTh vont être amenés à reconnaître un antigène appartenant à l'EBV. Or la présentation de cet antigène, et c'est également ici qu'il existe une zone d'ombre, va entraîner une réponse adaptative ciblée contre des protéines de la myéline. Cette réponse adaptative va s'illustrer par une migration des LTh (en particulier les LTh1 et LTh17) jusqu'à la barrière hémato-encéphaliques (BHE), suivi d'une adhésion à cette même BHE grâce des molécules d'adhérence exprimées à leurs surfaces, puis un passage directement vers le parenchyme cérébral. C'est ici que les LTh vont être réactivées par les cellules présentes, produire des cytokines inflammatoires et recruter des lymphocytes T cytotoxiques, des lymphocytes B ou encore des mastocytes. Le parenchyme cérébral va être le lieu d'une forte inflammation dirigée contre les oligodendrocytes et la myéline, entraînant donc leur destruction.

En ce qui concerne le mécanisme d'activation des LTh vis-à-vis de l'EBV (ou autre entité pathogène), deux postulats existent :

- Tout d'abord la théorie du mimétisme moléculaire, c'est-à-dire que le TCR qui reconnaîtrait l'antigène du pathogène (dans notre théorie il s'agit d'un antigène de l'EBV) pourrait également reconnaître un auto-antigène (comme des protéines membranaires des oligodendrocytes).
- Une théorie dite « de voisinage », dans laquelle les LTh mis en jeu posséderaient deux TCR voisins à leurs surfaces, l'un capable de reconnaître un antigène pathogène, et un autre reconnaissant un auto-antigène, ici des protéines de la myéline. L'activation d'un des deux TCR entraînerait ainsi l'activation du voisin, et donc une réponse immunitaire adaptative ciblée contre la myéline.

D'autres hypothèses existent et peuvent compléter la principale théorie, comme par exemple un défaut d'action des lymphocytes T régulateurs qui dès lors ne pourraient pas inhiber l'auto-réactivité des LTh17, ceci entraînant une forte réponse immunitaire.

Dans tous les cas, les mécanismes immunitaires et pro-inflammatoires vont donner lieu à une attaque de la gaine de myéline et des oligodendrocytes. Or nous avons vu plus tôt que cette gaine possède un rôle important pour la protection des axones et la vitesse de conduction des messages cellulaires. La destruction de cette gaine donnera à terme les symptômes caractéristiques de la sclérose en plaques.

### 3. Plasticité et régénération tissulaire

Nous venons de voir les mécanismes neuro-inflammatoires qui mènent à la destruction des oligodendrocytes et de la gaine de myéline. Or, il est important de rappeler que la SEP est une maladie qui, dans la majorité des cas, évolue par poussée avec des phases de rémission et d'amélioration de la symptomatologie. Ces phases sont possibles grâce à des phénomènes complexes à l'étude depuis une vingtaine d'année sur cette régénération cellulaire. Cette régénération est spontanée mais hétérogène selon les individus. Elle est orchestrée par des précurseurs des oligodendrocytes appelés OPCs (Oligodendrocyte Precursor Cells), qui au contact des axones vont se différencier en oligodendrocytes matures pour reformer une gaine fonctionnelle. Il est important de noter que les oligodendrocytes ciblés lors de la réaction neuro-inflammatoire deviennent inopérants et ne peuvent plus assurer leur fonction dans le SNC. D'autres cellules joueraient également un rôle dans la remyélinisation, à savoir certaines cellules souches de la région sous-ventriculaire qui migreraient pour venir se différencier au niveau des lésions. Il existe également une hypothèse selon laquelle les cellules microgliales et les macrophages pourraient être nécessaire à cette remyélinisation, au travers de la phagocytose des débris de myéline ciblée.

Il en reste néanmoins que ces mécanismes de régénération, bien qu'efficaces et spontanés, sont partiels et hétérogènes. Cela se traduira par une myéline néoformée plus fine, avec des distances internodales plus courtes, les conséquences étant la formation de bloc de conduction, des phénomènes d'hyperexcitabilité neuronale, ou même une perte de liaison entre axones et oligodendrocytes. In fine, ces lésions partiellement réversibles adoptent donc le caractère irréversible que nous connaissons, expliquant ainsi la symptomatologie clinique et la progression du handicap à long terme.

Des pistes thérapeutiques s'avèrent tout de même encourageantes, puisqu'il a été démontré que les signaux électriques neuronaux ont la propriété de stimuler cette remyélinisation.

## **III. Nouvelles thérapies orales et effets indésirables**

### A. Place des thérapies orales dans la stratégie thérapeutique

Il est impératif de distinguer les traitements des poussées, à base de corticothérapies à haute dose pris sur un temps relativement bref, des traitements de fonds dont les objectifs vont être de diminuer la fréquence des poussées, la progression de la maladie et donc les complications liées au handicap. A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif de la sclérose en plaques, mais de nouvelles thérapies arrivent régulièrement dans la stratégie thérapeutique, et permettent d'améliorer à la fois la qualité de vie des patients ayant des formes peu

agressives, mais également sur des formes progressives.

Nous allons commencer par étudier rapidement les traitements symptomatiques, les traitements des poussées, et puis nous passerons en revue les différents traitements de fond. Le reste de cette partie sera consacré aux thérapies orales, qui prennent une place de plus en plus grande dans les recommandations thérapeutiques.

## 1. Traitements symptomatiques

### a) Incontinence urinaire

Les anticholinergiques oraux, comme le Ditropan® (oxybutynine), ou le Ceris® (chlorure de trospium), ou éventuellement un imipraminique ayant une AMM pour l'énurésie nocturne de l'enfant, permettent une relaxation du détroiseur en cas de miction impérieuse. En cas de rétention vésicale, les alpha-bloquants, comme le Xatral® (alfuzosine) sont prescrits hors AMM. Le recours en plus à un auto-sondage ou à un hétéro-sondage est parfois nécessaire. Il est également important de surveiller l'apparition de toute infection urinaire.

### b) Troubles digestifs

La constipation revient régulièrement dans le tableau clinique de la SEP, et on peut commencer par la traiter grâce à un régime spécifique riche en fibres, à la prise de laxatifs osmotiques doux, ou à l'utilisation de lavements (moins conseillés puisqu'ils peuvent s'avérer irritants pour le système digestif).

### c) Tremblements

Différents traitements sont utilisés hors de leurs indications pour le traitement des tremblements et des mouvements anormaux : clonazépam, primidone, isoniazide. Seul le propranolol à 40mg possède une telle AMM.

### d) Fatigue

Devant une fatigue aiguë, concomitante à une poussée, le traitement de cette fatigue sera également la prise de corticoïdes. La fatigue chronique, quant à elle, ne contre-indique ni la kinésithérapie, ni l'effort physique, mais elle peut être améliorée par le fractionnement des efforts et l'adaptation du rythme de vie. Nous verrons plus tard certaines pistes thérapeutiques.

#### e) Douleurs

Pour la douleur, les dysesthésies ou encore les névralgies, la prise en charge se fait grâce à la carbamazépine, ou le clonazépam. Le choix de la classe thérapeutique dépend de l'origine de la douleur (douleurs neuropathiques, algies rebelles, douleurs liées à la spasticité, aux troubles posturaux, aux escarres...).

#### f) Spasticité

La spasticité correspond à des raideurs musculaires, involontaires, pouvant provoquer des douleurs et gêner la mobilité. En ce qui concerne les traitements, ils sont d'abord non médicamenteux, avec de la kinésithérapie, ou encore l'application de froid sur les parties touchées. Il est cependant possible d'utiliser des médicaments myorelaxants.

### 2. Traitement des poussées

Les corticoïdes sont le traitement de base des poussées. Ils sont prescrits à forte dose et sur une courte période. En effet, au long court, la corticothérapie provoque de nombreux effets secondaires : hyperlipidémie, hypercatabolisme protidique, hyperglycémie, hypertension artérielle, hypokaliémie, ostéoporose, retard de croissance, vergetures, troubles de la pilosité etc.

L'objectif de la corticothérapie est de réduire la durée et l'intensité d'une poussée. Cependant, les corticoïdes n'ont aucun effet préventif sur les poussées futures et n'ont aucune influence sur le pronostic à moyen et long terme. Leur usage est réservé uniquement lors de poussées modérées à sévères et invalidantes. (12)

Les premiers effets du traitement par glucocorticoïdes sont souvent ressentis après 8 à 10 jours. Les propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives des corticoïdes permettent de diminuer l'inflammation, rétablir l'intégrité de la BHE et ainsi de faciliter la remyélinisation, améliorant la conduction axonale. Dans la majorité des cas, la méthylprednisolone (Solumédrol®) est utilisée en IV à la posologie de 1 g par jour pendant 3 à 5 jours.

S'il y a une allergie au Solumédrol®, le traitement peut être remplacé par de la bétaméthasone (Célestène®).

Ce traitement peut être une corticothérapie per os par prednisolone (Solupred® ) ou prednisone (Cortancyl® ) à initialement 1 mg/kg/j initiale, puis à dose rapidement dégressive sur une durée totale de trois semaines. Ce relais per os n'est cependant pas validé par des essais cliniques. En cas d'administration IV impossible, les corticoïdes peuvent être pris par voie orale, sur une période équivalente.

Malgré la bonne tolérance du traitement, quelques effets indésirables bien connus peuvent apparaître, comme une rétention hydrosodée, une hypokaliémie, des ulcères gastroduodénaux, une euphorie, une excitation, une insomnie ou une asthénie. Dans le cas d'un patient qui souffre d'une affection non traitée, certaines complications infectieuses peuvent survenir, d'où l'importance de rechercher un foyer infectieux présent avant l'administration du glucocorticoïde et de le traiter.

Avant chaque perfusion, un électrocardiogramme (ECG) est pratiqué en raison du risque de survenue de tachycardie et, exceptionnellement, de troubles du rythme cardiaque.

Les conseils à donner au patient sont communs à toute corticothérapie, comme par exemple le suivi d'un régime pauvre en sucre et en sel, favoriser un maximum la prise du médicament le matin si cela est possible.

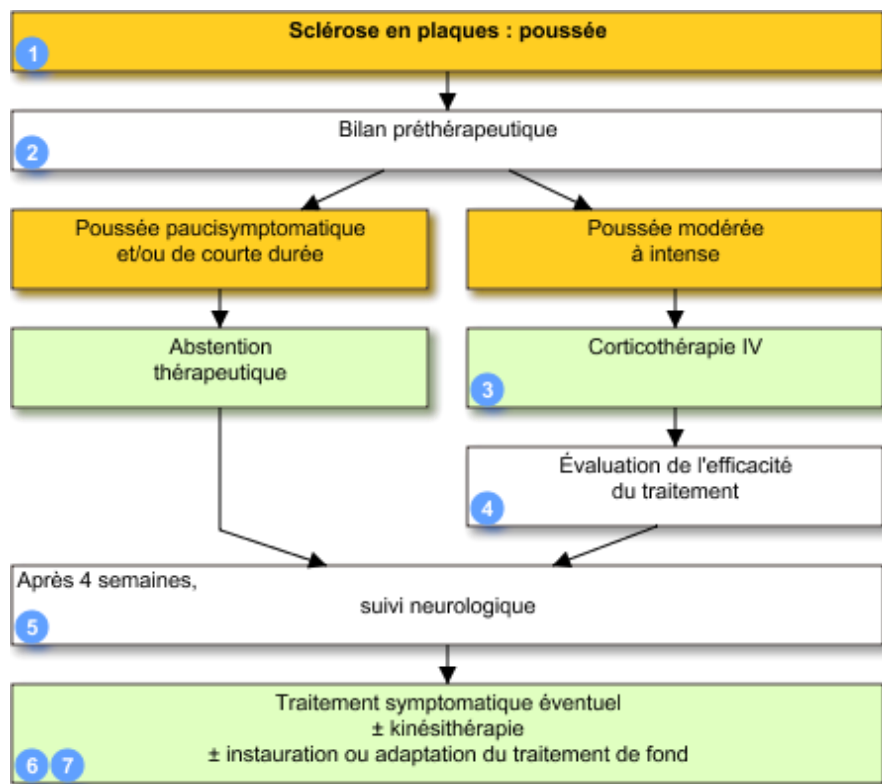


Figure 9 :Recommandations thérapeutiques dans le traitement des poussées de la SEP (12)

### 3. Traitements de fond

Comme vu plus tôt, le but des traitements de fond va être d'agir sur la fréquence et l'intensité des poussées. Ces traitements sont, indépendamment de leurs formes galéniques, classés comme des immunomodulateurs ou comme immunosuppresseurs. Selon leur place dans cette stratégie thérapeutique, notamment sur la base du rapport bénéfice/risque et grâce aux données cliniques, on pourra les qualifier de première, deuxième ou troisième intention. Cela veut bien dire qu'il y a une gradation dans ces traitements, et que lorsque que la maladie progresse, une réévaluation thérapeutique est nécessaire suivie d'une adaptation de la prise en charge médicale et médicamenteuse du patient.

Dans le cadre d'une sclérose en plaques récurrente-rémittente, la progression de la maladie est évaluée par la fréquence d'apparition des poussées et par les séquelles le cas échéant.

En ce qui concerne les formes progressives, on réévalue le traitement en fonction de la vitesse d'aggravation des symptômes.

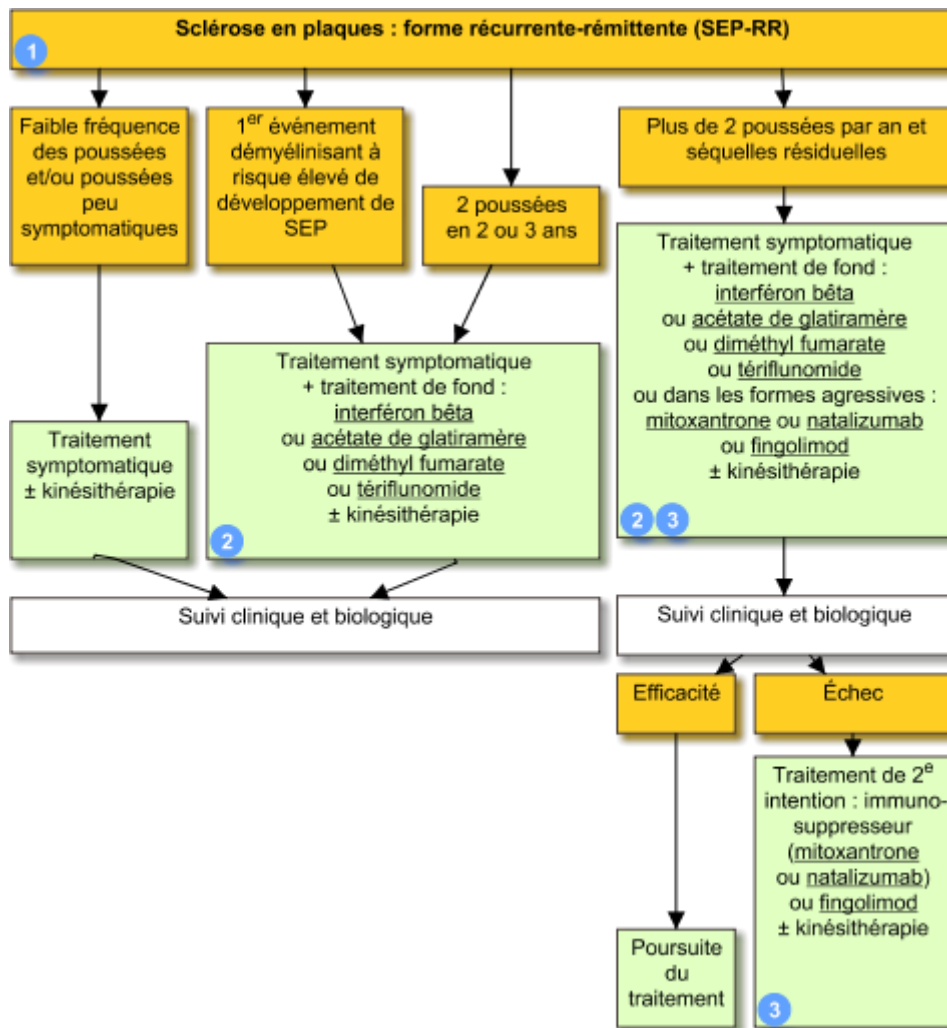


Figure 10 :Recommandations thérapeutiques pour les traitements de fond des formes récurrentes-rémittentes de SEP (12)

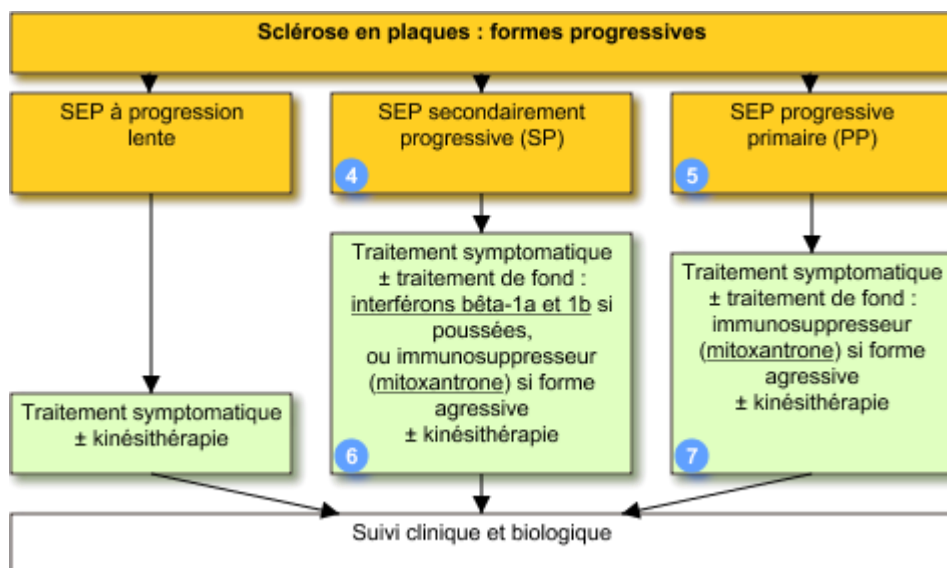


Figure 11 :Recommandations thérapeutiques pour les traitements de fond des formes progressives de SEP (12)



## a) Les interférons $\beta$

Les interférons (IFN)  $\beta$  sont des immunomodulateurs utilisés en première intention. Leur apparition sur le marché remonte aux années 1990.

Les interférons (IFN)  $\beta$  sont des cytokines. Ils agissent à plusieurs niveaux :

- Ils limitent l'adhésion des LT activés à l'endothélium vasculaire, ce qui limite le passage des LT activés dans le SNC ;
- Ils inhibent la synthèse de métalloprotéinases matricielles, ce qui réduit la perméabilité de la BHE, contribuant ainsi à limiter le passage de LT activés dans le SNC
- Ils agissent sur les cellules microgliales qui s'opposent à l'action de l'IFN  $\lambda$ .

Ceci diminue la production de TNF $\alpha$ , IL1 et d'oxyde nitrique, contribuant ainsi à inhiber la production de IL12, et à diminuer l'atteinte des oligodendrocytes ;

Ils vont également induire les cytokines anti-inflammatoires (IL4, IL5, IL6, IL10, TGF $\beta$ ), ce qui favorise une réponse Th2 anti-inflammatoire. Tout ceci va permettre de réduire le phénomène de démyélinisation et ainsi diminuer la fréquence des poussées.

En France, il existe deux spécialités d'interférons  $\beta$ 1a, à savoir l'Avonex® et le Rebif®, ainsi que deux spécialités biosimilaires d'interférons  $\beta$ 1b, le Betaferon® et l'Extavia®.

En ce qui concerne les prises :

- La dose d'Avonex est de 30pg en voie IM une fois par semaine
- La dose de Rebif est soit de 22 soit de 44mg trois fois par semaine en SC
- La dose des biosimilaires Betaferon et Extavia est de 8MUI un jour sur deux en SC.

Les effets indésirables et contre-indications sont aujourd'hui bien connues :

- La prise d'interférons est à éviter lors de grossesses, d'allaitement, d'épilepsie non stabilisée par un traitement, d'insuffisance hépatique ou de dépression.
- La survenue quasi-systématique d'un syndrome pseudo-grippal durant quelques heures après chaque injection est parmi les effets indésirables les plus graves. Cet état est souvent sensible aux antipyrétiques.
- Les interférons bêta utilisés par voie sous-cutanée sont responsables d'effets secondaires au point d'injection, souvent bénins comme des rougeurs ou une induration transitoire. Des nécroses possibles sont à l'origine d'un arrêt de traitement.

- L'interféron bêta peut être responsable de complications rénales rares mais graves, tel le syndrome hémolytique et urémique. Le mécanisme lésionnel est inconnu. Il semble qu'il induise des troubles dans les voies de régulation du complément et aboutisse à des lésions endothéliales. La fonction rénale devra être évaluée dans le suivi biologique.
- Une leucopénie et une cytolyse hépatique, réversibles après arrêt du traitement, sont possibles d'où la nécessité d'une surveillance biologique régulière.

b) Acétate de glatiramère - Copaxone®

L'acétate de glatiramère est un polypeptide synthétique constitué de quatre acides aminés naturels qui lui confèrent une structure proche d'un antigène majeur de la myéline. Il est indiqué dans le traitement de la SEP récurrente chez les patients autonomes qui marchent encore seuls.

Le mécanisme d'action est complexe, allant du changement de profil des cytokines secrétées à une synthèse accrue de facteurs neurotrophiques par des cellules immunocompétentes. Il ne passe pas la barrière hémato-encéphalique et agit donc en périphérie. Il va entrer en liaison avec le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II des monocytes ou des cellules dendritiques. Une fois la liaison effectuée, le complexe reconnu par les lymphocytes T assure la prolifération de clones de lymphocytes T spécifiques de l'acétate de glatiramère, de profil Th2. Ces lymphocytes T exercent un rétrocontrôle positif sur les cellules présentatrices d'antigènes qui sécrètent des cytokines anti-inflammatoires (IL10).

La seule spécialité sur le marché est la Copaxone® dosée soit à 20mg avec une prise journalière, soit à 40mg avec une prise 3 fois par semaine, en injection sous cutanée.

En ce qui concerne les effets indésirables, l'acétate de glatiramère provoque des réactions au point d'injection comme des rougeurs, des douleurs, voire des indurations. Après l'injection s'ensuit des effets systémiques comme des bouffées de chaleur, dyspnée, tachycardie. Ces symptômes disparaissent dans la demi-heure qui suit l'injection. Par ailleurs, des adénopathies, arthralgies et nausées peuvent survenir.

### c) Mitoxantrone

La mitoxantrone est un antinéoplasique cytostatique appartenant à la famille des anthracène-diones de synthèse, et classée comme un puissant immunosuppresseur. Cette molécule est initialement prescrite en cancérologie pour traiter le cancer de la prostate réfractaire aux traitements hormonaux, du sein ou des leucémies aiguës. Dotée de propriétés cytotoxiques, elle a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 2003 dans le traitement des formes agressives de la SEP récurrente ou des formes progressives.

La mitoxantrone fonctionne comme un immunosuppresseur non sélectif, inhibiteur de la topo isomérase II qui s'intercale à l'ADN des cellules proliférantes sans sélectivité.

La dose recommandée est de 20 mg en IV tous les mois pendant 6 mois soit une dose maximale de 120 mg/m<sup>2</sup> pour toute la durée de traitement, étant donné la dose cumulative maximale évaluée à 140mg/m<sup>2</sup>.

Ce traitement est contre indiqué en cas de cardiopathies, myélodysplasie, antécédent d'hémopathie maligne, vaccin contre la fièvre jaune, grossesse et allaitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont une leucopénie transitoire, un haut risque de cardiotoxicité et le risque de leucémie chimio-induite.

### d) Natalizumab – Tysabri®

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre une molécule d'adhésion, l' $\alpha$ 4-intégrine, et visant à empêcher le passage des leucocytes à travers la barrière hémato-encéphalique. Cette molécule a obtenu une autorisation européenne de mise sur le marché en 2006 et a été commercialisée en France en 2007.

Le natalizumab est utilisé en seconde intention dans la SEP rémittente et en première intention chez les patients présentant une forme agressive de la pathologie. Il est commercialisé sous le nom de TYSABRI® et administré en perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines.

Le principal effet indésirable va être le risque d'apparition d'une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), infection cérébrale due au virus JC. Il existe trois facteurs augmentant le risque de LEMP :

- Une durée de traitement supérieur à 24 mois.
- La présence d'anticorps contre le virus JC.
- Des antécédents de prises d'immunosuppresseurs.

C'est ainsi que dans la pratique, la prise de natalizumab est limitée à 2 ans, délai durant lequel le risque d'apparition de LEMP est limité.

D'autres effets indésirables peuvent apparaître, comme des nausées, céphalées, vertiges ou des réactions d'hypersensibilité.

## B. Diméthylfumarate – Tecfidera®

### 1. Informations cliniques

La découverte de son rôle dans le traitement de la SEP s'est faite par le plus grand des hasards, c'est-à-dire qu'une amélioration a été remarquée chez des patients atteints de SEP et traité par DMF pour le psoriasis. C'est en 2013 que le DMF, ou encore BG-12, obtient son autorisation de mise sur le marché dans le traitement de fond par voie orale de la SEP-RR.

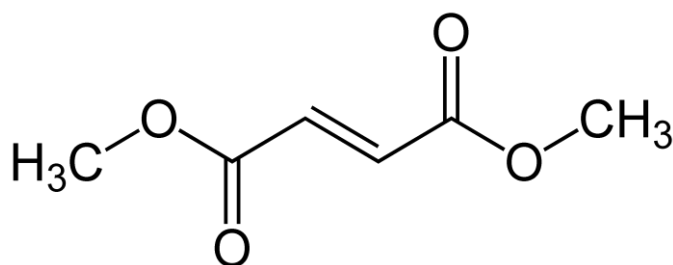


Figure 12 : Formule semi-développée du diméthylfumarate (13)

Une première étude, nommée DEFINE (14), a mesuré l'efficacité du diméthylfumarate contre un placebo dans le cadre de SEP récurrentes rémittentes. Il s'agissait de 3 groupes, l'un prenant le placebo, le deuxième dosé à 240mg 2 fois par jour, puis le troisième dosé à 240mg 3 fois par jour, pour une durée de deux ans. Cette étude a montré une différence significative dans l'apparition des poussées (46% pour le groupe placebo contre 26% pour le groupe à 240mg 2 fois par jour). Pour les paramètres IRM, le nombre de lésions en T2 nouvelles ou en expansion était de 16,5 dans le groupe placebo contre 3,2 dans le groupe DMF 240 mg 2/j.

Une seconde étude, nommée CONFIRM (15), a quant à elle comparé les effets du diméthylfumarate par rapport à un groupe placebo ainsi qu'à un groupe traité par Acétate de glatiramère, toujours dans le cas de SEP récurrentes-rémittentes. Si l'on considère le critère principal, à savoir la fréquence des poussées, on constate une diminution de 44% d'apparition de celles-ci.

Au-delà de l'amélioration du confort des patients grâce au passage de produits injectables à des thérapies orales, ces études ont permis de placer le diméthylfumarate en première intention dans la stratégie thérapeutique des formes récurrentes-rémittentes.

Il existe une seule spécialité sur le marché, à savoir le Tecfidera®, sous forme de gélules gastro-résistantes, dosées soit à 120mg soit à 240mg. La dose initiale est de 120 mg deux fois par jour. Après 7 jours de traitement, la dose doit être augmentée à la dose d'entretien recommandée de 240 mg deux fois par jour.

En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre de dose double. Il ne peut prendre la dose oubliée qu'en respectant un intervalle de 4 heures entre les doses, sinon il doit attendre et prendre la dose suivante au moment habituel.

Un retour à la dose de 120mg deux fois par jour est possible de façon temporaire pour diminuer la fréquence d'effets indésirables trop contraignants.

## 2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact du DMF n'est pas totalement élucidé. D'un point de vue pharmacodynamique, ce médicament agit sur la voie d'activation transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2 (erythroid derived 2-like 2). Les études ont montré que les personnes sous DMF voient l'expression des gènes antioxydants NRF2-dépendants augmentés. Ces gènes agissent comme régulateurs du stress oxydant et neuroprotecteurs. Le DMF diminuerait aussi l'expression des molécules d'adhésion permettant le passage des LT à travers la barrière hématoencéphalique et induirait l'apoptose des LT activés. Il pourrait ainsi avoir à la fois des effets neuroprotecteurs et anti-inflammatoires.

## 3. Effets indésirables et précautions d'emploi

Des effets indésirables sont associés à la prise du Tecfidera® :

- Bouffées congestives à type de bouffées de chaleur, rougeur, chaleur, démangeaisons, sensation de brûlure.
- Effets gastro-intestinaux tels que diarrhées, nausées, douleurs abdominales, troubles digestifs, surtout en début de traitement.
- Troubles hépatiques avec augmentation des transaminases hépatiques (ALAT et ASAT), notamment au cours des 6 premiers mois.
- Troubles rénaux avec protéinurie et albuminurie.
- Troubles hématologiques tels que diminution des lymphocytes, d'environ 30% par rapport au début du traitement, au bout d'un an.

En ce qui concerne les interactions médicamenteuses, la prise de produits toxiques pour le rein tels les aminoglycosides, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les diurétiques ou le lithium peuvent favoriser l'apparition d'effets indésirables rénaux (comme la protéinurie). L'association avec les anticancéreux et immunosuppresseurs est à utiliser avec précaution. La SEP étant une pathologie touchant fréquemment les jeunes femmes, il peut être important de rappeler que le diméthylfumarate n'est pas métabolisé par le CYP450, et qu'il n'y a donc pas d'interactions avec les pilules contraceptives.

Il est important de faire un bilan rénal et hépatique avant la mise en place du traitement puis à 3 et 6 mois, et ensuite tous les 6 à 12 mois en fonction des signes cliniques. Il est aussi recommandé de faire un bilan biologique (notamment la numération formule sanguine) en début de traitement puis régulièrement pour se renseigner du taux de lymphocytes. En effet, il est arrivé que des lymphopénies prolongées induisent des cas de leuco-encéphalopathies multifocales progressives.

## C. Tériflunomide – Aubagio®

### 1. Informations cliniques

Le tériflunomide est arrivé sur le marché français en 2014, avec une indication pour le traitement de fond des patients atteints de SEP-RR, particulièrement dans le cas où les autres traitements de fond se sont montrés trop contraignants ou que le patient ne les tolère pas.

Une première étude, nommée TEMSO (16), a comparé le traitement par tériflunomide avec deux dosages (7 et 14mg) contre placebo et a permis de déterminer une diminution de 32% du taux de poussées.

Une seconde étude, nommée TOWER (17), a confirmé ces résultats en trouvant une diminution significative du nombre de poussées (-36%) sur un seul dosage (14mg) contre placebo.

Il existe une seule spécialité sur le marché, l'Aubagio®, sous forme de comprimés pelliculés dosés à 14mg, en une prise par jour, avec ou sans aliments.

## 2. Mécanisme d'action

Il s'agit d'un agent immunosuppresseur cytostatique, interagissant avec la synthèse des pyrimidines en inhibant une enzyme mitochondriale importante nommée DHODH, notamment lors des phases d'activation cellulaire avec une sélectivité importante pour les lymphocytes. Le tériflunomide va donc agir sur les capacités de prolifération des lymphocytes B et T (SOURCES si besoin).

## 3. Effets indésirables et précautions d'emploi

En général, la tolérance du térifunomide est bonne, mais on peut cependant relever quelques effets indésirables :

- Quelques cas de troubles digestifs, peu sévères (de type nausées, diarrhées).
- Un amincissement transitoire du cuir chevelu pouvant amener rarement à des alopecies voire des cas de dermatoses bulleuses.
- Une augmentation de la pression artérielle dans les premiers mois du traitement, c'est pourquoi on conseille de contrôler la tension artérielle avant et pendant le traitement.

Il convient également de surveiller les fonctions hépatiques et en particulier les transaminases en cours de traitement.

Il est important de noter que le tériflunomide est formellement contre-indiqué dans le cas de grossesse ou d'allaitement. Le principe actif étant détectable longtemps même après l'arrêt des prises, son élimination peut être accélérée par la prise de cholestyramine ou de charbon activé.

## D. Fingolimod – Gilenya®

### 1. Informations cliniques

Le fingolimod, apparu en 2011, est le premier principe actif utilisé par voie orale dans la SEP. Cependant, au vu des données cliniques et de son rapport bénéfice/risque, sa situation dans la stratégie thérapeutique le place dans le traitement des formes récurrentes-rémittentes à évolution rapide, et plutôt en deuxième intention du fait de ses effets indésirables.

Les premières études cliniques qui ont étudié le fingolimod contre la prise d'un placebo sont les études FREEDOMS (18). Elles ont permis de déterminer une diminution significative

(-54%) du taux de poussées par rapport au groupe contrôle.

Ces études ont ensuite été enrichies par l'étude TRANSFORMS (19) comparant les effets du fingolimod sur les formes récurrentes-rémittentes par rapport à la prise d'interférons  $\beta$ , illustrant une meilleure efficacité du fingolimod.

Il n'existe qu'une seule spécialité sur le marché, à savoir le Gilenya®, sous forme de gélules dosées à 0.5mg. La posologie usuelle est d'une prise par jour pendant ou en dehors des repas. En cas d'oubli de dose, le traitement doit être poursuivi en prenant la dose suivante comme prévu.

## 2. Mécanisme d'action

Du fait de sa structure proche de celle de la sphingosine, le fingolimod agit comme un agoniste des récepteurs de S1P situés dans le SNC et le système immunitaire. Il maintient les lymphocytes T et B dans les tissus lymphoïdes secondaires, empêchant leur migration dans le système nerveux central, et induit une lymphopénie réversible deux mois après l'arrêt du traitement. Malgré cette lymphopénie, les patients conservent une fonction immunitaire normale du fait que les lymphocytes effecteurs mémoires ne sont pas sensibles au gradient S1P et continuent de circuler librement.

## 3. Effets indésirables et précautions d'emploi

La tolérance du fingolimod est bonne mais nécessite des précautions, en particulier à l'instauration du traitement :

- L'instauration se fait en milieu hospitalier
- Il y a vérification au préalable d'absence de contamination par le virus de la varicelle, celui du zona, la tuberculose et du VIH.
- Le fingolimod peut entraîner des troubles de conduction, donnant lieu à des bradycardies, ou encore des blocs de conduction auriculoventriculaires. Il convient donc de surveiller les paramètres cardiovasculaires dans les 6 heures qui suivent la première prise. A plus long terme, une augmentation de la pression artérielle est fréquente, avec une stabilisation après 6 mois de traitement. L'avis d'un cardiologue est souhaitable pour les patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires.
- L'apparition d'œdème maculaires, disparaissant à l'arrêt du traitement, est peu fréquent, mais le risque est augmenté chez les patients diabétiques. Un contrôle ophtalmologique peut être recommandé autour du 4<sup>ème</sup> mois de traitement.
- Une surveillance des enzymes hépatiques ainsi que des paramètres lymphocytaires



est à envisager pour prévenir toute hépatite médicamenteuse ou des lymphopénies pouvant entraîner des infections secondaires (virus herpétique, cryptocoques notamment).

## IV. Rôle du pharmacien

### A. Quelle approche auprès des patients ?

#### 1. Le pharmacien d'officine, professionnel de santé disponible

Le pharmacien est un professionnel de santé spécialiste du médicament. Sa formation, pluridisciplinaire, lui permet un champ de compétences élargi dans de nombreux domaines, tant dans les sciences naturelles que sur des terrains bien plus spécifiques comme la pharmacologie, l'analyse pharmaceutique ou encore la chimie. Plus spécifiquement, le pharmacien d'officine doit s'armer d'une capacité de polyvalence, puisque les demandes des patients en officine sont nombreuses et uniques. Il doit prendre soin de s'adapter à chaque patient, selon les préceptes déontologiques du savoir-être qui sont les nôtres, comme la bienveillance, la rigueur, et avant tout la santé du patient.

La situation démographique des officines française est forte d'un maillage territorial réglementé, permettant d'éviter ce qu'on appellera des déserts pharmaceutiques. C'est ainsi que toute personne en France doit pouvoir accéder facilement à une pharmacie.



Figure 13 : Maillage officinale (20)

Le maillage officinal est donc particulièrement dense avec 33 officines en moyenne pour 100 000 habitants. La répartition territoriale garantit ainsi un réseau de proximité sur tout le territoire : 4 personnes sur 5 ont accès à une pharmacie dans leur commune de résidence et 97% de la population métropolitaine vit à moins de 10 minutes en voiture d'une officine, assurant ainsi un contact privilégié et rapide avec un professionnel de santé. (20)

Il faut également souligner que le pharmacien d'officine reste un professionnel de santé disponible gratuitement et sans rendez-vous. Habitée du contact avec les patients, l'équipe officinale doit démontrer ses compétences psycho-sociales en se rendant accessible, en prenant le temps d'écouter et de questionner chacun, pour qu'une relation de confiance s'établisse. Il reste un interlocuteur privilégié, puisqu'il a la chance et la responsabilité de retrouver de façon générale les patients au minimum chaque mois pour la délivrance de leurs traitements chroniques. On peut également signaler que dans le cas de patients n'ayant qu'une officine, celle-ci centralise l'ensemble des ordonnances ainsi que des données concernant les éléments d'une éventuelle automédication. Ces données sont très importantes pour une meilleure prise en charge.

Les compétences médicales du pharmacien ont leurs limites, et l'esprit critique doit permettre d'orienter les patients, notamment vers les médecins généralistes et spécialistes, associations de patients, psychologues etc.

Enfin, après de nombreuses années où le statut de pharmacien d'officine restait proche du commerce de médicament, on constate depuis quelques années un changement, bénéfique, dans l'approche de notre métier. Ainsi, de nouvelles missions nous sont données, comme les entretiens pharmaceutiques, les bilans de médications, mais également des actes médicaux comme la vaccination. On peut aussi souligner que la crise du COVID19 aura changé le visage des officines, puisqu'elles ont pris une place importante dans la stratégie de lutte contre le virus, avec la distribution des masques, la réalisation de tests antigéniques, puis finalement une place importante dans la campagne de vaccination. Les pharmacies, en tant que zone d'accès à la santé disponible sans rendez-vous, ont servi de lieu d'informations fiables, pour rassurer la population, faire de la prévention, agir pour la santé publique. Il en demeure donc un changement dans le mode de pensée sur l'intérêt des équipes officinales dans le parcours de soin du patient.

Si aujourd'hui la place des entretiens pharmaceutiques reste limitée aux anticoagulants et à l'asthme, il n'en reste pas moins qu'avec la tendance actuelle, nous favorisons la prise en

charge pluridisciplinaire du patient. L'intervention pharmaceutique, que cela soit auprès des autres professionnels de santé comme le conseil au patient, prend une place de plus en plus importante dans le parcours de soin.

Dans le cadre de la sclérose en plaques, la majorité des nouveaux cas ont lieu chez des personnes jeunes. Il va être décisif d'établir une relation de confiance avec les patients, et surtout de prendre à bras le corps le devoir d'accompagnement que nous avons auprès d'eux. Cela doit se traduire par un dialogue avec chacun d'entre eux, en faisant preuve d'empathie, d'intérêt vis-à-vis de leur parcours de soin, et en se montrant disponible pour répondre à toute interrogation.

Il est important de se former sur les différentes thérapies, ici par voies orales, pour mieux anticiper les besoins des patients et pouvoir faire face à leurs inquiétudes.

## 2. Un patient en quête de reconnaissance et d'informations

### a) Réagir à l'annonce de la maladie

Comme vu plus tôt, l'apparition des cas de sclérose en plaques arrive généralement chez des patients jeunes au cours d'une poussée. Le diagnostic de la maladie donnera souvent lieu à une hospitalisation pour traiter cette poussée, suivie d'un rendez-vous avec un neurologue. C'est ainsi que l'annonce est faite, et que le long, très long parcours de soin du patient peut débuter. En effet, à l'heure actuelle, la sclérose en plaques n'est pas une pathologie que l'on guérit, mais que l'on ralentit. La SEP fait partie des maladies neuro-dégénératives, qualificatif qui renvoie l'idée, tant aux professionnels de santé qu'au grand public, qu'une fois diagnostiquée, l'état ne pourra qu'empirer jusqu'à la situation de handicap. C'est pour mettre fin à ce dogme empli de pessimisme que les sociétés de bioéthiques ont préféré qualifier ces pathologies non de neuro-dégénératives, mais de neuro-évolutives. La nuance ici consiste à définir que l'évolution de la maladie n'est pas inéluctable mais imprévisible. On peut déjà noter ici l'importance des mots et du langage qu'il va falloir adopter au contact des patients atteints de sclérose en plaques, pour éviter de nourrir une inquiétude qui ne demande qu'à s'installer au travers du discours de professionnels de santé maladroits.

Quoi qu'il en soit, l'annonce suivi du parcours de soin va entraîner une forte charge d'informations auprès des nouvelles personnes concernées par cette maladie. Il est probable que devant la force de ces changements, le patient n'ose pas, refuse, ou simplement oublie d'interroger les médecins spécialistes. L'équipe officinale se doit de pouvoir répondre aux besoins des patients, quel que soit leur état d'esprit, pour établir un environnement professionnel et un accompagnement de qualité. En aucun cas, et nous allons le voir par la

suite, la démarche du pharmacien ne doit être dans une communication descendante, c'est-à-dire sur une exposition de ses savoirs de façon unilatérale, et encore moins dans la confrontation d'argumentaires. Il doit se placer dans un dialogue horizontal, et appréhender le patient dans sa globalité, avec ses croyances, ses doutes et ses résistances.

Cela est encore plus vrai pour la sclérose en plaques, puisqu'en plus d'un diagnostic chez les jeunes adultes, en probable bonne santé au moment de la première poussée, il s'agit d'une maladie silencieuse, en particulier dans les premiers stades. C'est-à-dire qu'en dehors des poussées, le patient ne perçoit aucun symptôme.

Il faut également considérer le diagnostic de SEP comme un changement lourd dans la vie de la personne. Cette maladie peut induire une perte du sentiment d'invulnérabilité, voire un état d'insécurité, qui donnera lieu fréquemment à des angoisses, des inquiétudes et quelques fois une perte d'identité. De façon immédiate, cela peut se traduire par différentes émotions, dépendantes de chacun : révolte, incrédulité passagère, dénis, refus, résignation...

En aparté, le sociologue Sebastian J. Moser, proposera également une analogie intéressante reprenant l'idée que la maladie prendrait la forme d'une personne étrangère s'installant chez soi. La maladie neuro-évolutive est alors la rencontre perpétuelle avec cet étranger et les renégociations de l'homogénéité qui existait auparavant.

D'autre part, l'annonce de la maladie peut provoquer une peur du changement. Celle-ci peut puiser son origine dans le fait que le changement de statut réduit le sentiment de liberté et d'autonomie que pouvait être le sien. C'est dans ce cadre là que vont naître des réactions naturelles de résistances. Il faut bien comprendre que ces résistances peuvent être des assistances pour le patient, c'est pourquoi il faut l'écouter et essayer de comprendre son point de vue. L'équipe officinale doit faire preuve d'humilité et prendre soin de développer la responsabilité de chacun dans la relation thérapeutique.

7.4 - Séq.1 / Analyse de témoignages (« Le processus d'acceptation »)  
Grille des stades d'acceptation (exemples de résultats)

01  
01

Stades	Attitude du patient	Exemple de propos de patients	Comportement habituel du soignant	Attitude adéquate du soignant
1. Choc	Surpris à angoissé	« Je ne réalise pas bien... »	Banalise, minimise le problème, évite le sujet, donne trop d'instructions.	Soutenir, aider le patient à se retrouver en privilégiant l'écoute, la reformulation.
2. Dénégation	Détaché, banalise la maladie, rejette la menace.	« Il y a des maladies plus graves... »	Persuasif, cherche à faire prendre conscience de la réalité de la maladie.	Instaurer un climat de confiance, chercher en quoi le patient se sent menacé en l'amenant à s'exprimer sur ce qu'il vit.
3. Révolte	Agressif, revendicateur	« C'est la faute de... si... »	Se sent attaqué, juge le patient caractériel.	Chercher l'objet de la révolte et ne pas s'y opposer.
4. Marchandage	+/- collaborant, manipulateur	« Si je fais plus attention à mon alimentation, il ne sera peut-être pas nécessaire que je passe à l'insuline... »	Irrité, remis en question, risque de répondre par l'agressivité ou l'autoritarisme.	Négocier sur des points secondaires.
5. Dépression	Triste, méditatif	« Je réalise que le diabète peut provoquer de graves complications »	Sentiment d'incapacité, minimise le problème, peu attentif.	Renforcer l'écoute active, respecter les larmes, susciter un projet.
6. Acceptation	Tranquille, collaborant	« Je vis avec et non pas malgré mon diabète... »	Gratifié, il risque de négliger son attention.	Renforcer la formation personnalisée du patient.
7. Résignation	Passif, docile	« Je m'en remets à vous, Docteur... »	Dévoué	Éviter de renforcer la résignation, mettre l'accent sur les comportements positifs du patient, lui fixer des objectifs modestes.
8. Pseudo-acceptation	Refuse consciemment de se sentir malade.	« Je refuse d'être handicapé... »	Impuissant, agacé, menaçant	Tenter de rejoindre le niveau émotionnel en abordant les problèmes liés à la maladie, afin d'ouvrir une brèche pour que les patients parviennent à exprimer leurs sentiments.

Figure 14 : Différents stades de l'acceptation d'une maladie (21)

En tant qu'interlocuteur privilégié, il est important de mettre en place un environnement motivationnel auprès du patient. Il s'agit d'une reprise de contrôle de sa part, et il doit être auteur de ces changements. Le patient et le pharmacien doivent s'atteler à mettre fin à la perte de confiance, au sentiment d'injustice, au bouleversement et opter pour une stratégie de projets, tournés vers les capacités du patient en reconnaissant son plein potentiel restant. Le pharmacien doit devenir un partenaire thérapeutique, en l'aidant au mieux à gérer sa maladie, et à acquérir s'il le souhaite des compétences sur la maladie et les différents traitements. Le patient doit sentir que son impact est décisif sur sa pathologie comme sur les prises de décisions des différents professionnels de santé concernant sa prise en charge.

b) L'observance, enjeu capital sur l'évolution de la maladie

Il s'avère que beaucoup de patients ont encore du mal à adhérer au plan thérapeutique proposé par les professionnels de santé. Dans le cas de la sclérose en plaques, on peut émettre l'idée que cela est dû au fait qu'il s'agit d'une maladie généralement silencieuse aux premiers stades de la pathologie, d'autant plus que les différents traitements proposés présentent chacun de nombreux effets indésirables pouvant occasionner de forts désagréments. Il y a une vraie ambivalence par rapport à la protection du soi, puisque si la maladie ne provoque pas de symptômes, les effets indésirables quant à eux sont bien réels.

Le pharmacien doit s'efforcer d'établir un dialogue avec les patients, quitte à le provoquer par des questions ouvertes, simples et d'apparences bénignes (« Comme ça se passe le traitement ? »). En cas de mauvaise observance, il ne faut pas rentrer dans une confrontation avec lui, mais bien essayer de comprendre son point de vue, son parcours, ses croyances. En réponse, il faut plutôt essayer de développer un sentiment d'efficacité personnelle illustrés par les 6 éléments définis dans les études de Bien, Miller et Tonigan en 1993 :

- Feed back
- Libre arbitre
- Avis
- Menu d'options
- Empathie
- Sentiment d'efficacité personnelle

Dans le cas de présence d'effets indésirables, et c'est l'objet de cette thèse, le pharmacien a un rôle majeur à jouer puisqu'il peut discuter de l'utilisation de différents produits pour soulager, rassurer, répondre aux questions, ou encore orienter vers un spécialiste.

Cependant, le patient doit être pro-actif de ces choix, et pour adhérer au traitement, il doit être convaincu qu'il est bien malade, que cette maladie peut avoir des conséquences sur sa santé, que le traitement proposé peut lui être bénéfique, et que les bienfaits qu'il peut attendre sont plus importants que les efforts et désagréments occasionnés.

En partenariat avec l'ensemble des professionnels de santé, le patient développe des compétences d'auto-soin, d'adaptation vis-à-vis de sa maladie. C'est lui qui est décideur au centre du parcours de soin.

## B. Les conseils au comptoir

### 1. Gestion des effets indésirables

Les effets indésirables des différentes thérapies représentent de nombreux désagréments aux patients, et cela peut avoir un grand impact sur l'observance du traitement de fond. L'équipe officinale doit être constamment à l'écoute de signes évocateurs dans les éléments de langage du patient au comptoir, et doit s'efforcer de le questionner, le conseiller et le rassurer quant à ses médicaments. Nous allons voir en suivant les principaux effets indésirables liés aux thérapies orales dans la SEP, ainsi que certains outils pour améliorer son accompagnement.

#### a) Bouffées vasomotrices

Les bouffées vasomotrices, aussi appelées « flush » ou encore plus simplement bouffées de chaleur, sont un effet indésirable récurrent (34% des patients (22)) dans le traitement de fond sous diméthylfumarate. Ces bouffées sont plus particulièrement fréquentes en début de traitement, et doivent diminuer au fur et à mesure du temps. Cependant, cet effet peut persister et réapparaître de façon intermittente, entraînant une forte gêne en terme de sensation pour le patient, qui ressent tout d'abord une forte bouffée de chaleur, généralement au niveau du haut du corps, voire même du visage. On peut également ajouter à cela que ces flushs sont visibles puisque des rougeurs apparaissent sous forme de plaques diffuses. Il existe tout de même des solutions, médicamenteuses et non médicamenteuses.

La première étape, bénigne, va être de vérifier que les patients prennent leur traitement au cours des repas, puisque le diméthylfumarate est bien mieux toléré s'il est pris ainsi.

Il est également possible de conseiller des produits topiques de parapharmacie, qui sont nombreux sur le marché à cibler les bouffées vasomotrices, plus particulièrement chez la femme, mais dont l'efficacité est la même chez l'homme. On pourra commencer par des produits très simples d'utilisation, comme des sprays d'eaux thermales, dont les propriétés sont connues pour apaiser les peaux sensibles, les irritations et les rougeurs. Ces sprays existent sous de nombreuses marques et dans plusieurs formats, y compris petits, les permettant d'être facilement transportés la journée pour une utilisation en cas de besoin. On peut donc conseiller d'utiliser le spray dès que les patients sentent que le flush apparaît, pour limiter son impact, mais également pour la sensation de fraîcheur que ces eaux apportent, améliorant ainsi le vécu de la bouffée vasomotrice. Il existe également des sprays enrichis en zinc, dont les propriétés sont directement liées à la capacité anti-inflammatoire de l'oligoélément, et qui peuvent être intéressants à proposer. On peut souligner ici que l'utilisation de ces produits est sans danger, et peut suffire à certains patients si les flushs se font rares ou sont très modérés. Ces produits de parapharmacie sont sans odeur, avec des conditionnements neutres et pénètrent très vite l'épiderme. Ils peuvent donc être proposés facilement aux personnes légèrement réfractaires à l'utilisation de produits dermo-cosmétiques.

D'un point de vue plus pharmacologique, il existe également une solution à proposer aux patients. En effet, il s'avère que les bouffées vasomotrices liées à la prise de diméthylfumarate feraient appel à l'activation des prostaglandines, qui sont des médiateurs dans les mécanismes inflammatoires. Un traitement court par de l'acide acétylsalicylique 75 mg en formulation non gastro-résistante peut être bénéfique pour les patients souffrant de bouffées congestives insupportables. Ce traitement a réduit la fréquence et la sévérité des bouffées congestives dans deux études menées chez le volontaire sain. Les risques potentiels associés au traitement par l'acide acétylsalicylique doivent être pris en compte avant l'administration concomitante avec le diméthylfumarate chez les patients atteints de SEP récurrente-rémittente.

Pour optimiser cette prise, l'acide acétylsalicylique doit être pris 30 minutes avant celle du diméthylfumarate.

Enfin, il est possible, après discussion avec les médecins, de diminuer la dose de diméthylfumarate à court terme pour soulager les bouffées si elles deviennent trop contraignantes.



## b) Troubles gastro-intestinaux

Les troubles gastro-intestinaux sont courants dans les traitements de fond par diméthylfumarate et tériflunomide. Dans le cas du diméthylfumarate, sa prise au cours des repas peut d'ores et déjà limiter les troubles gastro-intestinaux, il est donc important de le rappeler aux patients (notamment pour la prise matinale). En ce qui concerne le tériflunomide, la prise pendant les repas n'a pas apporté d'amélioration formelle quant à cet effet indésirable.

Il est important de rassurer les patients, puisque ces troubles sont amenés à disparaître dans le temps.

Les conseils aux comptoirs vont principalement être des mesures d'hygiène alimentaire ou des traitements symptomatiques à utiliser en « si besoin ».

- Nausées

Dans le cadre des nausées, on peut commencer par conseiller de préparer les repas à l'avance, puisque que l'on sait que les odeurs de cuisine peuvent avoir un rôle important dans l'inconfort du patient. Pour la prise du soir, il est également important d'attendre au moins 30 à 60 minutes avant de s'allonger. Enfin, la prise concomitante d'alcool est à éviter, puisqu'elle aura tendance à renforcer les nausées.

Il est également possible de proposer des solutions médicamenteuses aux nausées, comme la prise de métopimazine (Vogalène®) qui peut être conseillée sans ordonnance (vogalib® 7.5mg). Dans ce cas, la prise sera d'un lyophilisat toutes les 4 à 6 heures si besoin, après vérification d'éventuelles interactions avec d'autres médicaments du patient.

En phytothérapie, on peut utiliser des produits à base de gingembre dont les propriétés anti-nauséuses sont reconnues, mais à l'instar de la métopimazine, son utilisation doit être étudiée vis-à-vis des autres traitements du patient.

- Diarrhées

Il faut toujours commencer par des mesures alimentaires à adapter en fonction de chaque patient.

On peut rappeler les aliments à favoriser en cas de diarrhées :

- Féculents raffinés : riz blanc, pâtes, pommes de terre
- Légumes pauvres en fibres : carottes cuites, betteraves, aubergines, courgettes, haricots blancs
- Quelques produits laitiers : yaourts nature, fromages à pâte dure comme l'emmental.
- Viandes blanches
- Fruits : poires, bananes, coings
- Soupes
- Souligner l'importance d'une bonne hydratation

Certains aliments peuvent aussi être déconseillés :

- Le lait
- Les légumes riches en fibres
- La plupart des fruits
- Les viandes grasses

Ces mesures alimentaires doivent rester éphémères, puisque rien ne remplace un régime alimentaire varié.

En cas de soucis majeur, il est possible d'utiliser un traitement symptomatique comme le loperamide 2mg, disponible sans ordonnance et sous plusieurs spécialités. Chez l'adulte, la posologie sera de 2 gélules (forme galénique la plus répandue) au début des symptômes, puis 1 gélule supplémentaire à chaque selle liquide, dans la limite de 8 gélules par jour.

Toute modification du traitement, tant la diminution de la posologie que l'arrêt des prises, doit être discutée avec le médecin.

- Douleurs abdominales

Il est possible de proposer aux patients la prise de phloroglucinol 80mg, disponible sans ordonnance. Les propriétés de ce principe actif sont ses capacités anti-spasmodiques, et il s'agit d'un traitement relativement bien connu du grand public, qui ne présente pas d'interactions avec les traitements oraux de la SEP. La posologie commune chez l'adulte est de 2 comprimés 3 fois par jour, avec un intervalle de 2 heures minimum entre les prises, dans la limite de 6 comprimés de 80mg sur 24 heures.

- Constipation

Comme dans le cas des diarrhées, il est toujours important de commencer par adapter l'alimentation. Les aliments à favoriser vont être :

- Boire des eaux riches en oligoéléments (généralement l'Hepar®), dans la limite du raisonnable
- La prise de pruneaux/jus de pruneaux
- Privilégier les fruits riches en fibres : pommes, figues, abricots...
- Légumes riches en fibres
- Céréales

Les repas doivent être pris préférentiellement à heures fixes, dans le calme. Il peut aussi être intéressant de modifier la position lors de la selle, notamment en adoptant une stature davantage accroupie.

Les problèmes liés aux sphincters pouvant également être liés à la clinique de la SEP, il est important de discuter avec les patients pour les accompagner et également les rediriger vers le spécialiste en cas de besoin.

Il existe également plusieurs types de médicaments ciblant la constipation. Dans le cadre des effets indésirables de la SEP, on peut proposer des laxatifs osmotiques doux (ex : Macrogol) ou de lest (ex : Ispaghul) disponibles sans ordonnance, à utiliser à court terme (quelques jours) pour soulager en cas de symptômes persistant aux mesures alimentaires mais tout de même modérés. Les laxatifs stimulants comme le bisacodyl ou le séné, sont à éviter dans la plupart de cas.

#### c) Amincissement du cuir chevelu

Il s'agit d'un effet indésirable lié à la prise de tériflunomide (13.9% (23)), qui peut avoir un impact psychologique important sur les patients traités par Aubagio®. Il convient d'ores et déjà de rassurer, puisque cet amincissement apparaît principalement dans les 6 premiers mois de traitement, avec une résolution observée chez 81.7% des cas (23). Il peut être intéressant de rappeler qu'aucune alopecie totale n'a été rapportée à ce jour.

En ce qui concerne les conseils au comptoir, on se tournera principalement vers des produits de parapharmacie, nombreux sur le marché, et existant sous différentes formes.

Il existe ainsi, commercialisés par différents laboratoires, gélules, shampoings, shampoings secs ou encore sérums à appliquer directement à la racine des cheveux. Ces produits sont à discuter avec chaque patient, en fonction de ce qu'ils recherchent, mais malheureusement il

n'y a pas de solution miracle. Le principal argument va être de rassurer le patient vis-à-vis du côté passager du phénomène.

#### d) Troubles cardiovasculaires

Des troubles cardiovasculaires, illustrés principalement sous la forme d'une augmentation de la pression artérielle, ont lieu dans les traitements sous tétriflunomide et fingolimod.

En tant qu'officinaux, il est important de demander aux patients s'ils contrôlent régulièrement leur tension artérielle, plus particulièrement dans les 6 premiers mois suivant le début d'un nouveau traitement de fond oral. Pour cela, le protocole le plus couramment utilisé va être de mesurer la tension matin et soir pendant 3 jours, puis de faire la moyenne. Il existe de nombreux modèles à donner aux patients qui ont besoin de prendre de telles mesures.

**RELEVÉ D'AUTOMESURE**

les chiffres de la tension sont à inscrire sur le relevé papier ou sur l'application **suiviHTA** disponible gratuitement sur [suivihta.net](http://suivihta.net)

**Réaliser le relevé d'automesure :**

- Assis, au repos, ne pas fumer, ne pas parler
- 1 session comporte **3 mesures de suite** séparée de **1 minute**
- 2 sessions par jour : le **matin** et le **soir**
- 3 jours consécutifs

**Inscrire les chiffres**

pour chaque mesure comme sur l'écran sans point ni virgule sans déborder de la case

	Jour 1 le / /		Jour 2 le / /		Jour 3 le / /	
	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA
<b>Matin</b>						
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						
<b>Soir</b>						
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						

Moyenne du relevé	
SYS	DIA
Hypertension si supérieure à	
135	85
Tension satisfaisante si inférieure à	
130	80

Nom: \_\_\_\_\_ Prénom: \_\_\_\_\_

Aucun médicament:

Médicament antihypertenseur suivi : \_\_\_\_\_

En savoir plus: [suivihta.net](http://suivihta.net) [frhta.org](http://frhta.org) CFLHTA 2020

Figure 15 : Modèle de protocole d'automesure de la tension artérielle (24)

En cas de tension légèrement élevée, il existe des mesures hygiéno-diététiques simples à adopter avant l'ajout d'un nouveau traitement :

- Arrêt du tabac
- Pratique d'une activité physique régulière
- Alimentation variée et équilibrée, riches en fruits et légumes
- Diminuer la consommation d'alcool le cas échéant

- Réduire le sel dans l'alimentation (moins de 6g par jour)
- Diminuer la surcharge pondérale si besoin
- Pratique d'activités relaxantes

Il est à noter que ces différentes mesures ont également un impact important sur la qualité de vie des patients.

Dans le cas où l'augmentation de la pression artérielle serait préoccupante, l'équipe médicale peut compléter le traitement de fond par un anti-hypertenseur, en évitant si possible les bêtabloquants ou les inhibiteurs calciques dont les effets bradycardisants pourraient être délétères. Le rôle de l'officiel sera ici de répondre aux questions du patient quant à la démarche des prescripteurs, et notamment en encourageant le patient à continuer à prendre régulièrement les mesures de sa tension.

2. Prise en charge générale du patient
  - a) Prise des médicaments

Les conseils concernant la prise du diméthylfumarate (Tecfidera®) :

- Les gélules doivent être prises matin et soir, au moment des repas, car cela peut permettre de réduire les effets indésirables (rougeur ou digestifs). Elles doivent être avalées entières avec un grand verre d'eau sans les écraser, sans les ouvrir, sans les mâcher, sans les sucer, sans les dissoudre.
- Si des vomissements surviennent dans les 30 minutes qui suivent la prise alors il faut reprendre une gélule.
- Si le patient a oublié de prendre une dose, il ne doit pas prendre le double de la dose pour compenser. La dose oubliée peut être prise jusqu'à 4 h avant la prochaine prise. Passé ce délai, il est préférable de sauter la prise (prendre la prochaine au moment prévu).
- La prise d'alcool fort (taux d'alcool supérieur à 30°) dans l'heure qui suit la prise de diméthylfumarate est déconseillée. L'alcool est susceptible d'augmenter la fréquence des effets secondaires gastro-intestinaux.
- Il est important de prévenir le médecin si le patient présente une insuffisance rénale sévère ou a des antécédents d'hépatites.
- Le diméthylfumarate ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue et uniquement si le bénéfice éventuel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus. On utilisera une méthode de contraception efficace si possible non hormonale.

Pour les femmes allaitantes, il convient soit d'arrêter l'allaitement, soit de suspendre le traitement, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et celui du traitement pour la mère.

- Il est important de tenir le traitement hors de portée des enfants.

En ce qui concerne la prise de tériflunomide (Aubagio®) :

- La prise du comprimé se fait une fois par jour, à heure régulière, pour éviter les oublis
- L'Aubagio® peut être pris pendant ou en dehors des repas.
- Si des vomissements surviennent dans les 30 minutes qui suivent la prise alors il faut le reprendre.
- Si le patient oublie de prendre une dose, il peut la prendre immédiatement si c'est le même jour (on évite de prendre 2 prises à moins de 6 heures d'intervalle), sinon la prise oubliée sera sautée. Il est important de ne pas doubler la dose en cas d'oubli.
- La grossesse et l'allaitement sont formellement contre-indiqués pendant le traitement sous tériflunomide, c'est pourquoi il faut vérifier que les patientes prennent une contraception efficace. Lors d'un désir de grossesse, la patiente doit en informer le spécialiste pour adapter le traitement, et une évacuation accélérée du principe actif est possible par utilisation de charbon actif ou de cholestyramine.
- Le traitement doit être hors de portée des enfants.
- Ce principe actif est susceptible d'interagir avec de nombreux médicaments et de nombreuses plantes, il est donc important d'être très vigilant quant aux différents traitements que pourraient avoir le patient, mais également à son automédication.

Enfin, en ce qui concerne la prise de fingolimod (Gilenya®) :

- La prise se fait une fois par jour, pendant ou en dehors des repas, à heure fixe pour éviter les oublis.
- Si des vomissements surviennent dans les 30 minutes qui suivent la prise alors il faut la reprendre.
- En cas d'oubli de prise, le patient peut prendre son comprimé si cela fait moins de 6 heures qu'il a oublié de le prendre. Autrement, il doit sauter la prise précédente, et ne doit en aucun cas doubler la dose lors de la suivante.
- Le fingolimod est susceptible d'interagir avec d'autres médicaments et en particulier certains anticancéreux. Il est donc important de vérifier les autres traitements du patient.
- Ce traitement est déconseillé chez la femme enceinte et lors de l'allaitement. Tout désir de grossesse doit être discuté avec le neurologue.
- Il est important de tenir le traitement hors de portée des enfants.

## b) Interactions médicamenteuses

La communication des informations concernant les différents traitements des patients n'étant pas toujours optimale entre les différents médecins spécialistes et généralistes, le pharmacien peut quant à lui avoir la chance d'avoir sous les yeux l'ensemble des prescriptions, et possède aussi des informations sur les habitudes d'automédication de celui-ci. Cela implique donc une responsabilité de vérification et d'analyse pour assurer la sécurité du patient, mais aussi que les produits pris à côté des traitements ciblant la SEP n'interfèrent pas sur leur efficacité.

D'ores et déjà, il faut noter que les vaccins vivants atténués sont à éviter lors de traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs. Le rapport bénéfice/risque de chacun sera évalué au cas par cas par les médecins et les patients concernés, pour une prise de décision éclairée.

Chez l'homme, le diméthylfumarate est essentiellement métabolisé par les estérases avant d'atteindre la circulation systémique, puis son métabolisme fait intervenir le cycle de l'acide tricarboxylique, sans aucune intervention du cytochrome P450 (CYP). Aucun risque d'éventuelles interactions médicamenteuses n'a été identifié au cours des études suivantes : études in vitro d'inhibition et d'induction du CYP, étude sur la glycoprotéine-p, ou études sur la liaison aux protéines du diméthylfumarate et du fumarate de monométhyle (un métabolite primaire du diméthylfumarate) (22).

Cependant, un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques (tels que les aminoglycosides, les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou le lithium) peut augmenter le risque de survenue d'effets indésirables rénaux, la prudence est donc de mise chez ces patients.

La voie de biotransformation principale du tériflunomide est l'hydrolyse, l'oxydation constituant une voie secondaire. Il va être métabolisé par le cytochrome P450, bien connu des pharmaciens, puisqu'il va donc être soumis à différents inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques répandus dans le domaine pharmacologique, mais également dans l'automédication et l'alimentation. Ces substances vont ainsi diminuer son efficacité (c'est le cas des inducteurs enzymatiques), ou augmenter sa toxicité (c'est le cas des inhibiteurs enzymatiques). La rifampicine et d'autres inducteurs puissants connus des CYP et des transporteurs tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis doivent être évités pendant le traitement sous tériflunomide.

Il convient d'utiliser avec prudence :

- Des inducteurs enzymatiques : topiramate, oxcarbazépine, griséofulvine, certains antirétroviraux, l'alcoolisme chronique (liste non exhaustive).
- Des inhibiteurs enzymatiques : amiodarone, quinidine, fluconazole, itraconazole, kétoconazole, miconazole, diltiazem, vérapamil, certains antirétroviraux, le jus de pamplemousse (liste non exhaustive).

De plus, l'administration de doses répétées de tériflunomide suggère que celui-ci inhibe l'OAT3 (transporteurs d'anions organiques de type 3) in vivo. Il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante de l'Aubagio® avec des substrats de l'OAT3, tels que le céfaclor, la benzylpénicilline, la ciprofloxacine, l'indométacine, le kétoprofène, le furosémide, la cimétidine, le méthotrexate, la zidovudine. (23)

Il pourrait donc être également un faible inducteur du CYP1A2. Par conséquent, les médicaments métabolisés par le CYP1A2 (tels que la duloxétine, l'alosétron, la théophylline et la tizanidine) doivent être utilisés avec prudence pendant le traitement par tériflunomide, car l'efficacité de ces médicaments pourrait être diminuée. (23)

Enfin, le tériflunomide agit également comme inhibiteur du cytochrome 2C8, pouvant ainsi augmenter la concentration de ses substrats comme le répaglinide ou le paclitaxel.

Il est également à noter que l'Aubagio® possède deux antidotes. On peut tout d'abord pointer du doigt le charbon activé, disponible sans ordonnance et utilisé pour absorber les gaz intestinaux, puis la résine de cholestyramine (Questran®), liste I, utilisé dans l'hypercholestérolémie. Il faut donc éviter la prise concomitante de ces deux produits avec celle de tériflunomide.

A l'instar du tériflunomide, le fingolimod est en partie métabolisé par le CYP3A4. Il en va donc de même par rapport aux différents inducteurs et inhibiteurs puissants à éviter (rifampicine, le phénobarbital, la phénytoïne, l'éfavirenz, millepertuis, antifongiques azolés, inhibiteurs de la protéase, certains macrolides).

D'autre part, le fingolimod ayant une action bradycardisante, certains principes actifs ayant cet effet commun sont à utiliser avec prudence, tels que les bêta-bloquants, les antiarythmiques de classe Ia et de classe III, les inhibiteurs calciques (comme le vérapamil ou le diltiazem), l'ivabradine, la digoxine, les anticholinestérasiques ou la pilocarpine.

Les traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs ne doivent pas être coadministrés en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire.

Enfin, même si un allongement de l'intervalle QT n'a pas été clairement démontré à long terme chez les patients traités par fingolimod, la prudence s'impose quant à l'ajout d'autres traitements ayant ce même effet indésirable. De façon non exhaustive, les principaux principes



actifs que l'on retrouve régulièrement sont l'amiodarone, le citalopram, l'hydroxyzine, l'azithromycine, la domperidone, le fluconazole.

c) Surveillances spécifiques

Une surveillance biologique doit être effectuée, quels que soient les traitements de fond. Le rôle de l'équipe officinale va être de s'assurer de la bonne compréhension de l'intérêt de ces contrôles auprès des patients.

Traitement	Surveillance particulière
Diméthylfumarate – Tecfidera®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveillance biologique après 6 mois de traitement, puis tous les 6 à 12 mois, et en présence de signes cliniques, pour la recherche d'une éventuelle lymphopénie et le contrôle des transaminases.</li> </ul>
Tériflunomide – Aubagio®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveillance biologique à faire en laboratoire ou par infirmière à domicile à J15, M1, M2, M3, M4, M5, M6 puis tous les 2 mois</li> <li>• Consulter rapidement en cas de réaction cutanée, ou suspicion de grossesse</li> </ul>
Fingolimod – Gilenya®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prise de sang à M1, M3, M6 puis tous les 3 mois pour contrôler le taux de lymphocytes et les transaminases</li> <li>• RDV chez un ophtalmologue dans les 3 mois qui suivent le début du traitement pour effectuer un fond d'œil afin de vérifier qu'il n'y ait pas la formation d'un œdème maculaire.</li> <li>• Examen de la peau tous les ans suite à quelques cas de carcinomes basocellulaires.</li> </ul>

#### d) Amélioration de la qualité de vie – Cas particulier de la fatigue

La majorité des patients parlent d'une perte d'énergie, interférant avec leurs activités habituelles ou souhaitées. Ce symptôme, plutôt négligé, toucherait près de 75 à 95% des patients, y compris dans les premiers stades de la maladie, avant l'apparition d'invalidités physiques. Elle va fortement contribuer aux désagréments rencontrés dans la vie quotidienne des patients.

La fatigue de la SEP va se caractériser par une apparition soudaine et rapide après un effort même léger, avec un temps de récupération qui sera augmenté par rapport à la normale. Même si l'on peut distinguer la fatigabilité physique de la fatigabilité mentale, il n'y a pas de corrélation entre la fatigue et la diminution des performances cognitives.

D'autre part, la fatigue peut également être retrouvée dans la clinique de la dépression, fréquente chez les patients atteints de SEP, c'est pourquoi il convient aux professionnels de santé d'être attentif quant à l'état psychologique des patients.

Différentes pistes thérapeutiques ont été étudiées :

- L'amantadine, utilisée à 200mg par jour, a montré des effets intéressants sur la fatigue. Cependant son utilisation est soumise à prescription, il convient donc de faire intervenir le médecin.
- La L-carnitine, élément important de la production d'énergie mitochondriale, a démontré des effets intéressants sur dosés à 2g par jour. Son utilisation concentrée est également soumise à prescription (Levocarnil®).
- L'acide acétylsalicylique, dosée à 325mg 2 fois par jour, a montré des effets intéressants sur l'état de fatigue des patients. (25) Il peut être intéressant de noter que l'aspirine est disponible sans ordonnance.

Dans tous les cas, il est important de signaler au patient qu'un traitement de la fatigue est envisageable, en lien avec les prescripteurs.

Enfin, il convient de rappeler que la prise en charge de la fatigue repose aussi sur une approche non pharmacologique et pluridisciplinaire, incluant d'autres acteurs de santé, spécialistes, psychomotriciens, psychologues etc. De nombreuses études ont montré qu'une activité physique aérobie régulière améliore l'état global des patients, en particulier si les exercices sont soutenus. A plus long terme, il est aussi envisageable d'élaborer un programme de gestion de la fatigue, en améliorant l'organisation des journées, notamment au travail, et en travaillant sur des équipements ergonomiques.

## V. Conclusion

La SEP est une maladie dont la prise en charge, à l'instar des traitements, est en progrès perpétuel. Si nul ne peut prédire l'évolution de chacun des cas cliniques qu'il croquera au cours de sa vie professionnelle, il est cependant certain que nous avons tous un rôle important à jouer dans le parcours de soin des patients, en apportant nos compétences et notre bienveillance.

En ce qui concerne les thérapies orales et le rôle du pharmacien d'officine, nous avons montré dans ce travail que les équipes officinales doivent se mobiliser pour accompagner les patients. Ces médicaments, agissant sur une maladie silencieuse dans les premières années, peuvent présenter de nombreux effets indésirables susceptibles d'altérer une bonne observance, et ainsi risquer d'accélérer l'évolution de la pathologie. Nous aurons aussi un devoir de vigilance vis-à-vis des autres traitements ainsi que de l'automédication, pour éviter toutes interactions délétères voire dangereuses.

Dans cette optique, nous pouvons exiger de chacun d'entre nous d'adopter la bonne attitude, à la fois dans le savoir être, avec une évolution de la posture du métier de pharmacien d'officine qui tend vers l'éducation thérapeutique du patient, mais également dans la formation continue, qui permet aux professionnels de santé de renouveler et d'affûter ses connaissances dans de nombreux domaines.

D'autre part, il est important d'encourager la pluridisciplinarité, en travaillant en synergie avec les autres professions médicales et paramédicales, si importantes dans le cadre d'une bonne prise en charge de la SEP. Ce n'est seulement qu'en plaçant le patient au centre de son parcours de soin et en lui donnant des responsabilités que nous pourrions être amenés à progresser. Il faut également souligner l'importance des programmes d'éducation thérapeutiques et des associations de patients, qui permettent un partage des expériences et un développement de patients auto-compétents.

Enfin, parallèlement à nos actions quotidiennes, la recherche progresse constamment dans le domaine de la SEP, tant dans les facteurs prédictifs d'apparition de la maladie que dans la prise en charge médicamenteuse. Nous pouvons espérer de nouvelles avancées significatives dans les prochaines années, notamment dans la prise en charge des formes secondairement progressives.

## Bibliographie

1. Brochet B, de Sèze J. La sclérose en plaque, clinique et thérapeutique. Elsevier.
2. Les symptômes de la sclérose en plaques- MIPSEP - Midi-Pyrénées Sclérose en Plaques [Internet]. [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: [http://www.mipsep.org/sep\\_symptomes.php](http://www.mipsep.org/sep_symptomes.php)
3. Sclérose en plaques (SEP) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclérose-en-plaques-sep>
4. Number of people with MS | Atlas of MS [Internet]. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>
5. Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T. Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française. Rev Neurol (Paris). 1 août 2009;165(8):671-5.
6. Zipp F, Weil JG, Einhäupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. Nat Med. sept 1999;5(9):964-5.
7. Titre : Neurosciences [Internet]. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.google.com/imgres>
8. Mount CW, Monje M. Wrapped to Adapt: Experience-Dependent Myelination. Neuron. août 2017;95(4):743-56.
9. I Caractéristiques du système nerveux APlace du système [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: <https://slidetodoc.com/i-caractéristiques-du-système-nerveux-aplace-du-système/>
10. transmission synaptique [Internet]. Neurobiologie. [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: <http://neurobiologie.weebly.com/transmission-synaptique.html>
11. Les plasmocytes - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 3 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/multiple-myeloma/the-plasma-cells/?region=qc>
12. Recommandations Sclérose en plaques [Internet]. VIDAL. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
13. Fumarate de diméthyle. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 23 mars 2021]. Disponible sur:

[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fumarate\\_de\\_dim%C3%A9thyle&oldid=166021073](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fumarate_de_dim%C3%A9thyle&oldid=166021073)

14. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 20 sept 2012;367(12):1098-107.
15. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 20 sept 2012;367(12):1087-97.
16. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 6 oct 2011;365(14):1293-303.
17. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 1 mars 2014;13(3):247-56.
18. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 4 févr 2010;362(5):387-401.
19. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 4 févr 2010;362(5):402-15.
20. Une offre de soins pharmaceutiques garantie par un maillage territorial adapté - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Une-offre-de-soins-pharmaceutiques-garantie-par-un-maillage-territorial-adapte>
21. Grille des stades d'acceptation (exemples de résultats) 7.4 [Internet]. studylibfr.com. [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/4043869/grille-des-stades-d-acceptation--exemples-de-résultats--7.4>
22. tecfidera-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_fr.pdf)
23. aubagio-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_fr.pdf)

24. L'automesure » FRHTA [Internet]. [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: [http://www.frhta.org/hta\\_et\\_automesure.php](http://www.frhta.org/hta_et_automesure.php)
25. Tsau S, Emerson MR, Lynch SG, LeVine SM. Aspirin and multiple sclerosis. *BMC Med.* déc 2015;13(1):153.

# SERMENT DE GALIEN

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

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

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

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

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

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

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

## **BOUDINET Olivier, Loup**

**Titre** : Sclérose en plaques : rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients sous thérapie orales.

Th.D. Pharmacie : Université de Bordeaux. 2022. N° 22

### **Résumé :**

La sclérose en plaques est une maladie neuro-évolutive qui touche plus de 100 000 personnes sur notre territoire. Ces dix dernières années, l'apparition des traitements de fond par voie orale a révolutionné la prise en charge des patients, auparavant soumis à des voies injectables. Or, malgré une observance facilitée, ces thérapies présentent de nombreux effets indésirables qui nécessitent un suivi au plus proche des personnes traitées. Il s'avère que cette pathologie apparaît majoritairement chez le sujet jeune, c'est pourquoi après avoir rappelé la physiopathologie de la maladie, nous aborderons l'impact que peut avoir son annonce ainsi que les différents traitements oraux disponibles. Nous verrons ainsi l'intérêt que doit avoir l'accompagnement du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients.

---

**Mots clés** : Sclérose en plaques, pharmacien, thérapies orales, traitements, effets indésirables