



HAL
open science

Accompagnement des patient(e)s atteint(e)s de sclérose en plaques à l'officine

Antoine Jegou

► **To cite this version:**

Antoine Jegou. Accompagnement des patient(e)s atteint(e)s de sclérose en plaques à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03617591

HAL Id: dumas-03617591

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03617591>

Submitted on 23 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.



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Accompagnement des patient(e)s atteint(e)s de Sclérose en Plaques à l'officine

Présentée par
Antoine JEGOU

**Soutenue publiquement le 14 décembre 2021
devant le jury composé de**

Pr Pascale SCHUMANN-BARD	PU en Physiologie et Pharmacologie / UFR de Santé de Caen	Président du jury
Dr Estelle RICHARD	Docteur en pharmacie / Pharmacien titulaire d'officine / Vacataire / Pharmacie de Couterne aux Rives d'Andaine / UFR de Santé de Caen	Directrice de thèse
Mme Anne LEGRAND	IDE / Patiente experte / Bénévole SEP'Avenir / Administratrice au CA du RN-SEP / Membre du CODEEM (Comité de Déonto-vigilance et d'Ethique du Médicament)	Examineur

Thèse dirigée par Estelle RICHARD

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
SAINT-LORANT Guillaume (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique

KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
SEGONZAC Virginie	Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

A **Madame Pascale Schumann-Bard**, pour avoir montré votre intérêt concernant ce sujet et pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

A **Madame Estelle Richard**, pour m'avoir suivi dès le début dans ce projet, pour votre réactivité, votre disponibilité et votre patience tout au long de ces deux dernières années. Vos conseils avisés m'ont été d'une grande aide. Merci pour tout le temps que vous avez consacré à cette thèse.

A **Madame Anne Legrand**, pour avoir accepté de faire partie du jury. Sans ta présence et tes nombreux conseils, je n'aurais sans doute pas eu accès aux connaissances nécessaires pour aboutir à ce travail aujourd'hui. Grâce à ton expérience et tes idées, tu as su donner l'orientation de cette thèse, et malgré tes nombreuses missions professionnelles ou associatives, tu as toujours été présente quand j'en ai eu besoin.

A **mes parents** bien sûr. Grâce à l'éducation que vous m'avez donnée et le cadre privilégié dans lequel j'ai grandi, j'ai pu m'épanouir, trouver ma voie en pharmacie et réaliser mes études dans les meilleures conditions possibles. Malgré des moments de doutes et le stress que vous m'avez fait subir à l'approche de certaines échéances, j'ai toujours bénéficié de votre soutien. Merci maman pour la relecture.

A **ma petite sœur Juliette**, qui a su rassurer notre entourage quant à l'avancée de cette thèse. Nous avons passé deux très bonnes années en colocations aux Quatrans !

A **Marie-Adélaïde**, pour avoir été un réel moteur dans l'avancée de cette thèse. Tu as été très concernée par ce travail, tu y as participé et il a occupé une place importante dans notre quotidien, un grand merci pour ton soutien et ta motivation.

A **mes oncles et tantes**. Bruno et Florence, vous avez été très présents pour moi dès le début de mes études durant la préparation du concours. Vous m'avez régulièrement accueilli et remonté le moral quand il le fallait. Merci à Laurent, dès mon premier logement étudiant tu m'as accordé de ton temps pour y apporter quelques améliorations afin que je puisse débiter dans les meilleures conditions.

A **mes grands-parents**, Nelly, Annette et Jean-François. Votre présence est un réel réconfort et les différentes vacances passées chez vous ont contribué à faire de moi la personne que je suis aujourd'hui.

A **Marie-Bénédicte et Gaël**, pour vous être intéressés de près à mon travail et pour m'avoir accueilli durant ces quelques jours à la Maison Blanche dans un cadre idéal pour que je puisse avancer sur cette thèse.

A **mes ami(e)s**,

A **Alexandre, Gautier, Paul et Marc**, aussi appelés « le gang des pédalos ». Gautier et Alex, nos étés Coutainvillais nous permettrons toujours de nous retrouver. Merci Alexandre pour tes lumières en Anglais. Paul et Marc, présents dès le début de mes études en santé, nous avons passés deux années de colocations mémorables, une seconde famille.

A **Clara**, toujours pleine de vie, tes projets et tes grandes expéditions sont des sources d'inspiration et de motivation.

A **Capucine, Manon, Solène, Aurélie, Romain et Maxime**, des amis de très longue date ! Nous avons grandi ensemble, pour certaines dès la crèche, et pour d'autres à l'internat de l'institut d'Agneaux, durant les longues soirées d'études dans une ambiance plus ou moins studieuse...

A toutes **ces belles rencontres à l'UFR des sciences pharmaceutiques de Caen**, merci pour ces années d'études auxquelles cette thèse marque un point final. Cependant la page ne se tourne pas complètement et nous allons encore passer d'excellents moments ! Je pense notamment au **bureau de l'ACEPC 2016/2017** (et oui déjà...), nous avons passé une année ponctuée de rires, de tensions et de beaux souvenirs. A **Pierre**, le roi de l'imitation, et compagnon de rattrapages, auquel se joint **Paul B**. A **Raphaël, Julien et Paul D**, partenaires de tennis endiablés, entre autres. A **Sophie, Léa, Fanny et Loris**, qui m'avez accompagné en filière officine. A nos fous rires, mais aussi nos discussions, qui m'ont permis de réfléchir et qui ont fait mûrir le sujet de cette thèse. Je pense également aux amis que je n'ai pas pu citer.

A **Sébastien, Capucine et toute la famille Robbe**. Vous êtes proches de moi depuis mon plus jeune âge et durant toutes mes études. Les étés passés à la pharmacie Robbe étaient remplis de rires et de bons moments et m'ont convaincu de choisir la filière officine. J'en profite également pour remercier **Dominique, Eléa et Lucile** qui ont contribué à ma formation et continuent de m'inspirer dans mon exercice aujourd'hui.

A **M. Auvray et l'ensemble de mes collègues**, pour votre bienveillance et l'intérêt que vous avez montré durant l'avancement de cette thèse. C'est un vrai plaisir de travailler avec vous.

SOMMAIRE

Liste des abréviations.....	1
Liste des Figures et Tableaux.....	7
Introduction générale	9
Partie I : la maladie	11
I. Définition de la Sclérose en plaques (SEP)	11
A. L'histoire.....	11
B. Les différentes formes évolutives de la SEP	11
1) Classification.....	11
C. Physiopathologie de la SEP	16
1) Les plaques de démyélinisation	17
2) Les différentes formes de lésions	18
D. Une maladie auto-immune	19
1) Implication de l'immunité innée	20
2) Implication de l'immunité adaptative.....	21
II. Aspects cliniques de la SEP	24
A. Les symptômes : phase initiale	24
1) Les névrites optiques.....	24
2) Les myélites	25
3) Atteinte du tronc cérébral et du cervelet	25
4) Troubles de la motricité et atteinte pyramidale	26
B. Les symptômes : phase d'état	26
1) Troubles sphinctériens et sexuels	26
2) Le handicap invisible	27
3) Les symptômes cognitifs	28
4) Les troubles de l'humeur et psychologiques	28
C. Classification du handicap subi	30
III. Epidémiologie	32
IV. Etiologie	35
A. Facteurs génétiques.....	35
B. Facteurs environnementaux.....	36
1) Migration.....	37
2) Ensoleillement et vitamine D	37
3) Tabagisme actif ou passif	38
4) Epstein-Barr Virus (EBV).....	38
5) Théorie hygiéniste	39
6) Obésité et manque d'activité physique	39
7) Autres facteurs probables	40
Partie II : Les traitements	43
I. Traitements de fond.....	43
A. Immunomodulateurs	43
1) Interférons-bêta (IFN-β).....	43
2) Acétate de glatiramère (Copaxone®).....	45

3)	Comparaison	46
B.	Immunosuppresseurs de première génération	46
1)	Azathioprine (Imurel®)	46
2)	Méthotrexate (Imeth®, Metoject®, Nordimet®, Novatrex®)	46
3)	Mitoxantrone (Elsep®).....	47
4)	Cyclophosphamide (Endoxan®).....	48
C.	Immunosuppresseurs de seconde génération	49
1)	Natalizumab (Tysabri)®	49
2)	Fingolimod (Gilenya®)	50
D.	Les « nouveaux » traitements de la SEP	52
1)	Tériflunomide (Aubagio®)	52
2)	Diméthyle fumarate (DMF) (Tecfidera®).....	54
3)	Alemtuzumab (Lemtrada®)	54
4)	Ocrélizumab (Ocrevus®).....	54
5)	Siponimod (Mayzent®)	56
6)	Ozanimod (Zeposia®)	56
7)	Cladribine (Mavenclad®)	56
8)	Ofatumumab (Kesimpta®).....	58
II.	Traitements des poussées	59
A.	Corticothérapie : voie intraveineuse ou orale ?	59
1)	Protocole établi pour la voie IV.....	59
2)	Introduction de la corticothérapie par voie orale.....	60
B.	Traitements des poussées réfractaires.....	61
III.	Traitement des symptômes	62
A.	Troubles vésicosphinctériens et sexuels.....	62
1)	Traitement de l'hyperactivité vésicale.....	63
2)	Traitement de la rétention urinaire chronique.....	64
3)	Traitement de l'infection urinaire au cours de la SEP.....	64
4)	Traitement des dysfonctions sexuelles	64
B.	Prise en charge de la spasticité.....	65
1)	Baclofène (Lioresal®) :.....	65
2)	Tizanidine (Sirdalud®) :.....	66
3)	Gabapentine (Neurontin®) :.....	66
4)	Dantrolène (Dantrium®) :.....	66
5)	Diazépam (Valium®) :	66
6)	Toxine botulique A (Botox®, Dysport®, Xeomin®) :	67
7)	Piste alternative dans la prise en charge de la spasticité	67
C.	Prise en charge pharmacologique de la fatigue	67
D.	Prise en charge des troubles cognitifs	69
IV.	Traitements de demain	69
A.	Piste de la vaccination.....	69
B.	Ibudilast, inhibiteur de Phosphodiéstérases	70
C.	Les inhibiteurs de la tyrosine kinase	70
1)	Evobrutinib	70
2)	Masitinib.....	71
3)	Tolébrutinib.....	71
D.	Pistes de la remyélinisation	71

1) Biotine (Qizenday®).....	71
2) Opicinumab	71
3) Clémastine.....	72
Partie III : accompagner le patient dans son parcours de soin	73
I. Prendre en charge le patient au comptoir	73
A. Rôle de prévention à l'officine.....	73
1) Anticiper les risques infectieux	73
a. La vaccination.....	73
b. Les infections urinaires et les TVP.....	75
2) Prévention du phénomène de Uhthoff.....	76
3) Certains cas particuliers liés à la SEP.....	77
a. Désir de grossesse et SEP.....	77
b. Epidémie de Covid-19 et SEP.....	80
B. Dispensation du traitement de fond de la SEP à l'officine	81
1) Les traitements par voie injectable.....	81
2) Les traitements par voie orale	83
C. Conseils associés à l'officine	85
1) Nutrition	85
a. Les facteurs potentiellement aggravants.....	85
b. Les facteurs potentiellement améliorants	86
2) Probiotiques	88
3) Aromathérapie	89
4) Homéopathie.....	91
D. Conseiller un matériel médical et orthopédique adapté	92
II. Orienter le patient et son entourage	98
A. Vers une prise en charge coordonnée.....	98
1) Alternatives à la prise en charge des TVP	98
2) Le rôle des différents professionnels de santé accompagnant le patient dans sa maladie.....	99
3) Acupuncture et réflexologie.....	100
B. Orienter vers les structures appropriées.....	101
1) Gestion de fatigue	101
2) Activité physique adaptée.....	101
3) Aménagement du quotidien et aides gouvernementales	103
C. Les associations spécialisées dans la SEP.....	105
1) Les trois grandes associations au niveau national	105
2) Contacts en ex-Basse Normandie	105
D. Accompagner l'entourage.....	106
Conclusion	109
Bibliographie.....	111
Annexes	129

LISTE DES ABREVIATIONS

AAH : Allocation aux Adultes Handicapés

Acétyl-CoA : Acétyl-Coenzyme A

Ag : Antigène

AG : Acides Gras

AGT : Acides Gras Trans

AGPI : Acides Gras Poly-insaturés

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdien

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

ARSEP : Aide à la recherche pour la sclérose en plaques

ASI : Autosondage Intermittent

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BAV : Baisse de l'Acuité Visuelle

BAFF : B-cell Activating Factor

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BTK : Tyrosine Kinase de Bruton

Cd-ATP : 2-chlorodésoxyadénosine triphosphate

CDAPH : Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées

CMH-I : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I

CMI : Carte Mobilité Inclusion

CRP : Protéine C Réactive

CT : Commission de Transparence

DCK : Désoxycytidine kinase

DIS : Dissémination Spatiale

DIT : Dissémination Temporelle

DMF : Diméthyle Fumarate

E. coli : *Escherichia coli*

EAE : Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale

EBV : Epstein-Barr Virus

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

ECG : Electro-Cardiogramme

ECTRIMS : European Committee in Treatment and Research In Multiple Sclerosis

EDSS : Expanded Disability Status Scale

EI : Effets Indésirables

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FFH : Fédération Française de Handisport

GABA B : Acide Gamma-Aminobutyrique B

GRESEP : Groupe de Réflexion sur la Sclérose en Plaque

GWAS : Genome-Wide Association Study

HAS : Haute Autorité de Santé

HE : Huiles essentielles

HLA : Human Leucocyte Antigen

HTA : Hypertension Artérielle

HV : Huiles Végétales

IASP : Association internationale pour l'étude de la douleur (ou International Association for the Study of Pain)

Ig : Immunoglobuline

IL-8 : Interleukine 8

IFN- β : Interférons-bêta

IM : Intra-musculaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intraveineuse

JC : John Cunningham

LB : Lymphocytes B

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LCS : Liquide Cérébrospinal

LEMP : Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive

LFSEP : Ligue Française Contre la Sclérose en Plaques

LINGO-1 : Leucine rich repeat and Immunoglobulin-like domain-containing protein 1

LPP : Liste des Produits et des Prestations

LPPR : Liste des Produits et des Prestations Remboursés

LT : Lymphocytes T

MAG : Myeline Associated Glycoprotein

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

MMP9 : Métalloprotéinase Matricielle 9

MSIF : Multiple Sclerosis International Federation

NFS : Numération de la Formule Sanguine

NK : Natural Killer

NMSS : US National Multiple Sclerosis Society

NOI : Névrite Optique Inflammatoire

Nrf-2 : Nuclear factor erythroid-2-Related Factor 2

NTP : Neurostimulation Tibiale Postérieure

PCH : Prestation de Compensation du Handicap

PDE : Phosphodiesterase

Peptide TCR : T-Cell Receptor Peptide

PEV : Potentiels Evoqués Visuels

PIH : Prescription Initiale Hospitalière

PP : Primaire-Progressive

PR : Récurrente-Progressive

RAP : Réaction Associée à la Perfusion

RBN-SEP : Réseau Bas-Normand de la Sclérose En Plaques

RC : Restriction Calorique

RMD : Rheumatic and Musculoskeletal Diseases*

RQTH : Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé

RR : Rémittente-Récurrente

S1P : Sphingolipide-1-Phosphate

SBAN : Substance Blanche d'Apparence Normale

SC : Sous-Cutanée

SCI : Syndrome Cliniquement Isolé

SEP : Sclérose En Plaques

SFSEP : Société Francophone de Sclérose en Plaques

SG : Sleeve Gastrectomie

SI : Système Immunitaire

SMR : Service Médical Rendu

SNC : Système Nerveux Central

SP : Secondairement Progressive

SRI : Syndrome Radiologiquement Isolé

TA : Tension Artérielle

TAP : Taux Annuel de Poussées

TGF : Transforming Growth Factor (= Facteur de Croissance Transformant)

Th17 : Lymphocytes T helper 17

TLR4 : Toll-Like Receptor 4

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

TVP : Troubles Vésico-Prostatiques

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule-1

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHP : Véhicules pour Handicapés Physiques

VLA-4 : Very Late Antigen-4

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figures

Figure 1 : Les différentes formes cliniques de la SEP selon Lublin et al. 1996.....	13
Figure 2: Comparaison de la description phénotypiques des formes rémittentes de la SEP (selon les consensus de 1996 et 2013 (adapté de Lublin et collaborateurs, 2014))	15
Figure 3: Comparaison de la description des formes progressives de la SEP (selon les consensus de 1996 et 2013 (adapté de Lublin et Collaborateurs, 2014)).....	15
Figure 4: Présentation sur la sclérose en plaque (Dr J-P Camdessanche, 2004)	18
Figure 5: Différentiation des LT CD4 ⁺ en Th en fonction des cytokines, et leur implication dans la SEP (Moreau et Pasquier, 2017).....	23
Figure 6 : Prévalence de la SEP, par pays en 2020 (d'après Atlas Of MS, MSIF).....	33
Figure 7: Ratio de prévalance standardisée des ALD SEP en France en 2004 (d'après A. Fromont, 2014).....	34
Figure 8 : Collants de contention de classe II, avec motifs selon Innothera.....	93
Figure 9 : Chaussette de contention de classe II en viscose de bambou selon Sigvaris.	93
Figure 10 : Chaussette de contention de classe II, motif marinière selon Sigvaris.....	93
Figure 11 : Canne pliante avec poignée ergonomique et motifs selon Ma Canne de Marche.	94
Figure 12 : Exemple de poignée ergonomique, main droite selon Herdegen.	94
Figure 13 : Déambulateur quatre roues avec plateau et panier selon Oxypharm.	95
Figure 14 : Déambulateur deux roues selon Oxypharm.	96
Figure 15 : Exemple de pine de préhension selon Oxypharm.	97
Figure 16 : Exemple d'enfile bas selon Donjoy.	97
Figure 17 : Exemple d'accroche bouton selon Oxypharm.	97
Figure 18 : Exemple d'accroche soutien gorge selon Oxypharm.	98
Figure 19 : Incidence de la SEP en BN par arrondissement pour 100 000 habitants selon le RBN-SEP	106

Tableaux

Tableau 1 : EDSS (Echelle de cotation du handicap)	30
Tableau 2 : Augmentation du risque de développer la SEP en fonction de l'apparentée (selon La Sclérose en plaques, Moreau et Du Pasquier, 2017).....	35

INTRODUCTION GENERALE

La sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative chronique, inflammatoire et démyélinisante affectant le système nerveux central. Cette maladie est la première cause de handicap non traumatique chez le jeune adulte, elle touche majoritairement les femmes (environ trois femmes atteintes pour un homme).(1)

L'étude de cette maladie s'articule autour de deux notions cliniques principales : les poussées, engendrant une augmentation des symptômes avec ou sans séquelles résiduelles ; et la progression du handicap. D'autres données obtenues grâce à l'imagerie médicale ont permis d'affiner les connaissances et les différentes manifestations de la maladie selon les individus touchés. Ainsi, la sclérose en plaques pourra être qualifiée de maladie rémittente-récurrente, avec une évolution par poussée, ou de maladie progressive. La sclérose en plaques progressive peut être primaire-progressive, avec une évolution lente du handicap, dès le début de la maladie, sans poussées associées. Elle pourra aussi être secondairement progressive, en faisant suite après quelques années à une sclérose en plaques rémittente-récurrente. La forme rémittente-récurrente est la plus répandue, touchant 85% des malades.(2) Les causes de cette maladie ne sont pas encore clairement identifiées. On sait cependant qu'une prédisposition génétique associée à différents facteurs environnementaux favorisent la survenue de la sclérose en plaques.

A ce jour, aucun traitement ne permet de guérir de la sclérose en plaques. Toutefois, durant ces vingt dernières années, de nombreuses molécules sont apparues pour le traitement de fond de la sclérose en plaques rémittente-récurrente, espaçant ainsi les poussées, diminuant leur nombre et ralentissant l'évolution du handicap. Une seule molécule, l'ocrelizumab, possède une indication dans la prise en charge de la sclérose en plaques primaire-progressive depuis 2018. Cependant, son remboursement dans cette indication n'est pas permis par l'assurance maladie, le service médical rendu étant jugé insuffisant.

Devant la forte spécialisation nécessaire à la bonne connaissance de cette maladie, et la majorité de la prise en charge du patient effectuée en milieu hospitalier, le pharmacien d'officine peine à trouver sa place en tant qu'acteur de santé au sein d'une équipe soignante déjà bien fournie (neurologues, infirmiers, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, etc.). Ce travail a donc pour objectif d'apporter quelques éléments de connaissances et des outils pouvant faciliter l'appréhension de la sclérose en plaques en ville, et tout particulièrement à

l'officine. Afin de tenter de répondre à cette problématique, nous articulerons cette thèse selon trois grands axes :

- La définition de la sclérose en plaques, son étiologie, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents et les symptômes qui en découlent. Nous y aborderons également quelques données épidémiologiques.
- La prise en charge médicamenteuse de la sclérose en plaques, constituée des traitements de fond, des traitements des poussées et des traitements des différents symptômes.
- L'accompagnement non médicamenteux des patients atteints de sclérose en plaques. L'ouverture vers des médecines « douces » et des conseils hygiéno-diététiques. Mais également des notions plus élémentaires, tels que le matériel médical, les conseils associés à la délivrance et les recours possibles à de multiples structures spécialisées, en particulier en ex-Basse-Normandie.

PARTIE I : LA MALADIE

I. DEFINITION DE LA SCLEROSE EN PLAQUES (SEP)

A. L'histoire

Tout au long du XIX^{ème} siècle, de nombreux médecins rapportent des cas évoquant la sclérose en plaques (SEP). Finalement, Jean-Martin Charcot et son collaborateur Alfred Vulpian seront les premiers, à partir de 1866, à apporter une définition précise tant sur le plan clinique qu'anatomique. Ils proposeront également la dénomination de la maladie : sclérose en plaques.(3) Ce terme fait référence aux lésions focales de démyélinisation qui apparaissent au niveau du système nerveux central (SNC).

B. Les différentes formes évolutives de la SEP

La SEP est une maladie auto-immune touchant les jeunes adultes. C'est une affection neurologique chronique évolutive. Le dysfonctionnement du système immunitaire entraîne des lésions de la gaine de myéline au niveau du SNC. Les perturbations engendrées sont diverses : motrices, visuelles, sensibles, cognitives ou sphinctériennes. Selon les formes et la vitesse d'évolution de la maladie, ces atteintes progressent vers un handicap irréversible. Cette importante variabilité de symptômes et d'évolution doit être expliquée à chaque nouveau patient, afin de lui donner une image réaliste et souvent moins pessimiste de sa maladie.

1) Classification

En 1996, Lublin et Reingold ont défini une première classification des différents types de SEP. Celle-ci se base sur deux critères : la poussée et la progression. Elle a fait l'objet d'un consensus au sein de la US National Multiple Sclerosis Society (NMSS) et fût la référence mondiale pendant plusieurs années. Cela a permis l'utilisation d'une terminologie commune pour définir les signes cliniques variables de la sclérose en plaques.

- La poussée se définit comme l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants, s'installant de manière subaiguë en quelques heures à quelques jours, et récupérant de manière plus ou moins complète. Sa durée est au minimum de 24 heures. Une fatigue seule, ou des

symptômes survenant dans un contexte de fièvre ne sont pas considérés comme une poussée.

- La progression est définie comme l'aggravation continue, sur une période d'au moins six mois, de symptômes neurologiques. Une fois commencée, elle ne s'interrompt plus et est donc une cause majeure de handicap chez les patients atteints de SEP.(4)

A partir de ces deux critères, quatre formes évolutives de SEP sont définies (figure 1) :

- La forme rémittente-récurrente (RR), considérée comme la forme qui évolue « par poussées ». Elle concerne 85% des patients initialement diagnostiqués. L'évolution de la maladie se fait par poussées, définies ci-dessus, avec récupération complète ou non de l'état clinique précédent chaque poussée. Il n'y a pas d'évolution de la maladie entre les poussées.
- La forme primaire-progressif (PP), également appelée la forme progressive d'emblée. Elle concerne environ 10% des patients initialement diagnostiqués. L'évolution de la maladie se fait de façon progressive dès son apparition. La déclaration de la maladie est en moyenne plus tardive pour cette forme, vers 40 ans. Des poussées peuvent par la suite se surajouter.
- La forme rémittente-progressif (PR), ou progressive à rechutes, est beaucoup plus rare. Elle concerne un peu moins de 5% des malades. Il y a ici une alternance en poussées et évolution progressive de la maladie entre chaque poussée. Cette forme est parfois apparentée aux formes primaires progressives avec poussées surajoutées.
- La forme secondairement-progressif (SP) est l'évolution tardive de la forme RR. Environ la moitié des patients qui ont une forme RR vont évoluer sur une forme secondairement progressive après 10 ans, et pour 90% des cas après 25 ans d'évolution.(5) Il existe alors deux cas de figure : les poussées disparaissent et laissent place à une évolution progressive et régulière de la maladie, autrement, les poussées sont toujours présentes et la maladie continue de progresser de façon régulière entre chacune d'entre-elles. (2)

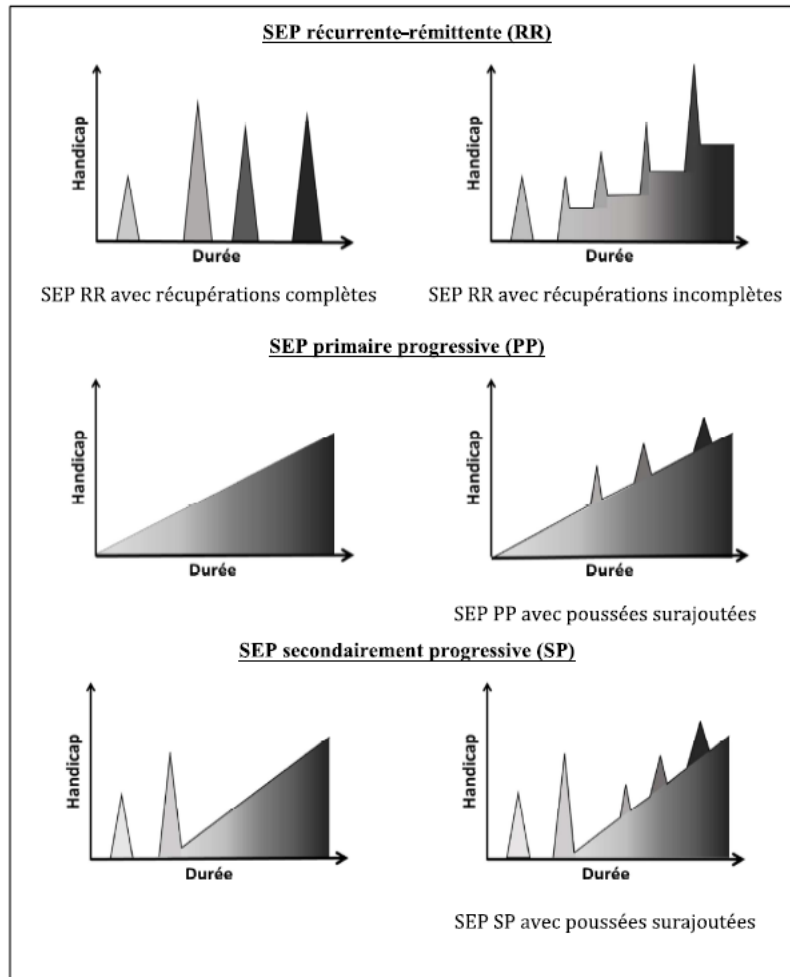


Figure 1 : Les différentes formes cliniques de la SEP selon Lublin et al. 1996

En 2013, ce même Lublin et ses collaborateurs ont actualisé cette classification initiale.(6) En effet, les catégories évoquées précédemment ne permettaient pas d'identifier le processus physiopathologique responsable. Cette révision s'est alors imposée pour intégrer une description précise des différents phénotypes de la SEP, indispensable pour estimer l'évolution possible de la maladie et choisir un traitement de fond de manière éclairée. (7)

L'équipe de recherche a établi deux nouveaux phénotypes : le syndrome cliniquement isolé (SCI) et le syndrome radiologiquement isolé (SRI). Le SCI caractérise la première manifestation clinique en lien avec une atteinte inflammatoire et démyélinisante évoquant la SEP. Le SRI quant à lui, est défini par la découverte fortuite d'une anomalie en imagerie, compatible avec une démyélinisation d'origine inflammatoire sans signe clinique associé.

A ces deux phénotypes, s'ajoute la définition de deux nouvelles caractéristiques : l'activité de la maladie et la progression de la maladie. Elles sont le reflet des connaissances sur les processus inflammatoires et neurodégénératifs impliqués dans la SEP, propres à chaque

patient. L'activité de la maladie est mesurée par les poussées cliniques avec ou sans handicap résiduel, ainsi qu'en imagerie par résonance magnétique (IRM), par la détection de lésions nouvelles ou significativement élargies. L'activité de la maladie est prise en compte pour toutes les formes de SEP, qu'elles soient rémittentes ou progressives. La prise en compte de l'activité inflammatoire écarte l'ancienne notion de forme rémittente-progressive au profit d'un groupe de patients avec une forme progressive primaire-active, selon cette révision de 2013 (Figures 2 et 3). Il existe désormais deux formes de sclérose en plaques dans lesquelles sont intégrées les notions d'activité et de progression évoquées ci-dessus :

- La forme rémittente récurrente (figure 2) qui débute par un SCI inactif ou actif selon l'IRM. Ce stade de la maladie n'est pas obligatoirement synonyme de SEP-RR. Cela sera avéré en cas de survenue de nouvelles poussées. La forme RR sera à son tour classifiée en active ou non active.
- La forme progressive (figure 3), qu'elle soit primaire ou secondaire, elle intègre quatre sous-types :
 - Active avec progression du handicap, intégrant à la fois la survenue de poussées et d'aggravation du handicap ;
 - Active sans progression, avec une poussée dans la période de temps considérée mais sans aggravation du handicap ;
 - Non-active mais avec progression du handicap. Il n'y a pas de poussée mais aggravation du handicap ;
 - Non-active et sans progression (maladie stable), pas de poussée ni de progression du handicap.

La progression de la maladie n'est évaluée que pour les formes progressives de SEP afin d'éviter une confusion avec l'aggravation clinique liée à des séquelles de poussées. Cette évaluation est faite de façon annuelle à travers l'anamnèse et des mesures cliniques objectives. L'étude de la progression est importante car les formes progressives n'ont pas la même évolution, certains patients peuvent rester stables durant une période non définie.

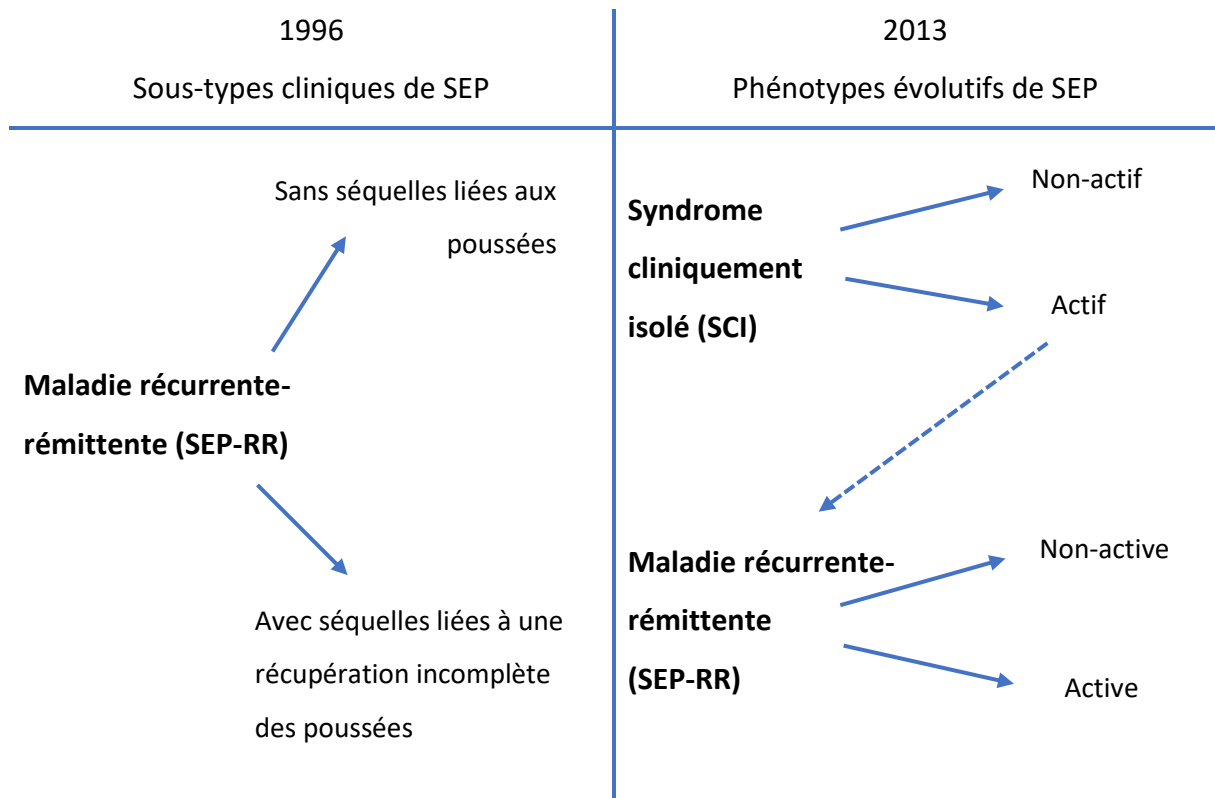


Figure 2: Comparaison de la description phénotypiques des formes rémittentes de la SEP (selon les consensus de 1996 et 2013 (adapté de Lublin et collaborateurs, 2014))

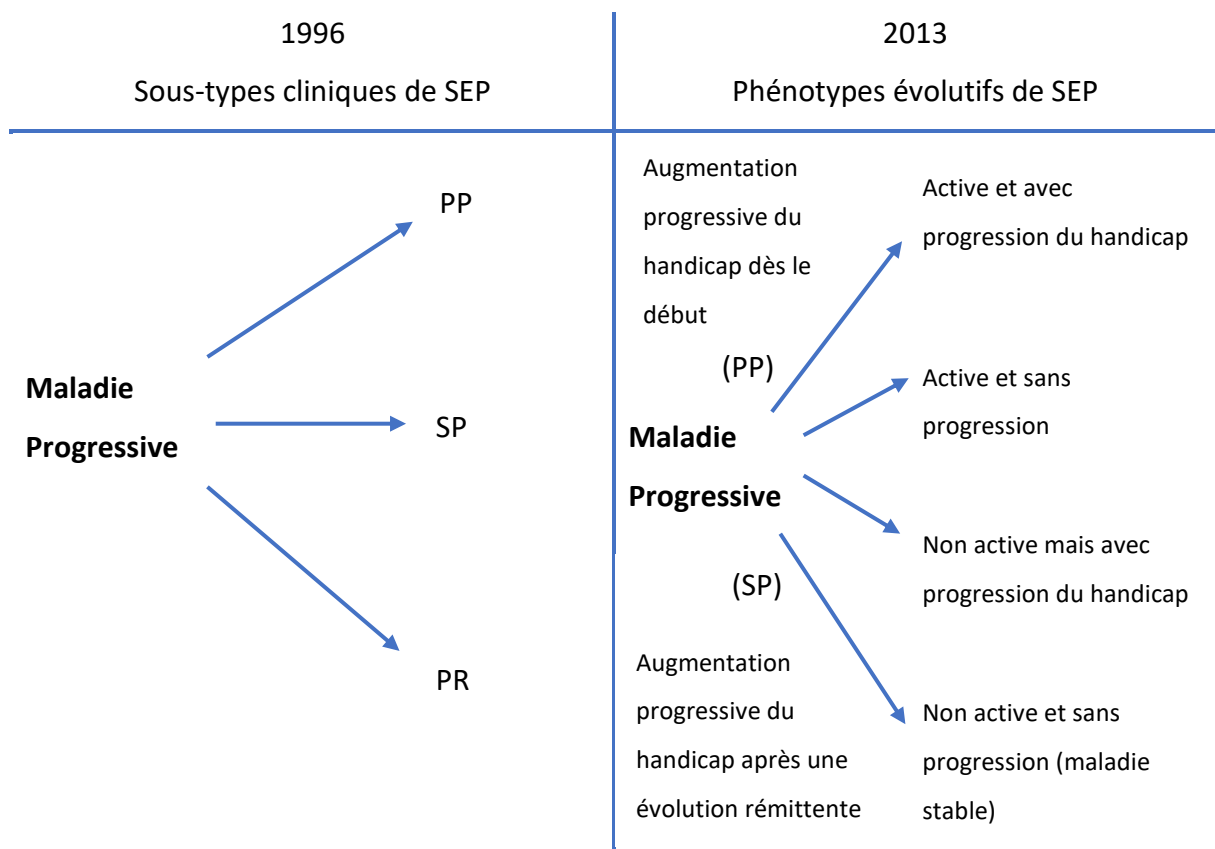


Figure 3: Comparaison de la description des formes progressives de la SEP (selon les consensus de 1996 et 2013 (adapté de Lublin et Collaborateurs, 2014))

La dernière révision des critères diagnostics date de 2017. Les preuves cliniques, d'imageries et d'analyses biologiques pour établir la dissémination spatiale (DIS) et la dissémination temporelle (DIT) de la SEP sont toujours d'actualité. Nous y intégrons la notion des critères de McDonald établis en 2010, qui ont été jugés performants dans l'utilisation pratique clinique et pour la recherche (Annexe 1).(8) L'objectif de cette révision est de clarifier et simplifier certains points, de permettre un diagnostic plus précoce de certaines situations qui n'étaient pas retenues auparavant et de préserver les spécificités des critères établis en 2010 en les renforçant avec des éléments de preuves scientifiques plus récents. Cette dernière révision résulte d'une concertation internationale regroupant l'ECTRIMS (European Committee for Treatment in Research In Multiple Sclerosis) et la NMSS. La simplification de ces critères induit tout de même un risque d'erreur diagnostique. Par conséquent, les critères de McDonald doivent être utilisés avec précaution. En prenant connaissance des facteurs exposants à ce risque d'erreur, telle que l'hétérogénéité des manifestations cliniques(7), il ne faut utiliser les critères de McDonald que dans les situations d'un SCI typique (Annexe 2). Selon les critères de McDonald, il y a une dissémination spatiale si à l'IRM nous observons une lésion ou plus dans deux des régions suivantes : périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle ou médullaire. Selon ces mêmes critères à l'IRM, nous validerons une dissémination dans le temps si une nouvelle lésion apparaît entre deux clichés, quelque soit le délai, ou s'il y a la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont réhaussées par le gadolinium (Gadovist®) et d'autre non.(8)

La clarification de la classification des différents phénotypes de SEP permet une prise en charge individualisée, adaptée à chaque patient, avec des répercussions somatiques et également psychologiques. La vigilance est cependant de mise face à des signes cliniques atypiques. Il faut alors privilégier un suivi rapproché plutôt qu'un diagnostic trop précoce. Evidemment, la fiabilité des diagnostics va continuer d'augmenter. Aujourd'hui, aucun marqueur IRM n'est utilisé dans l'évaluation de la progression du handicap, mais de nombreux travaux de recherche sont en cours.

C. Physiopathologie de la SEP

La sclérose en plaques est caractérisée par une inflammation, une démyélinisation, une prolifération des cellules gliales ainsi que des lésions axonales.

En imagerie, des lésions focales de la substance blanche peuvent être observées. Ce sont des zones du SNC qui produisent un hypersignal à l'IRM. Ce contraste à l'imagerie est le témoin

de l'inflammation, de la démyélinisation localisée et de la réaction gliale cicatricielle. C'est cet ensemble qui forme des « plaques » à l'imagerie, responsables du nom donné à la SEP. Les cellules du système immunitaire sont dirigées contre la gaine de myéline. Les lésions focales sont circonscrites, avec des limites nettes dans la substance blanche. La substance blanche, localisée dans le cerveau et la moelle épinière, est constituée d'axones et de tissus de soutien des cellules nerveuses, la névroglie. Cette substance blanche a pour rôle d'assurer la bonne conduction des messages nerveux. Les plaques de démyélinisation sont réparties dans le SNC ce qui explique la diversité des signes cliniques selon leurs localisations. C'est cette démyélinisation qui aboutit, sur le long terme, à la dégénérescence axonale et donc au handicap. En plus de cette atteinte bien connue de la gaine de myéline, d'autres composantes inflammatoires émergent ces dernières années. L'inflammation est diffuse et peut atteindre notamment la substance blanche d'apparence normale (SBAN), le cortex, et les méninges.(9)

1) Les plaques de démyélinisation

La démyélinisation se fait en plusieurs étapes(10) :

- L'inflammation : se produit au niveau de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE). Durant cette étape, les cellules du système immunitaire vont parvenir à franchir la BHE, soit en passant entre deux cellules de la paroi des vaisseaux sanguins grâce à la destruction des jonctions serrées qui assurent normalement l'étanchéité entre deux compartiments tissulaires, soit en passant directement à travers les cellules de la BHE.
- La démyélinisation primaire : légère atteinte de la gaine de myéline. Cela engendre une altération de la conduction nerveuse et un ralentissement de l'influx nerveux. Cela provoque des symptômes typiques observés lors des poussées.
- Remyélinisation complète ou non, grâce aux oligodendrocytes. Les oligodendrocytes sont des cellules du système nerveux responsables de la formation de la gaine de myéline. Ce mécanisme explique la récupération partielle ou totale après des poussées.
- Une démyélinisation plus sévère : les oligodendrocytes sont également détruits par le système immunitaire, la remyélinisation s'effectue de moins en moins bien. Cela aboutit par la suite à une atteinte axonale, et l'apparition de séquelles irréversibles (figure 4).

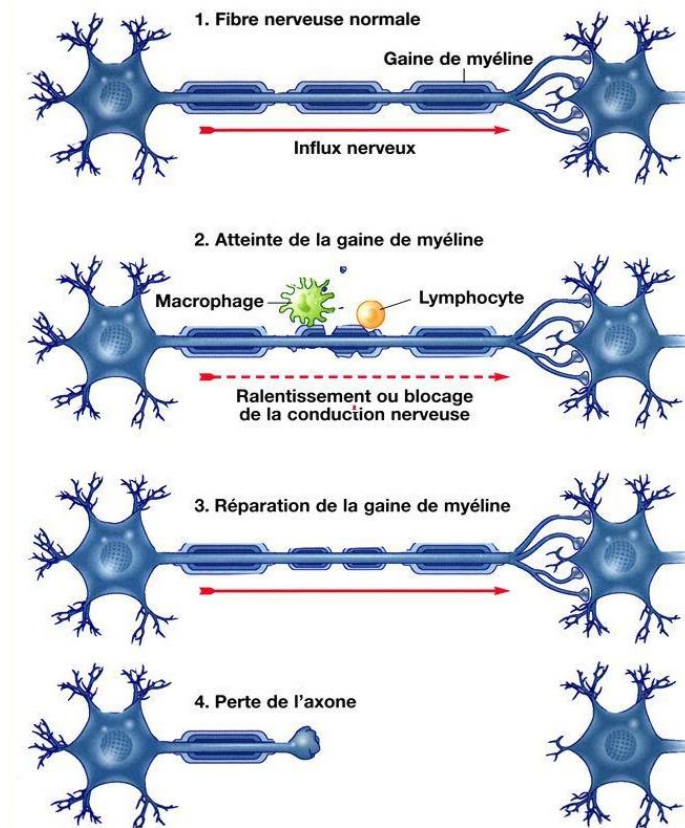


Figure 4: Présentation sur la sclérose en plaque (Dr J-P Camdessanche, 2004)

2) Les différentes formes de lésions

Selon les lésions focales (démyélinisation) et l'infiltration cellulaire (inflammation), les lésions sont classées en quatre catégories(11) :

- Les lésions actives, également appelées « hypercellulaires », sont caractérisées par une forte présence de macrophages répartis sur toute la lésion avec des traces de peptides de myéline phagocytés. Autrement dit, c'est une déstructuration synchrone de la myéline dans la lésion avec des macrophages contenant des produits de dégradation de la myéline. Pour cette catégorie, quatre modèles immunologiques ont été définis (I à IV), par l'équipe de Lucchinetti en 2001, en fonction de l'importance de la perte en protéines myéliniques, l'aspect des oligodendrocytes, l'existence d'une remyélinisation sur les « shadow plaques » des mêmes patients, et l'évidence de dépôts d'immunoglobulines (Ig) et de protéines du complément activé. Les modèles I et II sont les plus répandus. Ils suggèrent un mécanisme principalement médié par le système immunitaire alors que les modèles III et IV, beaucoup plus rares, mettent en avant une atteinte oligodendrocytaire (cf. annexe 3).(12) L'établissement de ces

quatre modèles suggère que les cibles des blessures et les mécanismes de démyélinisation dans la SEP peuvent différer d'un patient à l'autre.(13)

- Modèle I : réaction immunitaire médié par les lymphocytes T. Présence également de macrophages, remyélinisation, mais absence d'immunoglobulines et de protéines du complément.
 - Modèle II : éléments similaires au patron I mais présence supplémentaire d'immunoglobulines et de protéines du complément.
 - Modèle III : cellules inflammatoires peu nombreuses dont la répartition ne concorde pas avec les zones démyélinisées. Raréfaction des oligodendrocytes. Pas de remyélinisation.
 - Modèle IV : similaire au patron III, mais la démyélinisation se fait en périphérie de la plaque.(14)
- Lésions chroniques actives à centre « hypocellulaire » inactif, pour lesquels nous retrouvons les macrophages seulement en bord de plaques, formant des cercles.
 - Lésions chroniques inactives qui sont anciennes et vides de macrophages, fortement démyélinisées avec perte axonale.
 - Lésions « shadow plaques » (shadow pour ombre en Anglais), sont appelées ainsi car elles sont visibles à l'IRM mais ne le sont pas de façon macroscopique dans le tissu. Ces lésions sont remyélinisées, cependant, nous observons des différences une densité de myéline diminuée par rapport aux gaines saines, et il y existe une activation microgliale.(11)

D. Une maladie auto-immune

Bien que la sclérose en plaques ait été définie au XIX^e siècle, certains de ses mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus. Cependant, un certain nombre de cellules du système immunitaire ont été identifiées et répertoriées dans ces mécanismes responsables de l'atteinte du SNC, notamment le rôle de la composante inflammatoire dans la démyélinisation. Ces connaissances ont été mises en avant par un modèle devenu référence : l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE).(15) Les chercheurs ont établis que l'immunisation par injection de composants du cerveau (telles que des protéines issues de la myéline) engendrait, chez des primates non humains ou des rongeurs, des signes cliniques

évocateurs de la SEP. Lorsque la protéine de myéline est injectée avec un adjuvant puissant activateur de l'immunité innée, l'induction est dite active. L'induction passive correspond à l'injection parentérale de lymphocytes T préactivés en présence de protéines de myéline. Ce sont ces modèles qui sont actuellement principalement utilisés pour comprendre l'implication des différents acteurs ainsi que les mécanismes d'immunorégulation qui pourraient être exploités à des fins thérapeutiques.

1) Implication de l'immunité innée

L'immunité innée (ou naturelle) constitue la première ligne de défense chez l'homme. Elle comporte les barrières anatomiques (peau, muqueuses) et physiologique (température, pH acide), ainsi que certaines cellules du système immunitaire, qui vont nous intéresser ici. Cette réponse immunitaire est non spécifique. Nous pouvons citer parmi ces cellules les macrophages, les neutrophiles, les mastocytes ou les cellules NK (Natural Killer), qui semblent tous les quatre impliqués dans la SEP.

- Les macrophages représentent la majorité des cellules infiltrant les lésions de SEP et sont aussi présents dans les lésions inflammatoires de l'EAE. La progression de l'EAE par immunisation des souris est corrélée à l'infiltration macrophagique au sein du SNC. De plus, les chercheurs ont démontré que la déplétion périphérique des macrophages entraîne une diminution du score de la maladie.(16)
- Les neutrophiles et les mastocytes. Les neutrophiles ont été décrits comme essentiels à l'EAE, notamment pour le recrutement local des cellules immunitaires. Chez l'Homme, les neutrophiles sont absents des lésions de la SEP. Cependant, dans de rares cas de SEP optico-spinale (forme particulière de SEP décrite en Asie), la cytokine IL-8 (Interleukine 8) est détectée au sein du LCR, or cette cytokine joue un rôle primordial dans le recrutement des neutrophiles.(17) Les mastocytes quant à eux, ont été détectés au sein des méninges, du plexus choroïde, du parenchyme cérébral et en bordure des lésions de la SEP, tout particulièrement sur les lésions chroniques actives.(18)
- Les cellules Natural Killer (NK) possèdent un rôle controversé dans l'activité de la maladie. Dans le cadre des études sur l'EAE, le blocage de l'infiltration des cellules NK entraîne une exacerbation de la maladie. A l'inverse, certaines études ont démontré un rôle pathogénique des NK à cause de leur activité pro-inflammatoire sur des cellules

comme les lymphocytes T (LT) et les lymphocytes B (LB).(19) Pour les patients atteints de SEP-RR, le recours à une thérapie immunomodulatrice avec l'Acétate de Glatiramère permet une diminution de l'activité pro-inflammatoire des cellules NK en inhibant une cytokine, l'interféron- γ (IFN- γ).(20) Il a également été démontré que des patients RR avec une activité des cellules NK élevée, sont plus susceptibles de développer des lésions actives. Au contraire, l'activité du daclizumab (cité dans cette étude de 2006 mais retiré du marché depuis), un anti-IL-2R- α (Interleukine-2R- α), est associée à l'augmentation d'une population régulatrice de cellules NK appelée CD-56^{Brigh}.(21)

- Notons également que les astrocytes et la microglie, qui sont des cellules directement présentes dans le SNC, commencent à jouer un rôle de mieux en mieux caractérisé dans la réponse immunitaire de la physiopathologie de la SEP. En réponse à divers stimuli, ces cellules sont capables de produire des cytokines et des chimiokines, favorables à un environnement pro-inflammatoire. Certaines études mettent en avant la présence abondante de microglie activée dans les lésions de SEP active.(22) Ces cellules sembleraient aussi responsables du recrutement de cellules de l'immunité adaptative impliquées dans la physiopathologie de la SEP, tels que les LT helper 17 (Th17).(23) Enfin, les astrocytes semblent capables de produire des facteurs de croissance pour les LB, appelés les BAFF (B cell activating factor).

2) Implication de l'immunité adaptative

L'immunité adaptative, également appelée immunité acquise, concerne un mécanisme de défense spécifique. Elle est médiée par les lymphocytes T et B. Chaque lymphocyte possède à sa surface un récepteur identique spécifique d'un seul et même antigène (Ag). Les LT sont impliqués dans la réponse immunitaire cellulaire, ils agissent par contact direct avec d'autres cellules du système immunitaire (SI) pour faire perdurer la réponse immunitaire. Les LB sont impliqués quant à eux dans l'immunité humorale, dans laquelle nous retrouvons les anticorps (immunoglobulines) sécrétés par les LB activés, également appelés plasmocytes.

- Les lymphocytes B sont à ce jour clairement impliqués dans la physiopathologie de la SEP. Même si certaines zones d'ombres persistent concernant leur fonction précise sur la démyélinisation. Comme évoqué précédemment, parmi les différents types de lésions actives de SEP, le patron II, le plus répandu, est caractérisé par la présence d'IgG et de protéines du complément.(12) Pour rappel, les protéines du complément

circulent de façon inactives avant d'être activées par un complexe immun antigène-anticorps. Le lien avec l'implication des LB commence à s'établir. Le rôle des astrocytes dans la production des BAFF, déjà abordé, est un argument de plus dans ce sens. L'expression de BAFF est en effet augmentée au sein des lésions de SEP.(24) De plus, plus de 90% des patients atteints de SEP présentent des bandes oligoclonales (BOC) d'IgG retrouvées uniquement dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), preuve d'une réponse immunitaire humorale intrathécale. Les BOC résultent d'une technique d'analyse du LCR et du sérum plasmatique. La manipulation consiste à comparer les compositions en IgG du LCR et du sérum par une technique de migration dans un gradient de pH sous un voltage élevé. On obtient alors différentes bandes pour chaque liquide. La présence d'une BOC supplémentaire dans le LCR par rapport au sérum plasmatique témoigne d'une synthèse intrathécale d'IgG.(25) Une équipe a pu établir en 2008 que la plupart de ces bandes sont produites par des LB présents dans le SNC.(26) L'argument principal se trouve dans les effets thérapeutiques obtenus avec des anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab et ocrelizumab) entraînant une déplétion des LB. Ces traitements diminuent de façon drastique le nombre de poussées et de lésions à l'IRM.(27)

- Les lymphocytes T CD4⁺ ont été les premiers LT étudiés pour leur rôle dans l'induction de l'EAE. Les LT CD4⁺ différenciés à partir de cellules naïves sont appelés lymphocytes T helper (Th). Selon les différentes cytokines rencontrées, les LT CD4⁺ naïfs se différencieront en divers phénotypes de Th (figure 5). Premier exemple découvert, le Th1. L'IFN- γ et l'IL-12 permettent la différenciation du LT CD4⁺ en Th1 caractérisé par le facteur de transcription T-bet. Ce phénotype permet la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme TGF- α , l'IFN- γ et l'IL-2.(28) D'autres Th ont été identifiés dans le cadre des études sur la SEP, principalement les Th17 et Th2, et en moindre mesure les Th9 et Th22.(29)

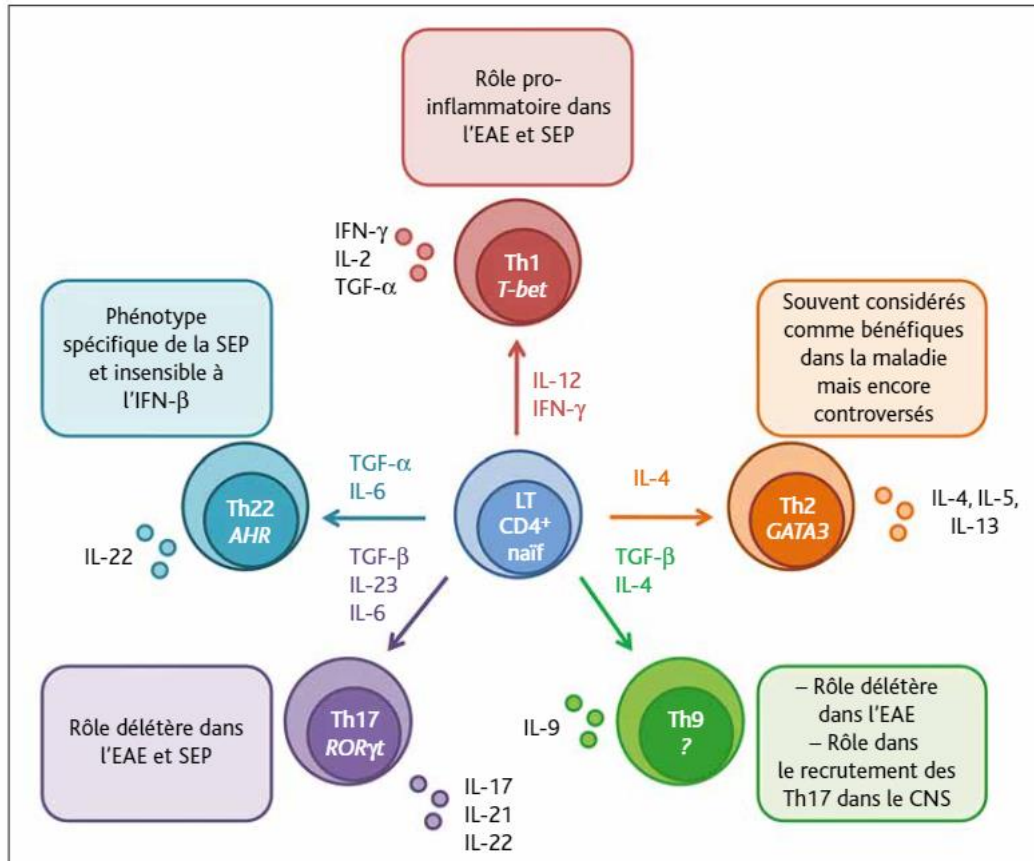


Figure 5: Différentiation des LT CD4⁺ en Th en fonction des cytokines, et leur implication dans la SEP (Moreau et Pasquier, 2017).

- Les lymphocytes T CD8⁺, dont l'implication a été découverte ultérieurement par rapport aux LT CD4⁺, sont finalement prédominants au niveau des lésions SEP. Le nombre de LT CD8⁺ est également supérieur au nombre de LT CD4⁺ dans les SBAN.(29) Ces affirmations quant à l'implication des LT CD8⁺ introduisent donc la notion de l'importance du Complexe Majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I). Pour rappel, un CMH est une molécule qui va se coupler avec un peptide antigénique pour permettre la reconnaissance d'un Ag par les LT. Le CMH-I est chargé de présenter l'Ag au LT CD8⁺. Chez l'Homme, l'expression du CMH-I est constitutive sur les macrophages, la microglie et les cellules endothéliales. Au niveau du SNC, chez un patient atteint de SEP, cette expression est graduellement augmentée sur les astrocytes, les oligodendrocytes, les neurones et axones en fonction du type de maladie et de l'activité lésionnelle. Nous pouvons alors penser que ces types cellulaires sont des cibles potentielles pour les LT CD8⁺ dans la SEP.(30) La capacité cytotoxique des LT CD8⁺ met en avant leur rôle dans la dégénérescence axonale. Une étude a d'ailleurs révélée une corrélation positive entre les dommages axonaux et le nombre de LT CD8⁺, ce qui n'est pas le cas pour les LT totaux.(31)

Tous ces éléments confirment l'implication des LT CD4⁺ admise depuis longtemps, mais ce sont aussi autant d'arguments qui avancent l'importance des LT CD8⁺ et des LB dans l'évolution de la SEP.

II. ASPECTS CLINIQUES DE LA SEP

Les symptômes cliniques de la SEP sont extrêmement divers. Toutes les fonctions impliquant le SNC peuvent être atteintes. Les symptômes vont donc varier en fonction de la localisation des atteintes de la gaine de myéline. L'impact est bien entendu physique (troubles visuels, troubles de l'équilibre ou troubles du langage) mais il est également psychique ou émotionnel (fatigue, troubles dépressifs, anxiété, etc.). Tous ces symptômes sont hétérogènes d'un individu à un autre, ce qui doit rendre la prise en charge particulièrement individualisée.

A. Les symptômes : phase initiale

Les symptômes « visibles » physiquement sont les plus évocateurs de la SEP. Au début de la maladie, les premières manifestations sont généralement polysymptomatiques.

1) *Les névrites optiques*

Environ trois quarts des patients atteints d'une SEP présentent au moins une fois une névrite optique inflammatoire (NOI) au cours de leur vie. Pour 25% d'entre eux, elle constitue le premier symptôme qui survient et conduit à établir le diagnostic de la SEP. La NOI, dans le cadre de la SEP, est due à une plaque de démyélinisation au niveau de nerf optique. Cela peut se traduire par :

- Une baisse de l'acuité visuelle (BAV). Cela peut aller d'un simple flou à une perte totale de la vision, et ceci de façon relativement rapide (en deux à trois jours).
- Des douleurs à l'arrière de l'œil sont, quant à elles, accentuées par les mouvements du globe oculaire. Elles peuvent précéder la BAV
- Une dyschromatopsie, caractérisée par un moins bon discernement des différences entre les couleurs.
- Un scotome, désignant la présence d'un trou noir au niveau du centre de la vision, il n'est pas toujours perçu.

Globalement l'évolution de la NOI est plutôt favorable. Les douleurs disparaissent en quelques jours quand le retour de l'acuité visuelle originale peut prendre un peu plus de temps, allant

de quatre à six semaines majoritairement, mais pouvant s'étirer sur six mois à un an. Il peut arriver cependant que la BAV soit définitive.

Un nouvel épisode de NOI peut se produire lors d'une nouvelle poussée, mais cet évènement reste rare. (32)

2) *Les myélites*

Les myélites aiguës désignent une inflammation de la moëlle épinière provoquant un blocage de la transmission de l'influx nerveux. Selon la région de la moëlle atteinte, les symptômes diffèrent(33) :

- Troubles moteurs : paralysie, baisse de force d'un membre ou de plusieurs membres.
- Troubles sensitifs : fourmillements, engourdissements, brûlures ou anesthésie d'une partie d'un membre. Ces troubles passent souvent inaperçus les premières fois chez la plupart des patients.
- Troubles intestinaux ou sphinctériens.

Il en découle parfois un signe très évocateur de la SEP : le signe de Lhermitte. Il s'observe chez un tiers des patients. A l'occasion d'un mouvement de la nuque, d'un déplacement du haut du dos, ou lors d'une marche sur un sol inégal, le patient éprouve une brusque décharge électrique qui descend le long de la colonne ainsi que dans les bras, les jambes ou les deux à la fois.(34)

3) *Atteinte du tronc cérébral et du cervelet*

Il s'agit le plus souvent d'atteintes oculomotrices : elles sont fréquentes au cours de la SEP et se caractérisent la plupart du temps par une diplopie (perception de deux images pour un seul objet). Au cours de la maladie, 50% des patients en présenteront une. Une ataxie cérébelleuse est rencontrée dans plus de 10% des cas dans la phase initiale de la maladie, il s'agit d'une atteinte du cervelet provoquant une incoordination des mouvements volontaires avec une force musculaire conservée. Nous pouvons également retrouver d'autres symptômes, signes d'une atteinte vestibulaire, peu fréquents au cours des poussées : une surdité unilatérale, des vertiges, des déséquilibres. Avant l'établissement du diagnostic, il n'est pas rare que les patients soient perçus comme alcooliques à cause de ces déséquilibres.(32,35) La dimension

sociale du regard des autres sur la maladie est donc importante à appréhender pour l'équipe soignante.

4) *Troubles de la motricité et atteinte pyramidale*

L'atteinte pyramidale est très fréquente dans la sclérose en plaques, 80% des patients présenteront des symptômes au cours de la maladie et l'atteinte est constante dans les SEP-PP évoluées et les SEP-RR à séquelles. La voie pyramidale, aussi appelée voie cortico-spinale, permet de transmettre les informations nerveuses du SNC jusqu'à la moëlle épinière, son dysfonctionnement entraînant donc un déficit moteur. Le déficit moteur commence typiquement par l'apparition d'une fatigue à la marche après quelques minutes, aboutissant à une douleur ou faiblesse musculaire nécessitant l'arrêt de l'effort. Cette faiblesse peut prédominer sur un des deux membres inférieurs mais son évolution bilatérale pourra aboutir, à terme, à une atteinte des quatre membres avec diminution de la capacité de contraction des muscles.(35) Nous observons également une augmentation du tonus musculaire, responsable de raideurs prolongées voire de contractures musculaires, c'est ce qu'on appelle la spasticité.

Cette atteinte pyramidale apparaît de façon lente et insidieuse dans les SEP progressives. Dans les SEP-RR, chaque poussée pourra laisser des séquelles motrices qui s'aggraveront après chaque nouvel épisode.

B. Les symptômes : phase d'état

Au bout de quelques années d'évolution, les atteintes motrices, sensitives, cérébelleuses, des nerfs crâniens et sphinctériennes coexistent, aboutissant à des handicaps dans la vie quotidienne.

1) *Troubles sphinctériens et sexuels*

Les troubles vésico-sphinctériens sont une des causes pouvant faire de la sclérose en plaques une maladie handicapante par leur retentissement psychologique sur les activités sociales, professionnelles ou affectives. Ils sont répandus puisque 75% des patients y seront confrontés à différentes intensités.

Parmi ces troubles, on retrouve :

- La miction impérieuse (85 %)
- La pollakiurie (élévation anormale du nombre de mictions quotidiennes) (82 %)

- L'incontinence urinaire (63 %)
- La dysurie (difficulté à l'évacuation de l'urine) (49 %)
- L'interruption du débit (43 %)
- Une sensation de miction incomplète (34 %)
- L'énurésie (14 %)

Le schéma le plus fréquemment retrouvé est le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale. On y retrouve une envie d'uriner impossible à différer (miction impérieuse), une pollakiurie (fréquence de miction diurne supérieure à 8) et parfois une incontinence urinaire. Par ailleurs, on peut retrouver une dysurie (difficulté à uriner) et des symptômes obstructifs pouvant causer des mictions incomplètes. Cependant, un patient sur deux présentera une association de ces deux types de syndromes, ce qui explique le fait que ces malades soient des sujets à risque d'infection urinaire.

Une constipation dans 51% des cas et une incontinence fécale dans 29% peuvent également survenir chez les patients.

Enfin, des troubles sexuels sont rencontrés chez 82% des hommes (troubles de l'érection) et 52% des femmes (diminution de la libido, réduction de la lubrification vaginale). Ces symptômes sont provoqués par une atteinte spinale mais le facteur psychologique joue également un rôle important. (32,36)

2) *Le handicap invisible*

- La fatigue

La sensation de fatigue est définie comme un manque d'énergie physique et/ou mentale qui est perçu par l'individu ou son aidant comme un obstacle aux activités volontaires et habituelles de la vie courante. Fréquente et touchant plus de la moitié des patients ayant une sclérose en plaques, la sensation de fatigue correspond aussi à l'une de leur plainte les plus invalidantes retentissant sur les relations familiales, sociales et professionnelles.(37)

Il existe une certaine controverse concernant une corrélation ou non entre la fatigue et l'intensité du déficit neurologique dans la SEP. Jusqu'à présent les auteurs s'accordaient à dire qu'il n'existait aucun lien entre la fatigue et les signes inflammatoires visibles à l'IRM. Cependant, des études récentes contrebalancent ces notions que nous croyions acquises. (38)

Les conséquences invalidantes de la fatigue ainsi que son probable impact sur l'évolution de l'inflammation sont autant de raisons pour prendre en charge et considérer sérieusement ce handicap dès sa manifestation.

- Les douleurs

La douleur est définie, selon l'Association Internationale pour l'étude de la douleur (IASP), comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes ». La prise en considération de la douleur dans la sclérose en plaques reste assez récente puisque cette maladie fut longtemps considérée comme peu ou pas douloureuse, elle n'est d'ailleurs pas répertoriée dans les échelles d'évaluation de la SEP telles que l'EDSS (Expanded Disability Status Scale, que nous détaillerons plus loin). Pourtant, dans une méta-analyse récente, la prévalence de la douleur a été évaluée à 63%, ce qui en fait un symptôme fréquent.(39)

3) Les symptômes cognitifs

Les troubles cognitifs sont fréquemment observés chez les patients, ils toucheraient entre 40% et 60% d'entre eux.(40) Principalement, ces troubles s'identifient par des déficiences au niveau de la mémoire, de la vitesse de traitement des informations, de l'attention ainsi que des perceptions visio-spatiales. L'atteinte est plus fréquente et plus sévère chez les patients SEP-SP que chez les SEP-RR, et elle est aussi plus fréquente dans les SEP-PP que dans les SEP-RR de même ancienneté.(32)

Parmi les déficiences citées précédemment, l'atteinte la plus fréquente et sévère, quel que soit la forme clinique de sclérose en plaques, concerne la vitesse de traitement de l'information.

4) Les troubles de l'humeur et psychologiques

Dans cette catégorie, les symptômes abordés ont un impact important sur la qualité de vie des patients. Plusieurs études vont dans ce sens, soulignant la place prépondérante des troubles anxieux et dépressifs chez les patients atteints de SEP.(41) (42)

- Dépression

Les troubles dépressifs touchent entre 25% et 55% des patients SEP. Dans une étude menée à l'université d'Oran en Algérie en 2016, 60% de malades atteints de SEP présentaient des troubles dépressifs, soit 2 à 3 fois plus que dans la population générale.(43) Cette même étude

met également en avant une corrélation entre les troubles dépressifs et la sévérité de l'atteinte cognitive, de la vitesse de traitement de l'information et des fonctions exécutives.

- Anxiété

Elle est également fréquente puisque sa prévalence est de 25 à 40%,(44) soit près de trois fois plus que dans le reste de la population. Le risque d'apparition d'une anxiété est au plus fort pendant la période suivant l'annonce du diagnostic. Elle représente un symptôme invalidant et associée à la dépression, elle renforce les idées suicidaires.

Les symptômes peuvent inclure des signes d'anxiété généralisée, des attaques de panique, de l'obsession ou des convulsions.

Comme pour la dépression, ces signes ne sont pas spécifiques de la maladie. Le genre est un facteur de risque puisque l'anxiété est davantage retrouvée chez les individus de sexe féminin, elle est cependant indépendante de l'âge, du statut professionnel, de l'ancienneté de la maladie ou de l'atteinte cognitive. (32)

- Hyperexpressivité émotionnelle

Depuis une vingtaine d'année, un terme émerge pour décrire une certaine instabilité dans l'humeur chez les patients atteints de sclérose en plaque : l'alexithymie. (45) Le patient souffre alors d'une certaine labilité émotionnelle correspondant à des changements répétés, rapides et spontanés de l'état affectif. L'alexithymie est définie comme :

- Une difficulté à identifier et distinguer les états émotionnels
- Une difficulté à verbaliser les états émotionnels à autrui
- Une vie fantasmatique réduite
- Un mode de pensée tourné vers l'extérieur traduisant une pensée opératoire. C'est un style cognitif pragmatique : le patient ayant un déficit dans la verbalisation de ses émotions, son mode de pensée n'est plus introspectif, il va alors se reposer sur des éléments factuels extérieurs.(46)

Ces troubles émotionnels peuvent se traduire par des réactions extrêmes de joie, de tristesse, de colère dans des situations parfois inappropriées. Les patients en ont généralement conscience, ils remarquent un changement de personnalité, et cela affecte leur qualité de

vie.(47) Ces troubles émotionnels aux deux extrêmes affectent également les proches, car il n’y a pas de juste milieu, cela est déroutant et perturbant pour eux.

C. Classification du handicap subi

Afin d’estimer l’évolution de la maladie, et donc du handicap, les scientifiques ont mis au point une échelle utilisée internationalement que nous appelons l’échelle de Kurtzke. Cette échelle, initialement mise au point pour la recherche clinique, est à présent utilisée par les neurologues pour le suivi de leurs patients. C’est également cette échelle qui sert de référence pour l’évaluation de l’efficacité d’une molécule sur l’amélioration des symptômes. L’échelle de Kurtzke étudie le handicap selon les systèmes fonctionnels atteints (fonctions cérébelleuses, fonctions pyramidales, fonctions sensorielles ou sensitives, fonctions cérébrales ou mentales, fonctions végétatives sphinctériennes, fonctions visuelles) (Annexe 4). Selon le système fonctionnel étudié, le score se situe sur une échelle de 0 à 5 ou 6, avec une graduation de 1 en 1. Chaque système fonctionnel est donc évalué selon des grades. Les scores fonctionnels de chaque système sont ensuite mis en commun, donnant ainsi un total qui cote pour un score global appelé l’EDSS (Expanded Disability Status Scale). C’est finalement cet EDSS qui retranscrit la sévérité de la maladie. Il s’étend de 1 à 10 par tranche de 0,5 point. Ici, 1 désigne un examen neurologique normal, et 10 un décès lié à la SEP (tableau 1).(29)

Tableau 1 : EDSS (Echelle de cotation du handicap)

0	Examen neurologique normal (tous les paramètres de scores fonctionnels à 0)
1	Pas de handicap, signes minimales d’atteinte d’une des fonctions (un score fonctionnel à 1)
1,5	Pas de handicap, signes minimales d’atteinte d’au moins 2 fonctions (au moins 2 systèmes à un score fonctionnel de 1)
2	Atteinte de 1 fonction à minima (1 score fonctionnel de 2 et les autres scores à 0 ou 1)
2,5	Atteinte de 2 fonctions à minima (2 systèmes à un score 2 et les autres de 0 et 1)
3	Atteinte de 3 fonctions à minima (3 systèmes à un score de 2 et les autres de 0 et 1), soit 1 score 3 et les autres de 0 ou 1

3,5	<p>Totalement autonome. Déambulation supérieure à 1 km, mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soit 1 score fonctionnel de 3 et 1, ou 2 systèmes de score 2 et les autres de score 0 ou 1 - Soit 5 systèmes de score 2 et les autres de score 0 et 1
4	<p>Totalement autonome. Capable de marcher 500 m sans aide ni repos malgré une gêne fonctionnelle relativement sévère, avec en général :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soit 1 système de score 4 et les autres systèmes à 0 et 1 - Soit plusieurs systèmes de score 3
4,5	<p>Autonome. Capable de marcher seul 300 m d'un seul tenant, capable de travailler à temps avec toutefois quelques limitations. Gêne fonctionnelle assez sévère avec en général :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soit 1 système de score 4 et les autres systèmes de 0 ou 1 - Soit plusieurs systèmes de score 3
5	<p>Capable de marcher seul 200 m d'un seul tenant, avec en général :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soit 1 système de score 5 et les autres de score 0 ou 1 - Soit 2 systèmes de score 4 et les autres de score moindre
5,5	<p>Capable de marcher 100 m sans aide ni repos, gêne assez sévère pour limiter les activités normales et quotidiennes, avec en général :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soit 1 système de score 5 et les autres de score 0 et 1 - Soit plus de 2 systèmes de score 4 et les autres de score moindre
6	<p>Aide unilatérale quasi constante pour parcourir 100 m d'un seul tenant, ou aide bilatérale pour marcher beaucoup plus de 100 m</p>
6,5	<p>Aide constante bilatérale pour marcher 20 m d'un seul tenant, ou aide constante bilatérale pour marcher entre 10 et 100 m, ou Aide unilatérale et aide avec une tierce personne, et incapable de marcher plus de 50 m</p>
7	<p>Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide, essentiellement confiné au fauteuil roulant standard plus de 12 h/j, capable de le mobiliser et d'effectuer lui-même ses transferts</p>
7,5	<p>Incapable de faire quelques pas, strictement confiné au fauteuil roulant, à parfois besoin d'aide pour se mettre au fauteuil, peut faire avancer lui-même son fauteuil, ne peut y rester toute la journée et peut avoir besoin d'un fauteuil électrique</p>

8	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil roulant, ne peut se mettre au fauteuil sans aide, autonome pour les fonctions vitales, conserve l'usage des membres supérieurs
8,5	Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des membres supérieurs. Autonomie partielle pour les fonctions vitales
9	Patient grabataire, ne pouvant que communiquer et manger
9,5	Patient totalement impotent, ne peut plus communiquer convenablement ni manger ou boire
10	Décès lié à la SEP

III. EPIDEMIOLOGIE

Selon la fondation pour l'aide à la recherche sur la sclérose en plaques (ARSEP), plus de 100 000 personnes sont atteintes de SEP en France, 400 000 en Europe et 2,8 millions dans le Monde(48) contre 2,3 millions en 2013 et 2,1 millions en 2008 selon la Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). Cette pathologie est donc en augmentation.

A l'échelle mondiale, la répartition de la SEP est inégale. La maladie est prédominante dans les pays éloignés de la ligne équatoriale ainsi que les pays nordiques.(49) Nous observons un gradient Nord/Sud, et les pays industrialisés d'Amérique du Nord et du Nord de l'Europe sont les plus touchés avec une prévalence proche de 100 cas pour 100 000 habitants. A l'inverse, les pays du Moyen Orient, d'Afrique du Nord et le Japon ont la prévalence la plus faible, environ 6 cas pour 100 000 habitants (Figure 6). Malgré ce gradient géographique très net, il faut noter l'absence de données dans la majorité des pays du continent Africain, ainsi que quelques pays du Moyen Orient.

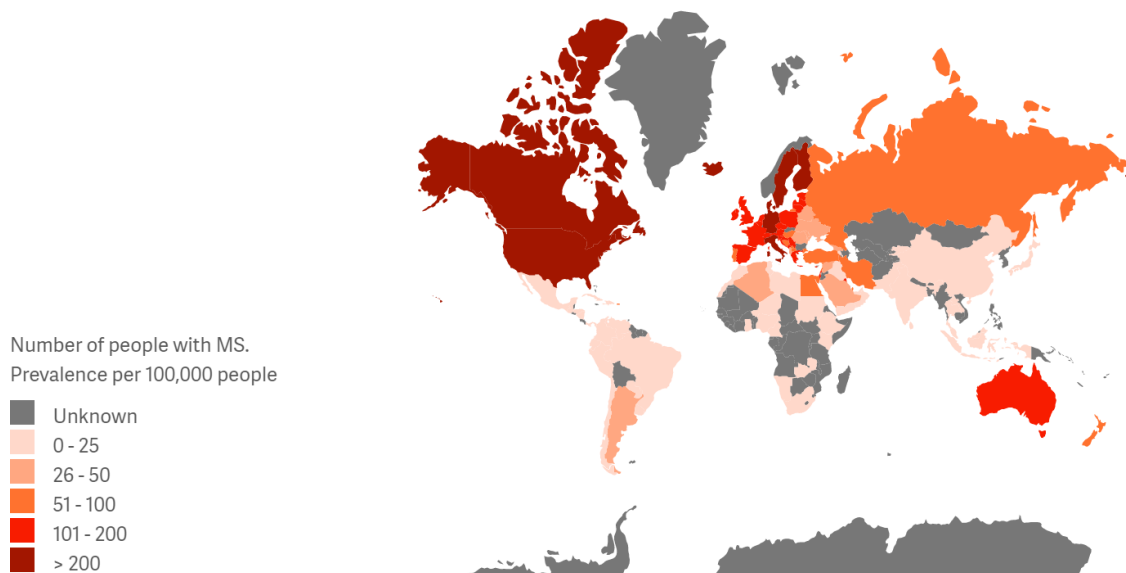


Figure 6 : Prévalence de la SEP, par pays en 2020 (d'après Atlas Of MS, MSIF).

En France, selon une étude de l'assurance maladie analysant les données médico-administratives(50), la prévalence de la SEP serait estimées entre 80 et 100 cas pour 100 000 habitants. Un gradient Nord-Est/Sud-Ouest a lui aussi été mis en évidence (Figure 7).(51) L'incidence (nombre de nouveau cas par an pour un certain nombre d'habitant) se situerait entre 4 et 10 nouveaux cas pour 100 000,(52) soit 5000 nouveaux cas par an.

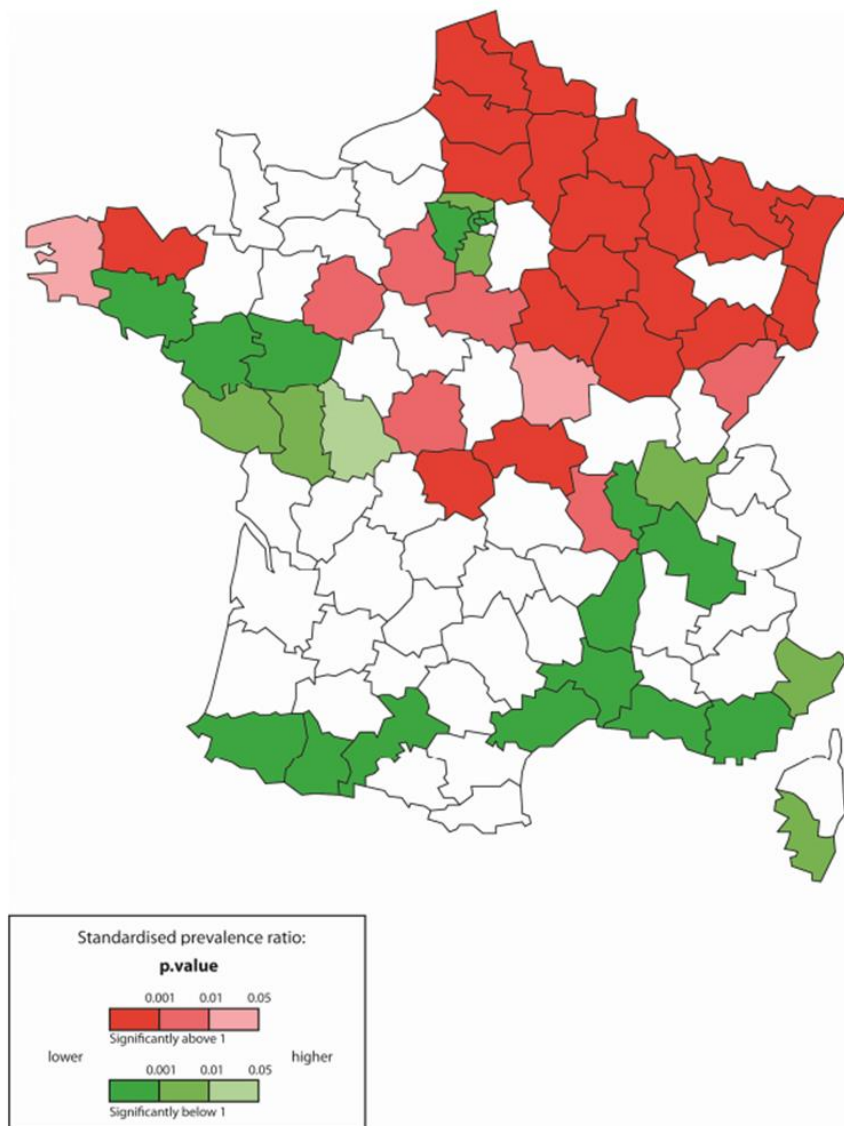


Figure 7: Ratio de prévalance standardisée des ALD SEP en France en 2004 (d'après A. Fromont, 2014)

La sclérose en plaque est la première cause de handicap non traumatique chez le jeune adulte. Selon le ministère des solidarités et de la santé, l'âge moyen de diagnostic se situe entre 25 et 35 ans. Il existe cependant des formes pédiatriques diagnostiquées avant l'âge de 18 ans (environ 700 en France)(53), ainsi que des formes plus tardives diagnostiquées après 40 ans. Enfin, la répartition hommes/femmes est inégale. Nous comptons environ 75% de femmes parmi les patients, soit un sex-ratio de 1/3.

IV. ETIOLOGIE

La cause directe de la survenue d'une SEP n'a pas été clairement établie. Cependant, de nombreux facteurs ont été identifiés comme favorisant l'apparition d'une SEP. Actuellement, il faut concevoir l'étiologie de la SEP comme une interaction entre des facteurs génétiques prédisposants et des facteurs épigénétiques influencés par l'environnement et le mode de vie des individus. A l'inverse, les études entre les jumeaux et les adoptés permettent d'exclure que les facteurs environnementaux puissent à eux seuls expliquer une augmentation du risque de déclaration d'une SEP.(54)

A. Facteurs génétiques

Des études épidémiologiques et des études d'agrégations familiales ont permis d'écarter une transmission mendélienne dans les familles où plusieurs cas de SEP étaient présents. Cela signifie que la SEP n'est pas transmise suite à la mutation d'un seul gène. Au sein d'une famille, plus le pourcentage de matériel génétique partagé entre un patient atteint de SEP et ses apparentés est grand, plus ces derniers risquent de développer une SEP (tableau 2).(29)

Tableau 2 : Augmentation du risque de développer la SEP en fonction de l'apparentée (selon La Sclérose en plaques, Moreau et Du Pasquier, 2017).

Parenté	Matériel génétique commun en (%)	Risque relatif ajusté à l'âge	Augmentation du risque
Population générale	0	0.2	1
Adoptés	0	0.2	1
Demi-frères et sœurs	25	1.3	6-7
Apparentés au 1 ^{er} degré	50	3-5	15-20
Jumeaux dizygotes	50	3-5	15-20
Jumeaux monozygotes	100	38	200
Enfant de 2 parents atteints	50	29.5	150

Dans les années 1970 une région a pu être identifiée dans la susceptibilité génétique de la SEP : le locus HLA (Human Leucocyte Antigen). L'importance de la connaissance du système

HLA est prépondérante. C'est un complexe qui regroupe un ensemble de gènes localisés sur le bras court du chromosome 6, qui, pour la plupart, régulent l'expression de protéines impliquées dans le système immunitaire, dont le CMH. Or nous évoquions précédemment une expression anormale du CMH-I dans le SNC des patients atteints de SEP, avec un lien probable dans l'activation des LTCD8⁺ contre les cellules du soi du SNC. Avec les années, les connaissances et les techniques se sont affinées, nous parlons à présent du locus HLA-DR2 et plus particulièrement le locus DRB1*1502 et du locus DQB1*0602,(55) dont l'implication dans la SEP est à présent établie. Cependant, certains gènes du HLA confèrent un effet protecteur de la SEP. Notamment les gènes du groupe HLA de classe I, tel que le HLA-A*02.(56)

Des études GWAS (genome-wide association study), soit une étude d'association pangénomique en Français, ont permis de révéler l'influence de certains gènes indépendants du HLA,(57) plus faiblement impliqués dans la SEP. Une étude d'association pangénomique est une étude cas-témoin réalisée dans une population de sujets non apparentés. Le but est d'identifier les loci dont la fréquence allélique est significativement différente entre cas et témoins.(58) Les deux premiers gènes hors du HLA à avoir été découverts sont IL2RA et IL7RA, codant respectivement pour les récepteurs à IL-2 et IL-7.(56)

Le patrimoine génétique, tout particulièrement les gènes impliqués dans le système immunitaire, ont donc un impact plus ou moins important sur le risque de développer une SEP, tous ces éléments interagissant avec des facteurs épigénétiques.

B. Facteurs environnementaux

Plusieurs facteurs épigénétiques vont favoriser la survenue d'une SEP. Ces facteurs environnementaux seront de diverses natures, comme le milieu géographique (migration, ensoleillement), l'alimentation et les modes de vie (vitamine D, obésité, tabagisme), ou certains agents pathogènes (Epstein-Barr virus). D'autres facteurs sont en cours d'étude et présentent des pistes intéressantes (la théorie hygiéniste, le microbiote intestinale). Des facteurs comme la vaccination contre l'hépatite B ont, pendant un temps, été suspectés d'induire un risque supérieur de SEP, avant d'être finalement écartés. Il en est de même pour d'autres vaccins tels que ceux du Papillomavirus, de la tuberculose (BCG : Bacille Calmette-Guerin) ou encore de la grippe.(59)

1) *Migration*

Des études ont mis en avant l'influence de ces flux migratoires sur le risque de SEP. Ainsi, un individu qui migre à l'âge adulte d'un pays à faible risque de SEP (comme l'Asie), vers un pays à haut risque (Europe du Nord), conservera un faible risque de SEP par rapport à celui du pays hôte. Il est intéressant de relever qu'un enfant provenant d'un pays à faible risque et arrivant dans un pays à haut risque adopte en revanche le risque du pays hôte.(60) L'exemple des Antilles Françaises (Martinique et Guadeloupe) est très parlant. Depuis le début des années 2000, un nombre important d'Antillais, ayant déménagé des années auparavant en métropole, ont décidé de revenir vivre aux Antilles. Parallèlement, le nombre de patient atteints de SEP aux Antilles est en augmentation. Le risque de ces migrants est deux fois plus élevé que leurs compatriotes restés aux Antilles, et ce, d'autant plus si la migration vers la métropole a eu lieu dans les 15 premières années de vie.(61) De façon similaire en Australie, des individus ayant migré depuis le Royaume-Unis vers l'Australie dans leur 15 premières années de vie adoptent un risque moins important de SEP.(62) La migration a donc un impact évident sur le risque de SEP, et cette influence est au maximum durant l'enfance.

2) *Ensoleillement et vitamine D*

L'ensoleillement et, par association, le taux de vitamine D rejoignent de façon évidente le facteur migratoire abordé ci-dessus. Plusieurs études de cohortes prospectives réalisées ces dernières années par différents CHU convergent et pointent du doigt un taux plasmatique de 25-OH Vitamine D effondré chez les patients atteints de SEP.(63)(64) En revanche, concernant une éventuelle corrélation entre l'importance de la carence en vitamine D et la sévérité de SEP, les études divergent. Le CHU de Tlemcen en Algérie ne démontre pas de corrélation entre l'hypovitaminose D et la sévérité de la SEP. Les hôpitaux de Poitou-Charentes quant à eux, concluent que ce taux est inversement corrélé au handicap, mais il n'aurait par ailleurs pas d'influence sur le nombre de poussées dans les formes RR. Pourtant, nous observons bien un taux sérique de vitamine D inférieur durant les poussées par rapport aux périodes de rémissions.(65)

Nous savons que l'ensoleillement est corrélé au taux plasmatique de vitamines D. Les vitamines D2 et D3 peuvent toutes les deux être apportées par l'alimentation, mais seule la vitamine D3 (cholécalférol) est synthétisée par la peau grâce au UVB. Or, quand nous observons la répartition mondiale de la SEP, nous constatons que les pays les plus touchés se situent aux latitudes les moins ensoleillées et inversement. En 2010, Pierrot-Deseilligny a publié une

étude qui étaye cette théorie. Il montre qu'en France les régions à forte prévalence sont les moins ensoleillées, et qu'il existe une corrélation forte entre niveaux d'ensoleillement et de vitamine D au niveau régional.(66)

La vitamine D, via sa forme active le calcitriol, possède un effet immunomodulateur. Le calcitriol stabilise la barrière hématoencéphalique(67), il réduit l'expression de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-17, (Facteur de Nécrose Tumorale) TNF- α), soit par les lymphocytes T CD4+(65), soit CD8+ (68), tout en favorisant celle de cytokines anti-inflammatoires IL-10.(69)

L'ensoleillement et la vitamine D sont donc liés au risque de SEP, et ils expliquent en partie l'impact des flux migratoires. Cependant, le bénéfice de la vitamine D sur le handicap n'est, pour le moment, pas clairement établi.

3) Tabagisme actif ou passif

La plupart des études confirment le lien entre tabagisme et risque augmenté de SEP.(70) La dernière en date au Canada parue en 2020 va dans ce sens avec un Odd Ratio de 3,3.(71) Une étude française s'est penchée sur l'influence du tabagisme passif. Elle a mis en évidence un risque accru de contracter une SEP durant l'enfance quand les parents fument au foyer, et plus la durée d'exposition augmente, plus ce risque augmente.(72) De façon similaire à la migration, les 15 premières années de vie sont primordiales. Fumer avant l'âge de 15 ans est délétère et augmente le risque de SEP. Toutefois, le risque de SEP induit par le tabagisme persiste tout au long de la vie.(73)(74) De plus, chaque année supplémentaire de tabagisme après le diagnostic d'une SEP-RR accélère de 4,7% la conversion en SEP-SP.(75)

Le tabac à priser (par voie nasale, populaire en Suède), n'est vraisemblablement pas associé à une majoration du risque de SEP. Cela sous-entend que la nicotine n'est pas le composant responsable, dans les cigarettes, de l'augmentation du risque. Elle pourrait même avoir un effet protecteur grâce à une activité anti-inflammatoire.(76)

C'est donc la fumée de cigarette qui est mise en cause par la réaction de stress oxydatif qu'elle crée et l'environnement pro-inflammatoire qui en découle.(77)

4) Epstein-Barr Virus (EBV)

De multiples agents infectieux ont été suspectés de favoriser la SEP. A ce jour, un seul est clairement impliqué : le virus de la mononucléose (EBV). D'ailleurs, en 2010, une méta-analyse démontre que le risque de SEP est étroitement associé à la mononucléose infectieuse

symptomatique. En effet, le risque relatif (RR) de SEP est de 2,17 pour les patients ayant contracté la mononucléose infectieuse par rapport aux sujet infectés par EBV de façon asymptomatique.(78) Autrement dit, le risque de SEP est deux fois plus élevé pour les patients qui ont été atteints symptomatiquement de mononucléose infectieuse. De plus, une infection durant l'adolescence semble augmenter le risque de développer une SEP.(79) Nous estimons que 100% des patients atteints de SEP possèdent des IgG anti-EBV quand 95% des témoins en ont.(29) Afin de démontrer l'importance de l'exposition à l'EBV avant l'âge de 15 ans, des chercheurs ont comparé la sérologie de 147 enfants atteints de SEP pédiatrique versus la sérologie d'un groupe témoin. Parmi les sujets atteints de SEP pédiatrique, 98,6% avaient une sérologie positive aux IgG anti-EBV contre 72,1% dans le groupe témoin.(80)

Malgré une association évidente entre l'EBV et la SEP, les mécanismes responsables ne sont pour le moment pas identifiés.

5) *Théorie hygiéniste*

En opposition à la mise en cause de l'infection par EBV, la thèse hygiéniste, évoquée il y a plusieurs années, suppose qu'un agent infectieux confère une immunité protectrice lorsqu'il est acquis durant la petite enfance, mais un effet pathogène quand il survient plus tard dans la vie. Une moindre exposition du système immunitaire à divers germes pathogènes dans l'enfance pourrait ainsi entraîner des réactions démesurées à des allergènes bénins. Cette hypothèse expliquerait l'incidence croissante des affections allergiques et auto-immunes dans les pays industrialisés.

Entre autres, l'étude sur l'augmentation de la prévalence de la SEP dans les Antilles mentionne dans ses limites un lien probable entre l'éradication d'un helminthe sur ces territoire et la SEP.(81) Cela pourrait s'expliquer par un effet immunomodulateur des helminthes. En effet, pour persister dans le tube digestif, les helminthes vont induire une réponse anti-inflammatoire pour limiter leur risque d'expulsion. Cela se traduirait par une augmentation de la production de LT régulateurs, une diminution de la production d'IFN- γ et la promotion de cytokines anti-inflammatoire ((transforming growth factor)TGF- β , IL-4 ou IL-10).(82)

6) *Obésité et manque d'activité physique*

Les conséquences néfastes de l'obésité chez l'adulte sont évidentes et nombreuses (risques cardiovasculaires, articulaires, etc.). Il est à présent prouvé que les cas d'obésité ou de surpoids survenant dès l'enfance ou l'adolescence peuvent avoir des conséquences

dramatiques à plus ou moins court terme. Une étude a démontré un lien entre un indice de masse corporelle élevé (IMC) et le risque de SEP. Ce dernier serait augmenté de 41% chez les enfants ou jeunes adultes ayant un IMC élevé.(83) La gravité de la manifestation de la SEP et du handicap n'est apparemment pas corrélée à l'IMC.

Les mécanismes probables associant l'obésité et la SEP sont les niveaux inférieurs en vitamine D chez les individus en surpoids, ainsi que l'état d'inflammation chronique entretenu par les macrophages du tissu adipeux.(56)

Attention tout de même aux moyens de lutte employés pour lutter contre l'obésité. Les preuves sont pour le moment insuffisantes, mais il semblerait que la sleeve gastrectomy (SG), puisse induire des effets néfastes sur le système nerveux périphérique et central, notamment à cause de carences consécutives à cette intervention : manque de fer, sélénium, vitamine D, vitamine A et vitamine PP. Dans ce contexte, un cas clinique évoquant une SEP a été rapporté en 2016 en France.(84)

7) Autres facteurs probables

Une hypothèse récente impliquerait la mélatonine. Il semblerait qu'un déficit en mélatonine favoriserait la SEP. Une étude récente publiée en 2019, s'appuyant sur les données exhaustives de la littérature, affirme que la mélatonine joue un rôle dans l'initiation de la maladie. La mélatonine est une neurohormone connue pour être responsable du rythme circadien. Mais elle est également antinociceptive, antidépressive, anxiolytique, et immunomodulatrice. Cette étude mentionne que les taux nocturnes de mélatonine sont inférieurs à la normale chez les patients atteints de SEP.(85) Des essais cliniques sont en cours, afin d'évaluer si la mélatonine peut avoir un intérêt thérapeutique dans la SEP.

Certaines études se sont penchées sur l'influence du niveau socio-économique, mais leur résultats divergent. Pour cause, l'évaluation du niveau socio-économique est grandement subjective, d'autant plus que les critères ne sont pas les mêmes d'un pays à l'autre. En outre, il est également difficile d'évaluer la part de risque due aux autres facteurs comme le tabagisme ou l'obésité pouvant eux-mêmes être influencés par le niveau socio-économique. Tout de même, l'ensemble de ces trois critères (obésité, tabagisme et niveau socio-économique) sont corrélés au phénomène d'urbanisation dans les pays industrialisés. Or, ces pays sont les plus touchés par la SEP.

Dernièrement, beaucoup de recherches se mobilisent sur l'étude de l'influence du microbiote intestinal sur la SEP. Par extension, cela implique également les habitudes alimentaires. Des chercheurs ont constaté qu'un pourcentage élevé de patient atteints de SEP possèdent des anticorps dirigés contre des antigènes gastro-intestinaux, perturbant ainsi le microbiote gastro-intestinal et altérant la perméabilité digestive.(86) Nous aborderons plus en détails en seconde partie l'intérêt de la micronutrition et du microbiote intestinal chez les patients atteints de SEP.

PARTIE II : LES TRAITEMENTS

Il n'existe pas de traitement curatif pour la SEP. La prise en charge médicamenteuse de la SEP se décompose en trois domaines : le traitement de fond, le traitement des poussées et le traitement des multiples symptômes. Les traitements de fond ont pour but de limiter la progression de la maladie dans le temps et d'empêcher ou espacer le nombre de poussées dans la vie des patients. Une multitude de traitements de fond ont été développés ces dernières années, avec des résultats encourageants, offrant le choix aux soignants de l'option thérapeutique la plus appropriée au patient. Malgré un arsenal thérapeutique étendu, des poussées peuvent encore survenir, justifiant le recours à des corticoïdes à fortes doses. Les symptômes engendrés par la SEP, très variables en fonction des régions du SNC touchées, seront pris en charge individuellement.

I. TRAITEMENTS DE FOND

A. Immunomodulateurs

Les immunomodulateurs tels que les interférons-bêta et l'acétate de glatiramère sont disponibles en France depuis 1995. Leur efficacité en termes de réduction de la fréquence des poussées et du nombre de lésions à l'IRM ainsi que leur tolérance à long terme sont donc bien connues.

1) *Interférons-bêta (IFN- β)*

Les IFN sont une famille de cytokines. Pour le traitement de la SEP, trois formulations d'IFN- β sont utilisées : deux IFN- β -1a et un IFN- β -1b. (32)

L'IFN- β -1a est une IFN recombinant, glycosylé, produit à partir des cellules d'ovaires de hamster chinois. Il est identique à l'IFN- β humain. Les trois spécialités commercialisées sont :

- Rebif® 8,8 μ g ; 22 μ g ou 44 μ g, nécessitant trois injections sous cutanée (SC) par semaine. L'initiation du traitement sera progressive. Les recommandations sont deux semaines de traitement à 8,8 μ g, puis deux semaines à 22 μ g pour enfin atteindre la dose de 44 μ g à la cinquième semaine.
- Avonex® 30 μ g en une injection intramusculaire (IM) par semaine

- Plégridy® (qui est un interféron-β-1a pégilé, soit un peginterféron-β-1a). Conditionnement pour l'initiation en stylo ou seringue préremplie de 63 µg et 94 µg. Puis posologie usuelle de 125 µg à raison d'une injection (en SC ou en IM selon la galénique) tous les 14 jours.

Ces trois spécialités sont disponibles en ville, notamment sous forme de stylos injectables préremplis pour une administration facilitée. Ce sont des médicaments d'exception donc la prescription est réservée à un neurologue.

L'IFN-β-1b est un IFN recombinant, non glycosylé, produit par *E. coli* (*Escherichia coli*). Sa séquence d'acides aminés diffère légèrement de l'IFN humain. Il est commercialisé sous deux noms :

- Betaferon® et Extavia®, tous deux administrés à la dose de 250 µg par voie sous cutanée un jour sur deux. Cette dose sera atteinte de façon progressive avec une dose initiale de 62,5 µg tous les deux jours, pour une augmentation de la dose de 62,5 µg supplémentaires tous les sept jours jusqu'à atteindre 250 µg. Ces deux spécialités sont disponibles en ville, leur prescription est réservée à un neurologue.

- Indications :

Traitement des SCI, des formes rémittentes de SEP et des formes secondairement progressives avec poussées surajoutées.

- Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action n'est pas complètement connu. Ces immunomodulateurs inhibent la présentation de l'antigène, induisent une diminution de production d'IFN-γ par les lymphocytes T. Ils favorisent également le shift des LT-helper-1 vers LT-helper-2 en termes de production de cytokines et réduisent l'entrée des LT dans le SNC.(87)

- Principaux effets indésirables

Les effets secondaires comprennent des syndromes pseudogrippaux, des réactions au site d'injection, des leucopénies et des perturbations du bilan hépatique (risque de cytolyse hépatique). Le syndrome pseudogrippal est le plus fréquent parmi ces EI. Il comprend fièvre, céphalées, frissons, courbatures, insomnies. Le tableau clinique peut durer quelques heures à plusieurs jours après l'injection. Avec la poursuite du traitement, ces symptômes diminuent en intensité, jusqu'à disparaître dans les trois premiers mois de traitement.

Enfin, une réaction au site d'injection est possible. Cela peut aller de la simple rougeur à une nécrose cutanée. Ce type de réaction est plus fréquent avec les injections par voie sous-cutanée, et peut parfois prendre une forme retard à plus de 29 mois. Les formes intramusculaires sont quant à elles plus à risque de formation d'abcès.

- Suivi biologique

En raison du risque de cytolysse hépatique, il faudra opérer une surveillance des transaminases de façon mensuelle durant les trois premiers mois de traitement, puis semestrielle. La surveillance se fera au long cours. Le traitement peut être maintenu (avec éventuellement un ajustement posologique) tant que l'élévation des transaminases ne dépasse pas cinq fois la valeur normale. Au-delà, le traitement doit être stoppé.

2) *Acétate de glatiramère (Copaxone®)*

L'acétate de glatiramère est un assemblage de quatre acides aminés (tyrosine, glutamate, alanine, lysine). La posologie est d'une injection sous-cutanée de 20 mg ou 40 mg par jour. Ces deux dosages sont disponibles en ville sous forme de seringues préremplies. C'est un médicament d'exception et sa prescription est réservée aux neurologues. (32)

- Indications :

L'acétate de glatiramère est indiqué dans les formes rémittentes de SEP ainsi que pour les SCI.

- Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action est complexe. L'acétate de glatiramère se lie au complexe d'histocompatibilité. Il interfère ainsi avec le processus de présentation de l'antigène et avec l'activation des LT spécifiques dirigés contre la protéine basique de la myéline. De la même façon que les IFN- β , il induit un shift LTh1 vers LTh2. Il favorise la migration de LT spécifiques dans le SNC et aurait des propriétés neuroprotectrices par l'activation de facteurs neurotrophiques.(88)

- Principaux effets indésirables :

Les EI de l'acétate de glatiramère consistent essentiellement en des réactions au site d'injection, telles que des indurations ou des lipodystrophies. On peut également observer des réactions systémiques postinjections immédiates avec impression d'oppression thoracique.(89)

Il n'y a aucune surveillance biologique préconisée.

3) *Comparaison*

Deux études thérapeutiques (BEYOND(90) et REGARD(91)) ont tenté de comparer l'efficacité des IFN- β et de l'acétate de glatiramère. Aucune ne révèle de différence significative entre les deux traitements pour la réduction du nombre de poussées, de lésion IRM ou de progression du handicap selon l'EDSS.

Historiquement, leur profil de tolérance à long terme en a fait les traitements de première intention. Cependant, l'émergence de formes orales, moins contraignantes pour les patients, tend à modifier les choses.

B. Immunosuppresseurs de première génération

Les immunosuppresseurs « large spectre » sont actifs à différents stades de la cascade pathogénique et sur tous les clones cellulaires immunocompétents. Ils peuvent interférer avec le cycle cellulaire soit par un mécanisme cytostatique en bloquant la réplication de l'ADN (azathioprine, méthotrexate), soit par un effet cytotoxique induisant la mort cellulaire (mitoxantrone, cyclophosphamide).

1) *Azathioprine (Imurel®)*

L'azathioprine est normalement indiquée dans la prévention des rejets de greffe. Elle a aussi des indications dans certaines pathologies dysimmunitaires comme le lupus érythémateux systémique ou la polyarthrite rhumatoïde. L'azathioprine est parfois prescrite dans la SEP, cependant, elle ne possède aucune indication dans ce cadre.

De plus, les différents essais thérapeutiques ne soutiennent pas un intérêt suffisant de cette molécule.(32)

2) *Méthotrexate (Imeth®, Metoject®, Nordimet®, Novatrex®)*

L'utilisation du méthotrexate dans la SEP est Hors-AMM.(92) Le méthotrexate agit par inhibition de la Dihydrofolate Réductase (DHFR), responsable du métabolisme de l'acide folique, lui-même indispensable à la synthèse des acides nucléiques.

L'utilisation du méthotrexate dans la SEP est restreinte aux formes progressives lorsque la fonction des membres supérieurs est encore satisfaisante. Il a une efficacité modérée sur le risque de rechute, de poussées et sur la formation de lésions cérébrales, celle-ci est moins importante que chez les patients traités par interférons. De plus, même si le méthotrexate est

relativement bien toléré à court terme, il peut potentiellement entraîner à long terme de graves effets indésirables, notamment au niveau hépatique, pulmonaire et de la moelle osseuse.(93)

3) Mitoxantrone (Elsep®)

Initialement, la mitoxantrone était utilisée en oncologie (spécialité Novantrone®) sur des volumes plus importants (10mg/5mL ou 20mg/10mL). La spécialité Elsep® et ses génériques à base de mitoxantrone se présentent sous forme de solution à diluer de 2 mg/mL, avec l'AMM dans le cadre de la SEP. Ce traitement appartient à la réserve hospitalière. (94) (95)

- Indication :

La mitoxantrone est autorisée dans la SEP pour les formes agressives, c'est-à-dire pour les formes rémittentes comprenant deux poussées avec des séquelles dans l'année et les formes secondairement progressives qui auraient progressées de deux points d'EDSS sur un an, avec une prise de gadolinium sur une IRM datant de moins de trois mois dans les deux cas. Le gadolinium permettant de rehausser les lésions faites sur les tissus du SNC à l'IRM.(32) Son utilisation doit être réfléchiée comme une thérapeutique de recours dans l'escalade thérapeutique, donc plutôt en 3^{ème} intention.

- Mécanisme d'action :

La mitoxantrone est une anthracycline qui inhibe l'activation T cellulaire, limite la prolifération B et T cellulaire, diminue la production d'anticorps et inhibe la réaction macrophagique.

- Posologie :

Administration par voie IV, à une dose de 12 mg/m² tous les mois sans dépasser 20 mg par perfusion, et ce pendant 6 mois. La dose cumulée maximale sur la vie entière du patient ne doit pas dépasser 72 mg/m² et 120 mg au total des perfusions.

- Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi :

Les effets indésirables les plus fréquents impliquent une perturbation du bilan sanguin (neutropénie, thrombopénie à court terme), nécessitant une NFS avant chaque cure. A long terme, il existe un risque de leucémie. Une alopecie mineure est régulièrement observée. Le bilan hépatique peut être altéré, impliquant une surveillance biologique supplémentaire. Enfin, des troubles digestifs éventuels sont à noter (diarrhées, vomissements, perte d'appétit, inflammations de la bouche, saignements gastro-intestinaux).

Le mitoxantrone est contre indiqué en cas de traitement antérieur par mitoxantrone (dans un cadre oncologique), ainsi qu'en cas de grossesse ou d'allaitement. Les patientes en âge de procréer devront donc suivre le traitement avec une contraception efficace. L'association de mitoxantrone avec le vaccin de la fièvre jaune est contre-indiquée.

Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés des risques potentiels liés à l'utilisation de la mitoxantrone (notamment survenue de leucémies aiguës myéloïdes pouvant être fatales, d'insuffisances cardiaques congestives, d'aménorrhée et toxicité sur l'ADN). Ce traitement fera l'objet d'un accord de soins.

4) Cyclophosphamide (Endoxan®)

Le cyclophosphamide est également et avant tout utilisé en oncologie. C'est un agent alkylant, il se lie à l'ADN et interfère avec la mitose et la réplication cellulaire. Il est parfois utilisé hors AMM dans le cadre de la SEP pour son fort pouvoir immunosuppresseur. Il sera réservé aux formes agressives. Bien qu'une forme oral à 50 mg de cyclophosphamide soit disponible en ville, c'est la forme IV qui est utilisée dans le cadre de la SEP, et celle-ci appartient à la réserve hospitalière.(96)

- Mécanisme d'action :

Cet agent alkylant permet une inhibition de la transcription et donc de la réplication de l'ADN, sur une population en particulier : les lymphocytes B. Le cyclophosphamide entraîne aussi une diminution de l'activité Th1 pro-inflammatoire (baisse de production de TNF α) et une augmentation de l'activité Th2 anti-inflammatoire (augmentation de production d'IL-10 et d'IL-4).

- Posologie et mode d'administration :

Le cyclophosphamide s'administre en perfusion par voie IV. La dose utilisée dans la SEP est usuellement entre 500 et 1500 mg par m² de surface corporelle de façon mensuelle.(32)

- Principaux effets indésirables :

Le cyclophosphamide possède une bonne tolérance. Cependant, de même que la mitoxantrone, le cyclophosphamide peut être à l'origine de troubles digestifs passagers, souvent bien maîtrisés par des antiémétiques. Une perte de cheveux peut également être observée. Après perfusion, le cyclophosphamide peut induire des troubles biologiques, en particulier des leucopénies ou des anémies, le risque infectieux est alors important. Il y a un

risque de toxicité pour les voies rénales et urinaires (cystite hémorragique, pyélite, urétérite et hématurie).

- Contre-indications et précaution d'emploi :

A cause des éléments cités ci-dessus, le cyclophosphamide est contre-indiqué en cas d'infections aiguës, d'aplasie ou dépression médullaire, de troubles urinaires (obstruction à l'écoulement, infections des voies urinaires) ou de grossesse et d'allaitement (tératogène).

Certaines précautions sont donc à prendre pour encadrer le traitement, telle que la prise d'un contraceptif pour les femmes en âge de procréer. Il faudra également contrôler la NFS avant chaque administration, ainsi que la fonction urinaire en vérifiant l'absence d'obstruction et en réalisant une analyse régulière des urines. Il est recommandé de s'hydrater abondamment en vue de l'administration afin de stimuler la diurèse et de limiter ces risques.

C. Immunosuppresseurs de seconde génération

1) Natalizumab (Tysabri)[®]

Le natalizumab a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2006 en Europe pour les patients atteints de SEP-RR. C'est un médicament de la réserve hospitalière.

- Mécanisme d'action :

Le natalizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la chaîne $\alpha 4$ des molécules d'adhésion, notamment le VLA4 (Very Late Antigen-4) de l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 1$, exprimée à la surface des lymphocytes et des monocytes. C'est la liaison de cette intégrine à son ligand, VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), exprimé à la surface des cellules endothéliales de la BHE, qui permet le passage des leucocytes dans le système nerveux. En bloquant la circulation des cellules immunitaires à travers la BHE, le natalizumab participe ainsi à réduire l'inflammation et la dégradation neuronale.

- Indications :

Le natalizumab est indiqué en monothérapie en seconde intention pour les patients présentant une SEP-RR active malgré un traitement par interféron bêta, ou en première intention chez les patients ayant présenté au moins deux événements démyélinisants sévères et d'évolution rapide dans l'année.

- Posologie et mode d'administration :

Le natalizumab est administré par voie IV en perfusion, à raison de 300 mg toutes les 4 semaines.

- Principaux effets-indésirables :

Beaucoup d'EI sont des réactions liées à la perfusion comme des céphalées, de la fatigue ou des réactions d'hypersensibilité tels que des rashes ou de l'urticaire. On notera un risque d'infections opportunistes, en particulier urinaires ainsi que des affections ORL (irritation de la gorge, écoulements nasaux et congestion).

- Contre-indication :

Globalement, le natalizumab est bien toléré. Cependant, à cause du faible passage des lymphocytes dans le SNC, il existe un risque associé majeur contre-indiquant son usage : Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP). La LEMP est une infection opportuniste due au virus JC (John Cunningham) qui infecte les oligodendrocytes et provoque ainsi une importante démyélinisation dans plusieurs zones du SNC. Potentiellement fatale, elle entraîne quoiqu'il en soit de graves séquelles en cas de survie pour aboutir généralement à un état végétatif dans les 6 mois suivant la déclaration de la maladie. Il est donc impératif de dépister une éventuelle infection au virus JC afin d'écartier ce risque.

Il existe trois facteurs de risque de développer une LEMP sous natalizumab :

- Une durée d'exposition au traitement prolongée (supérieure à 24 mois).
- Une utilisation antérieure d'un traitement immunosuppresseur.
- Une sérologie positive aux anticorps anti-virus JC.

Ces critères permettent d'évaluer au cas par cas le bénéfice/risque de l'instauration du natalizumab. Avant instauration, une IRM de contrôle datant de moins de trois mois doit être effectuée, puis une fois par an après instauration avec une sérologie au virus JC.(97)

2) Fingolimod (Gilenya®)

En 2011, le fingolimod est le premier traitement *per os* à obtenir une AMM pour le traitement de fond des SEP-RR. Ce médicament est disponible en ville, c'est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière et dont le renouvellement est réservé au spécialiste en neurologie ou neuropédiatrie. (98) (99)

- Mécanisme d'action :

Le fingolimod a une structure proche de celle de la sphingosine. Dans l'organisme, la sphingosine peut être phosphorylée par la sphingosine-kinase en sphingosine-1-phosphate (S1P). Il existe cinq types de récepteurs au S1P (I à V). Physiologiquement le S1P module la migration des lymphocytes B et T en se liant au récepteur de type I présent à leur membrane (récepteur S1P₁). Les lymphocytes présents dans les ganglions lymphocytaires vont être mobilisés dans la circulation sanguine quand la quantité de S1P est plus importante dans le plasma que dans les tissus. Le fingolimod, une fois phosphorylé dans l'organisme, va se fixer sur les récepteurs au S1P de type I, III, IV et V. Son action immunosuppressive est liée à sa fixation aux récepteurs S1P₁, empêchant ainsi les lymphocytes de répondre au stimulus du S1P, inhibant de ce fait leur recirculation. Les lymphocytes sont comme « piégés » dans les ganglions.

- Indications :

L'indication est la même que le natalizumab, la spécialité Gilenya® est indiquée en seconde intention comme traitement de fond des formes très actives de SEP-RR malgré traitement par IFN-β ou en première intention chez les patients ayant présenté au moins deux événements démyélinisants sévères et d'évolution rapide dans l'année.

- Posologie :

Le Gilenya® existe en gélule de 0,25 mg et 0,5 mg. La dose usuelle est de 0,5 mg une fois par jour. La gélule peut être prise pendant ou en dehors des repas, cependant il ne faut pas ouvrir la gélule.

- Principaux effets-indésirables :

Malheureusement, les différents types de récepteurs à S1P sont retrouvés sur de nombreuses cellules dans l'organisme, engendrant ainsi un nombre important d'effets indésirables sous fingolimod.

- Risque de bradyarythmie. Il apparaît après la première prise et diminue habituellement avec la poursuite du traitement. Cela nécessite une surveillance particulière avec la première prise de Gilenya® à l'hôpital, un ECG de contrôle et une prise de la tension artérielle avant l'instauration du traitement, à renouveler toutes les heures pendant les 6 premières heures.

- Augmentation du risque infectieux et néoplasique (lymphomes et cancers cutanés surtout, et quelques cas de LEMP recensés)
- Œdème maculaire. Impliquant une surveillance particulière. Un bilan ophtalmologique sera réalisé 3 à 4 mois après l'instauration du traitement, voire avant l'instauration pour les patients diabétiques, puis en cas d'apparition de troubles visuels.
- Risque d'hypertension artérielle (HTA)
- Risque de toxicité hépatique

Un bilan hépatique datant de moins de 6 mois est nécessaire avant l'instauration du traitement, puis un contrôle à 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement et régulièrement ensuite, ainsi que devant tout symptôme évocateur.

- Contre-indications :

Le fingolimod est contre indiqué en cas d'immunodéficience connue ou d'infections actives, de cancers, d'insuffisance hépatique sévère.

Il est également contre-indiqué chez les patients à risque cardiovasculaire :

- Ayant présenté un évènement cardiovasculaire dans les 6 derniers mois tels qu'un infarctus du myocarde, un Accident Vasculaire Cérébral (AVC), un Accident Ischémique Transitoire (AIT) ou une insuffisance cardiaque (IC).
- Présentant certains troubles de la conduction cardiaque en l'absence de port de pacemaker.
- Présentant une arythmie cardiaque sévère nécessitant un traitement par antiarythmiques.
- Présentant des troubles du QT long.

D. Les « nouveaux » traitements de la SEP

1) Tériflunomide (Aubagio®)

Le tériflunomide est un métabolite actif du léflunomide (Arava®) utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. La spécialité Aubagio® a obtenu son AMM en France en 2013. Ce traitement est disponible en ville, c'est un médicament d'exception, sa prescription est réservée aux neurologues. (100)

- Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action du tériflunomide est mal connu. Cependant, nous savons qu'il inhibe de façon réversible une enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine, la dihydro-orotate déshydrogénase (DHO-DH). Cela diminue l'activation et la prolifération des lymphocytes qui ont besoin de huit fois plus de pyrimidine pour se multiplier que les lymphocytes au repos.

- Indication :

Le tériflunomide est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de SEP-RR.

- Posologie et mode d'administration :

La posologie recommandée du tériflunomide est de 14 mg une fois par jour. La spécialité Aubagio® est présentée sous forme de comprimés de 14 mg.

- Effets-indésirables :

Le tériflunomide peut perturber la NFS, avec une baisse des globules blancs, concernant essentiellement les neutrophiles et les lymphocytes. Cette baisse survient surtout durant les 6 premières semaines de traitement, puis les taux se stabilisent par la suite. Les troubles gastro-intestinaux sont fréquents (nausées, diarrhées, vomissements). Au niveau hépatique, une hausse des ASAT/ALAT (Aspartate Aminotransférase / Alanine Aminotransférase) peut survenir. Enfin, dans 15% des cas, une alopécie est observée.

- Contre-indications :

Le tériflunomide est tératogène. Cette molécule reste à risque pour le fœtus jusqu'à deux ans après l'arrêt du traitement dû à sa pharmacocinétique d'élimination très lente du plasma. Le traitement est donc contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement. En cas de grossesse sous traitement, il existe un antidote : colestyramine à 8 g trois fois par jour avec du charbon activé à 50 g deux fois par jour pendant 11 jours. Cela permet d'éliminer la totalité du produit.

En outre, compte tenu des EI cités précédemment, le tériflunomide est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère, d'immunodéficience, d'anomalies de la formule sanguine (anémie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie) et d'infection active sévère non résolue.

2) Diméthyle fumarate (DMF) (Tecfidera®)

Le Diméthyle fumarate (DMF) est utilisé initialement dans le traitement du psoriasis.

- Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action du DMF est mal connu. Néanmoins, nous savons qu'il active la voie Nrf-2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2) qui aurait un rôle anti-inflammatoire et augmenterait l'action de certains gènes antioxydants.

- Indications :

La spécialité Tecfidera® est indiquée dans le traitement de fond des SEP-RR.

- Posologie et mode d'administration :

Le Tecfidera® a l'avantage de se présenter sous forme de gélules administrées par voie orale. La dose initiale est de 120 mg deux fois par jour pendant 7 jours, puis elle est augmentée à 240 mg deux fois par jour en dose d'entretien.

- Principaux effets indésirables :

Quelques rares cas de LEMP ont été associés au traitement par DMF, à une fréquence indéterminée.(101) Les deux effets indésirables retrouvés le plus fréquemment sont des bouffées congestives dans 30% des cas et des troubles gastro-intestinaux dans 35% des cas, survenant surtout durant les trois premiers mois de traitement.(32) Les bouffées congestives se manifestent par des flushs cutanés provoqués par une vasodilatation.

3) Alemtuzumab (Lemtrada®)

Initialement développé pour le traitement des leucémies lymphoïdes B chroniques, l'alemtuzumab a obtenu son AMM récemment sous le nom de spécialité Lemtrada®. Cependant, le laboratoire Sanofi a annoncé l'arrêt de commercialisation de cette spécialité en février 2020.(102) Le Lemtrada® faisait déjà l'objet d'une restriction d'utilisation suite à l'exposition à des effets indésirables potentiellement graves. En effet, après cinq ans de traitement, des pathologies auto-immunes ont été rapportées, notamment des cas de thyroïdites et des purpuras thrombopéniques idiopathiques.(103) (104)

4) Ocrélizumab (Ocrevus®)

L'ocrélizumab est un anticorps monoclonal. Il bénéficie d'une AMM depuis 2018. C'est un médicament de la réserve hospitalière.(105)

- Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action précis de l'ocrélizumab n'est pas encore totalement connu. Néanmoins, il est admis que son administration entraîne une réduction du nombre et de la fonction des lymphocytes B exprimant l'antigène CD20 à leur surface. Une fois lié aux cellules cibles, l'ocrélizumab entraîne une déplétion en lymphocytes B exprimant le CD20 par plusieurs mécanismes : phagocytose cellulaire dépendante des anticorps, cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, cytotoxicité dépendante du complément et apoptose. La capacité de repopulation en lymphocytes B à l'arrêt du traitement est conservée. Les lymphocytes T et l'immunité innée ne sont pas affectés par ce traitement.

- Indications :

L'Ocrevus® est indiqué en seconde intention dans le traitement des patients atteints de formes actives SEP-RR définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.(105) Surtout, l'Ocrevus® est le premier traitement à obtenir une AMM pour le traitement des patients atteints de SEP-PP à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap.(106)

- Posologie et mode d'administration :

L'ocrélizumab est administré en perfusion par voie intraveineuse. La dose initiale est de 600 mg divisés en deux perfusions de 300 mg, espacées de 2 semaines chacune. La dose d'entretien est administrée 6 mois après la première perfusion de dose initiale. Cette dose d'entretien est de 600 mg en une seule perfusion tous les 6 mois.

- Principaux effets indésirables :

Nous observons surtout des Réactions Associées à la Perfusion (RAP). Selon la gravité, une RAP peut présenter différents symptômes. Cela peut aller de simples céphalées, nausées ou prurits, à des formes plus sévères présentant des dyspnées, des bouffées vasomotrices jusqu'à une détresse respiratoire. Les signes les plus sévères nécessitent une interruption de la perfusion. Pour les autres signes, une diminution du débit de perfusion sera effectuée.

Afin de limiter au maximum ce risque de RAP, une prémédication est nécessaire avant chaque perfusion. Le protocole est le suivant :

- 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse (ou un équivalent) environ 30 minutes avant chaque perfusion d'Ocrevus® ;

- Administration d'un antihistaminique environ 30 à 60 minutes avant chaque perfusion d'Ocrevus®.

5) Siponimod (Mayzent®)

Le Mayzent® a obtenu une AMM de la commission européenne le 13 janvier 2020. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs à la S1P tel que le fingolimod. Il possède une indication dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme secondairement progressive (SEP-SP) active, telle que définie par des poussées ou des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire. Cependant, le 22 juillet 2020, l'HAS a rendu un avis défavorable au remboursement de cette spécialité, estimant le service médical rendu (SMR) insuffisant et ne déterminant pas de place pour cette spécialité dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives et des données déjà disponibles. Il n'est donc pas commercialisé en France.(107)

6) Ozanimod (Zeposia®)

La spécialité Zeposia a obtenu une AMM le 20 mai 2020 dans l'indication suivante : traitement des patients adultes atteints d'une forme active de SEP-RR telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie. L'HAS a rendu un avis favorable à son remboursement le 2 décembre 2020. Ce médicament n'est pour le moment pas encore commercialisé en France. L'ozanimod est un modulateur des récepteurs à la S1P tout comme le fingolimod. Ce traitement se présente sous forme de gélule, avec une instauration à posologie progressive et une dose d'entretien à 0,92 mg par jour en 1 seule prise. Sa supériorité a été démontrée versus l'interféron, INF β-1a (AVONEX, 30 µg par voie IM, une fois par semaine) en termes de réduction du taux annualisé de poussée. Toutefois, on ne dispose pas de données démontrant un effet sur la réduction de la progression du handicap.(108)

7) Cladribine (Mavenclad®)

La spécialité Mavenclad® a dernièrement obtenu une AMM en 2021.(109,110)

- Indication :

Le Mavenclad® est indiqué dans le traitement des formes très actives de SEP récurrentes définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie.

- Posologie :

Il s'agit de comprimés de 10 mg de cladribine administrés par voie orale. La dose est déterminée en fonction du poids. Pour une dose cumulée recommandée de 3,5 mg/kg de cladribine sur deux ans, soit 1,75 mg/kg par an. L'administration se fait en deux cycles répartis sur deux ans. Chaque cycle est composé de deux semaines de traitements. Une semaine au début du premier mois et une semaine au début du deuxième mois. Chaque semaine de traitement comprend 4 à 5 jours de prise de comprimés une fois par jour. Le deuxième cycle a lieu un an après le début du premier, selon le même schéma de prise. Par la suite, aucune autre prise n'a lieu jusqu'à 4 ans après le début du traitement. Au-delà de 4 ans, la nécessité ou non de réitérer les prises n'a pas encore été étudiée.

- Mécanisme d'action :

La cladribine est un analogue de la désoxyadénosine. Elle va s'accumuler dans les lymphocytes où elle sera phosphorylée pour obtenir un métabolite actif la 2-chlorodésoxyadénosine triphosphate (Cd-ATP). Ce métabolite actif s'accumule dans les cellules de la moëlle osseuse et touche préférentiellement les lymphocytes T et B car ils ont en proportion plus de désoxycytidine kinase (DCK) que de 5'-nucléotidase que les autres cellules. Or, c'est la DCK qui est responsable de la phosphorylation de la cladribine. Cela va entraîner une déplétion des lymphocyte T et B mitotiques et non-mitotiques.

- Contre-indications et principaux effets indésirables :

La cladribine est contre indiquée chez les patients immunodéprimés ou recevant déjà un traitement immunosuppresseur, ainsi que chez les patients présentant une infection (hépatite, tuberculose, etc.).

Lors de la prise des comprimés, les EI sont majoritairement rares et bénins. Nous relevons par exemple des cas d'éruptions cutanées. Sur le suivi, les EI principalement constatés sont des cas d'herpès buccal et de zona.

Compte tenu de la déplétion en lymphocytes, un suivi hématologique est nécessaire. Le nombre de lymphocytes sera contrôlé avant l'administration du traitement la première année, et de la même façon la deuxième année. Un contrôle doit également avoir lieu 2 mois et 6 mois après le début du traitement pour les deux années de traitement.

8) Ofatumumab (Kesimpta®)

Dernier venu dans le traitement de fond de la SEP, Kesimpta® a obtenu l'AMM fin mars 2021.(111) Le point primordial est son remboursement validé par la commission de transparence (CT) en juin 2021, et surtout, son agrément pour les collectivités accordé en septembre 2021, permettant ainsi de renforcer l'arsenal thérapeutique disponible en officine.

- Indications :

Kesimpta® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de SEP-R incluant selon l'Agence Européenne du Médicament : les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant avec une mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM, les patients atteints de SEP-RR et les patients atteints d'une SEP-SP avec poussées.(112)

- Posologie :

La spécialité Kesimpta® se présente sous la forme de stylo pré-rempli, prêt à l'emploi, délivrant une dose de 20 mg d'ofatumumab. Le schéma posologique comporte deux phases :

- La phase d'initiation : 1 injection SC par semaine (20 mg) aux semaines 0, 1 et 2.
- La phase d'entretien : à partir de la semaine 4, 1 injection SC mensuelle (pas d'injection en semaine 3).

- Mécanisme d'action :

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 comme le rituximab et l'ocrelizumab.

- Contre-indications et principaux effets indésirables :

De la même façon que le natalizumab (Tysabri®), les signes de LEMP seront soumis à une surveillance particulière. En cas de suspicion de LEMP, le traitement devra être interrompu. De plus, un dépistage de Virus de l'Hépatite B (VHB) doit être effectué chez tous les patients avant l'instauration du traitement. En effet, le traitement par ofatumumab expose à un risque de réactivation du VHB.

Durant les études, des effets indésirables liés à l'injection ont été répertoriés. Pour 99,8% des patients, ces effets sont de sévérité légère à modérée, et pour la totalité des patients le pronostic vital n'a jamais été mis en jeu. Les réactions liées à l'injection sont principalement de la fièvre, des céphalées, des myalgies, des frissons et de la fatigue. Ils surviennent dans les

24 h suivant l'injection et leur incidence est plus élevée lors de la première injection. Ces réactions diminuent ensuite de manière significative lors des injections suivantes.(113)

Cette thérapeutique étant très récente, les professionnels de santé, dont le pharmacien, doivent être vigilants à toute nouvelle apparition d'effet indésirable, et le cas échéant, le rapporté aux centres régionaux de pharmacovigilance (www.signalement-sante.gouv.fr).

Le lancement de Kesimpta® peut représenter un intérêt majeur dans l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de SEP, grâce à son accessibilité en officine et la faible fréquence des injections en phase d'entretien. De plus, en phase d'entretien les réactions liées à l'injection semblent de plus en plus rares.

II. TRAITEMENTS DES POUSSEES

En dépit d'un traitement de fond approprié, des poussées peuvent survenir au cours de l'évolution de la maladie, elles seront cependant moins nombreuses. Nous avons alors recours à une corticothérapie à forte dose, période durant laquelle le risque infectieux pour les patients est alors augmenté.

A. Corticothérapie : voie intraveineuse ou orale ?

Jusqu'en 2015, seule la voie intraveineuse (IV) était utilisée. Depuis, plusieurs études tendent à démontrer un certain intérêt pour la voie orale, sans forcément renier la voie IV.

1) *Protocole établi pour la voie IV*

La voie IV a été recommandée dans la conférence de consensus française en 2001(114) et plus récemment par le GRESEP (Groupe de Réflexion sur la Sclérose en Plaques).(115)

La marche à suivre est la suivante (Annexe 5) : lors d'une suspicion de poussée, il faut consulter le neurologue. Celui-ci valide ou non le diagnostic de la poussée.

S'ensuit alors un bilan préthérapeutique, consistant à écarter certaines pathologies pouvant être aggravées par une corticothérapie. Ce bilan implique diverses analyses biologiques : NFS (Numération de la formule sanguine), ionogramme, glycémie, CRP (Protéine C Réactive), transaminases. Prescription également de bandelettes urinaires, et si besoin un ECBU (Examen Cytobactériologique des Urines). Un ECG (Electro-Cardiogramme) sera également réalisé. Selon les résultats, si validation du recours à la corticothérapie, une supplémentation

peut être prescrite en cas d'hypokaliémie sur ce bilan initial, ou s'il y a une prise concomitante d'un traitement hypokaliémiant.

Si la poussée est paucisymptomatique et de courte durée, une abstention thérapeutique sera préférée. Dans le cas contraire, la corticothérapie IV sera administrée avec de la méthylprednisolone à la dose de 1g par jour pendant 3 à 5 jours. Tout ceci sera effectué sous surveillance pour permettre une évaluation de l'efficacité du traitement.

Un suivi neurologique est réalisé après 4 semaines, afin d'évaluer les éventuels symptômes résiduels. En fonction de ce suivi, des traitements symptomatiques peuvent être prescrits ainsi que des séances de kinésithérapie. Cela permet également, si nécessaire, de réévaluer le traitement de fond, l'ajuster voire le changer.(116)

2) Introduction de la corticothérapie par voie orale

En 2015, l'étude multicentrique COPOUSEP réalisée en France a permis de relativiser le traitement des poussées par une corticothérapie exclusivement sous IV.(117) Ce fut la première étude randomisée contrôlée en double aveugle suffisamment puissante (200 patients ayant une SEP rémittente inclus entre janvier 2008 et juin 2013, suivis pendant 6 mois). L'administration de corticoïdes par voie orale s'est faite à la même dose que la forme IV : méthylprednisolone 1g par jour per os pendant 3 jours. Cette étude a permis d'établir une comparabilité entre les deux voies d'administration (IV et orale). Elle a également mis en avant l'importance de l'administration précoce des corticoïdes (dans les 7 jours suivants le début de la poussée). L'administration précoce semble améliorer la diminution des signes résiduels à 1 mois puis à 6 mois. Ce point serait donc à étudier plus précisément.(32)

Les effets indésirables (EI) de ces corticothérapies à forte dose sont nombreux. Il s'est avéré que la tolérance ressentie par les patients a été équivalente dans les deux groupes (97% des patients dans chaque groupe a reporté au moins 1 EI). Les principaux effets indésirables relevés sont :

- Goût métallique
- Bouffées de chaleur
- Céphalées
- Insomnie
- Douleur épigastrique

La tolérance digestive est sensiblement la même dans les deux groupes, avec 43% des patients traités par voie orale déclarant des douleurs épigastriques, contre 45% pour les patients traités par IV. Seules l'insomnie et l'agitation apparaissent plus fréquemment chez les patients traités par voie orale. Ceci peut être en lien avec une biodisponibilité plus longue pour la voie orale, sachant que dans l'étude, les patients pouvaient être traités l'après-midi.

Les résultats de l'étude COPOUSEP représentent un intérêt non négligeable dans la qualité de vie des patients. En effet, cela permet d'avoir recours à un mode d'administration non invasif, évitant ainsi au patient une hospitalisation, donc moins de déplacements, et pas d'immobilisation durant plusieurs heures liée à la perfusion. L'allègement logistique accélère l'accès au traitement. Enfin, en termes de coûts, des économies significatives sont réalisées (pas d'hospitalisation, pas de recours aux professionnels nécessaires à la mise en place d'une perfusion, moins de transports).

Attention cependant, cette simplification ne doit pas banaliser le traitement de la poussée. Le protocole établi reste donc très proche du protocole par IV. Le diagnostic de la poussée doit être réalisé par un neurologue, et le même bilan préthérapeutique est mis en place. La posologie sera la suivante : Méthylprednisolone (Médrol®) 100mg boîte de 30 comprimés, prendre 10 comprimés le matin pendant trois jours. Si besoin, du potassium, des pansements gastriques, des IPP (inhibiteur de la pompe à protons) ou des hypnotiques pourront être ajoutés. La méthylprednisolone est disponible en ville. Le traitement pourra donc être pris en ambulatoire par le patient. Cependant, une hospitalisation est parfois nécessaire en raison de l'intensité de la poussée, en cas de première prise de corticoïdes, ou en cas de diabète nécessitant un contrôle strict des glycémies. Si les signes de la poussée empêchent la prise par voie orale (vomissement), un retour à la voie IV sera l'autre alternative.

B. Traitements des poussées réfractaires

Malgré un traitement par corticoïde à forte dose, environ 40% des patients gardent une séquelle significative des poussées trois mois après l'évènement neurologique, et 10% environ n'ont pas récupéré au minimum 1 point sur le score fonctionnel le plus altéré par la poussée à 28 jours (cf. échelle de Kurtzke).(117) Se pose alors la question d'un éventuel traitement complémentaire. De nombreux centres utilisent les échanges plasmatiques et, plus rarement, les perfusions d'immunoglobulines. Majoritairement, ces traitements complémentaires sont administrés après réalisation de cinq à dix perfusions de méthylprednisolone à haute dose.(118)

Le protocole comprend le plus souvent cinq à six cycles : habituellement 1,3 fois la masse de plasma sanguin, soit deux à trois litres, réalisés un jour sur deux afin de permettre la reconstitution des facteurs sanguins et plus particulièrement du fibrinogène. Cela permet, au bout de cinq à six cycles d'éliminer plus de deux tiers des principaux composants plasmatiques : immunoglobulines mais également complément, cytokines, lymphocytes T régulateurs et lymphocytes NK.(119)

Il existe également des techniques de plasmaphérèse. Cela consiste en une double filtration ou une immunoadsorption. L'avantage est qu'elles ne nécessitent pas de solutés de remplacement pour compenser le volume plasmatique par l'albumine ou un colloïde. Cependant, les plasmaphérèses présentent l'inconvénient d'éliminer principalement les immunoglobulines et beaucoup moins bien d'autres dérivés du plasma de faible poids moléculaire comme les cytokines.(120)

Une pratique moins courante est la perfusion d'immunoglobulines. L'efficacité est ici un peu plus controversée selon les études. L'étude ESIMS publiée en 2005, portant sur les formes secondairement progressives, n'a d'ailleurs montré aucune efficacité sur la fréquence des poussées surajoutées, ni sur l'activité en IRM.(121) Les conclusions sont les mêmes pour l'étude PRIVIG de 2008 portant sur les formes de SEP rémittentes à rechutes.(122)

III. TRAITEMENT DES SYMPTOMES

Comme évoqué précédemment, les symptômes liés aux affections de la SEP sont de nature variée en fonction des zones atteintes par la démyélinisation. Une prise en charge médicamenteuse est donc nécessaire et elle doit être hautement personnalisée. Dans cette partie, nous aborderons les traitements essentiellement médicamenteux des symptômes, nécessitant un avis médical, parfois spécialisé. Les traitements non médicamenteux ainsi que les traitements pouvant être conseillés à l'officine seront traités dans une partie spécifique.

A. Troubles vésicosphinctériens et sexuels

La prise en charge des troubles vésicosphinctériens (TVP) dans la SEP a deux objectifs : limiter leurs conséquences sur les activités quotidiennes des patients et préserver le système uronéphrologique.

1) Traitement de l'hyperactivité vésicale

Les anticholinergiques peuvent être prescrits pour limiter l'hyperactivité vésicale. En effet, les anticholinergiques s'opposent à l'activité contractile de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques du détrusor et exercent une action sur la neurotransmission afférente du réflexe mictionnel.(123) Il existe trois générations d'anticholinergiques.

- Première génération : oxybutynine (Ditropan®)
- Deuxième génération : toltérodine (Détrusitol®), chlorure de trospium (Trospipharm®, Céris®)
- Troisième génération : solifénacine (Vesicare®), fésotérodine (Toviaz®)

En termes d'efficacité, il n'y a pas de différence notable entre les différentes générations. Ces traitements sont satisfaisants à courts et moyens termes dans la maladie. Cependant, à des stades plus avancés de la maladie, les anticholinergiques sont limités par un fort taux d'échappement thérapeutique, imposant l'arrêt du traitement.(124) Cependant, la tolérance diffère d'une génération à l'autre. Ainsi, le taux d'effets secondaires atropiniques (sécheresse buccale et oculaire, constipation, etc.) est moindre pour les anticholinergiques de deuxième et troisième générations par rapport à la première. De plus, les molécules de deuxième génération passent moins la BHE, leurs effets secondaires cognitifs sont donc moindres. Avant l'instauration de ce type de traitement, il faut dépister et écarter une potentielle infection urinaire. De plus, les anticholinergiques exposent à un risque de rétention urinaire. Cela impose de s'assurer au préalable et durant le traitement de la bonne qualité de la vidange vésicale.

Le prescripteur peut également avoir recours à la desmopressine (Minirin®) sous forme de spray endonasal. C'est un analogue synthétique de l'hormone antidiurétique. La desmopressine va associer une action antidiurétique, modulatrice de la sécrétion nyctémérale des urines et un effet inhibiteur central sur l'activité vésicale.(125) Il existe un risque d'hyponatémie en début de traitement particulièrement chez le sujet âgé, ce qui justifie un contrôle de la natrémie durant la première semaine et à moyen terme.

En seconde ligne, la toxine botulique A intradétrusorienne (Botox®) possède une AMM avec l'indication suivante dans la SEP : traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients atteints de SEP et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.(126)

L'efficacité des injections intradétrusoriennes de Botox® est réelle, avec une durée d'efficacité médiane de 8 mois. De plus, les effets du traitement ne s'épuisent pas à long terme. C'est le traitement non chirurgical le plus efficace de l'hyperactivité neurogène du détrusor des patients en sondage intermittent.(127)(128)

2) Traitement de la rétention urinaire chronique

Au cours de l'évolution de la maladie, une rétention urinaire chronique peut s'installer de façon spontanée, ou induite par les traitements déprimants la contractilité vésicale (anticholinergiques, toxine botulique). Un recours au sondage urinaire peut être nécessaire. Nous privilégierons l'autosondage intermittent (ASI) moins à risque de complications uronéphrologiques et infectieuses que le sondage urinaire à demeure.(129)

3) Traitement de l'infection urinaire au cours de la SEP

La gestion du risque d'infection urinaire dans la SEP est assez semblable à celle dans la population générale. L'ECBU ne sera justifié que devant une symptomatologie évocatrice (fuites urinaires, douleurs pubiennes, fièvre, spasticité, etc.) ou avant l'instauration d'un traitement pharmacologique ou instrumental susceptible de majorer les conséquences d'une infection urinaire. De la même façon, il n'est pas recommandé de mettre en place une antibioprophylaxie. Enfin, le traitement sera similaire aux recommandations dans la population générale, pour une infection urinaire non compliquée. Pour la cystite simple chez la femme, une antibiothérapie probabiliste sera mise en place, le plus souvent avec de la fosfomycine à 3 grammes (Monuril®) en une seule prise et en deuxième intention du pivmécillinam (Selexid®) à 400 mg 2 fois par jour pendant 5 jours. Après 3 jours de traitement, si les symptômes persistent, un antibiogramme sera effectué afin d'adapter le traitement.(130) Pour l'infection urinaire masculine le protocole sera similaire, sauf que l'antibiothérapie probabiliste sera effectuée avec une fluoroquinolone ou une céphalosporine de troisième génération.(131)

4) Traitement des dysfonctions sexuelles

Il faut concevoir le traitement des dysfonctions sexuelles selon différentes modalités intégrant la prise en charge des troubles primaires liés à la pathologie neurologique, secondaires liés à l'atteinte physique et tertiaires liés aux troubles psychosociaux consécutifs à l'impact de la maladie sur la qualité de vie. Dans ce contexte, les traitements pharmacologiques seuls ne suffisent pas. Un accompagnement psychologique par le biais de la sexothérapie a prouvé un certain intérêt.(132) Nous nous intéressons dans cette partie principalement aux traitements

pharmacologiques. Pour les hommes atteints de SEP, la seule classe pharmacologique ayant démontré un intérêt dans la dysfonction érectile est celle des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) comme le sildénafil et le tadalafil par exemple. Une amélioration de l'ensemble des domaines de la sexualité et de la qualité de vie a été observée avec ces molécules.(133) Ces traitements ne sont pas remboursés par l'assurance maladie. Il existe également des injections intracaverneuses de prostaglandines comme Edex® à base d'aprostadil. Dans certaines dysfonctions érectiles d'origine organique ou pathologique définie, comme la SEP, ces traitements sont remboursables par l'assurance maladie.(134) L'inconvénient pour ce type de traitement réside dans la difficulté de manipulation. Il faut que le handicap physique du patient lui laisse malgré tout une certaine dextérité. De plus, il y a un risque de priapisme (érection douloureuse de plus de deux heures). Les autres techniques telles que la pompe à érection ou les implants péniens n'ont pas ou peu été étudiées dans le cadre de la SEP et le retour à ces techniques reste encore marginal.

Pour la femme atteinte de SEP et victime de troubles sexuels, notons l'intérêt également des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5. En effet, une étude de 2004 révèle une amélioration significative, par rapport au placebo, des troubles de l'excitation sexuelle de la femme atteinte de SEP bénéficiant d'un traitement par sildénafil. Cette amélioration implique un bénéfice sur la lubrification, les sensations pendant les rapports et l'index d'excitation sexuelle chez 45% de la population traitée.(135)

B. Prise en charge de la spasticité

La kinésithérapie a toute sa place dans le traitement de la spasticité liée à la SEP. Nous l'aborderons ultérieurement. Concernant les traitements médicamenteux, les médecins peuvent avoir recours à plusieurs classes thérapeutiques différentes, ainsi que des formes galéniques variées, permettant une adaptation selon le profil du patient. En première intention, le baclofène, la tizanidine et la gabapentine seront privilégiés.(136)

1) *Baclofène (Lioresal®)* :

C'est un traitement par voie orale, agoniste des récepteurs GABA B (acide gamma-aminobutyrique B) agissant essentiellement au niveau médullaire. La dose d'initiation est de 15 mg par jour, avec une augmentation progressive des doses de 15 mg tous les 3 à 4 jours, pouvant aller jusqu'à 80 mg. L'objectif étant d'atteindre la dose minimale efficace. En milieu hospitalier, si la dose de 80 mg par jour est insuffisante, des doses allant jusqu'à 120 mg sont possibles, sous surveillance clinique étroite afin de prévenir les risques de faiblesse excessive,

chute, ou dépression du système circulatoire induisant des risques de stase veineuse voire de thrombose. L'objectif thérapeutique souhaité doit être atteint sous 6 à 8 semaines, sans quoi le traitement sera réévalué. (137)

2) *Tizanidine (Sirdalud®)* :

La tizanidine fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) depuis 2014. Elle se présente sous la forme de comprimés de 2 mg ou 4 mg à administrer par voie orale. C'est un agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques centraux. Son statut en fait une molécule peu utilisée par rapport au baclofène, d'autant plus qu'il n'a pas démontré pour le moment une supériorité en termes d'efficacité ou de tolérance. La dose initiale ne doit pas excéder 6 mg trois fois par jour. Elle peut être augmentée par paliers de 2 à 4 mg à intervalles d'une ou deux fois par semaine. En général, la réponse thérapeutique optimale est obtenue avec une dose quotidienne comprise entre 12 mg et 24 mg, fractionnée en 3 ou 4 prises à intervalles réguliers. La dose quotidienne ne doit pas excéder 36 mg. (138)

3) *Gabapentine (Neurontin®)* :

Initialement prescrit dans l'épilepsie ou les douleurs neuropathiques périphériques, la gabapentine est parfois utilisée hors AMM dans le cadre de SEP pour son activité GABAergique à une dose de 1 200 mg à 3 600mg par jour.(136)

4) *Dantrolène (Dantrium®)* :

Le Dantrium® est indiqué dans le traitement des formes chroniques et sévères de spasticité des muscles squelettiques résultant de troubles tels que les accidents vasculaires cérébraux, les lésions de la moelle épinière, la paralysie cérébrale et la sclérose en plaques.(139) Cependant, l'efficacité du dantrolène apparaît très modérée par rapport aux risques induits par ses effets secondaires (hépatotoxicité, sédation, déficit moteur).(136)

5) *Diazépam (Valium®)* :

Le diazépam est une benzodiazépine principalement utilisée pour le traitement des états anxieux ou la prévention du délirium tremens. Néanmoins, il est parfois utilisé comme décontractant musculaire, d'où son intérêt dans le traitement de la spasticité dans la SEP. Cependant, le terrain est peu favorable à l'instauration de ce traitement chez des patients dont la fatigue figure parmi les symptômes les plus fréquents et les plus invalidants.(140)

6) *Toxine botulique A (Botox®, Dysport®, Xeomin®) :*

Contrairement aux traitements de la spasticité abordés précédemment et agissant de façon générale (multifocale), l'injection de la toxine botulique A va agir localement dans l'objectif de traiter une spasticité focale. L'injection est intramusculaire. Le site d'injection est déterminé après repérage par techniques de stimulation nerveuse ou sous guidage électromyographique. Si l'effet est jugé positif, le traitement pourra être renouvelé au bout de trois à quatre mois. Parmi les effets indésirables peuvent apparaître des douleurs ou un hématome au point d'injection, une sensation de faiblesse localisée ou générale, voire une fébricule. Ces effets sont spontanément régressifs en un à deux mois.(136)

7) *Piste alternative dans la prise en charge de la spasticité*

En 2014, le Sativex® est le premier traitement à base d'un dérivé cannabinoïde à obtenir une AMM en France dans l'indication : traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial.(141) Mais depuis, le Sativex n'est toujours pas commercialisé en France, faute d'un accord trouvé entre le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) et le laboratoire concernant le prix de la spécialité.(142) Le Sativex® est administré par voie nasale à posologie progressive.

Néanmoins, l'utilisation de dérivés cannabinoïdes a fait son retour en mars 2021. La France autorise le lancement d'une expérimentation sur le cannabis à usage médical dans cinq indications : les douleurs neuropathiques réfractaires aux traitements accessibles, certaines formes d'épilepsie sévères et résistantes aux médicaments, certains symptômes rebelles en oncologie, certaines situations palliatives et la spasticité douloureuse accompagnant certaines maladies du système nerveux central. Cette expérimentation devra inclure 3000 patients qui seront suivis dans 215 structures volontaires sélectionnées par l'ANSM, l'objectif étant de recueillir des données sur l'efficacité et la sécurité du cannabis thérapeutique.(143)

C. *Prise en charge pharmacologique de la fatigue*

La fatigue est un symptôme très fréquent de la SEP, ayant un retentissement sur les activités de la vie quotidienne. Malheureusement, actuellement, aucune molécule n'a d'AMM dans

l'indication de la fatigue induite par la SEP. Hors AMM cependant, certaines molécules sont utilisées.

- L'amantadine (Mantadix®)

Initialement indiqué dans la maladie de parkinson ou en tant qu'agent antiviral notamment en prophylaxie de la grippe, il semblerait que les propriétés dopaminergiques de l'amantadine lui confèrent un effet bénéfique sur la fatigue. Peu d'études intégrant un nombre important de patients ont été menées. En 2003, Pucci *et al.* évoquait un niveau de preuve insuffisant pour confirmer son efficacité.(144) D'autres études en 2012(145) et 2013(146) révèlent une amélioration significative de la fatigue. Ces résultats sont à interpréter avec prudence compte tenu du faible nombre de patients (10 à 93). Néanmoins, l'amantadine reste actuellement le traitement le plus utilisé. Elle est prescrite à la posologie de 200 mg par jour en deux prises, matin et midi. Les effets indésirables sont peu fréquents, modérés (nausées, vertiges, hallucinations, hyperactivité, anxiété, insomnie, œdèmes des membres inférieurs) et réversibles à l'arrêt du traitement.

- Le modafinil (Modiodal®) :

Le modafinil est indiqué dans la narcolepsie, c'est une molécule adrénergique d'action centrale. Ici aussi, les différentes études sur le bénéfice du modafinil dans la fatigue et la SEP disposent d'un niveau de preuve insuffisant, et les avis sont partagés. Une étude a évalué l'efficacité du modafinil 200 mg et 400 mg versus placebo chez 72 patients en 2002(147). Les résultats mettaient en avant une amélioration significative de la fatigue avec le modafinil 200 mg. En revanche, deux études randomisées en double aveugle versus placebo, réalisée en France (2005)(148) et en Allemagne (2011)(149), n'ont pas montré d'efficacité du modafinil. Les effets indésirables les plus fréquents du modafinil sont les céphalées, les nausées, l'irritabilité, l'anxiété et l'insomnie.

- La L-carnitine (Levocarnil®) :

La L-carnitine est un constituant naturel de l'organisme et joue un rôle fondamental dans l'utilisation des lipides. C'est en effet l'unique transporteur utilisable par les acides gras à longue chaîne pour traverser la membrane mitochondriale interne et se diriger vers la bêta-oxydation. Le Lévocarnil® est indiqué dans les déficits primaires systémiques ou musculaires en carnitine. Dans la SEP, une éventuelle carence pourrait induire un état de fatigue par diminution de la production d'énergie via l'oxydation des acides gras. En 2014, le Dr. Jean-

Christophe Ouallet a présenté les résultats d'un essai thérapeutique français multicentrique de type crossover randomisé en double aveugle, évaluant l'efficacité de la L-carnitine versus placebo. Il n'a pas été montré d'efficacité de la L-carnitine.(150)

D. Prise en charge des troubles cognitifs

Actuellement, aucun traitement pharmacologique n'existe pour la prise à charge des troubles cognitifs dans la SEP. La mémantine (Ebixa®) utilisée dans la maladie d'Alzheimer a pourtant fait l'objet d'études. Deux études randomisées en double aveugle réalisées en 2010(151) et 2016(152) n'ont pas montré de lien direct entre un traitement par mémantine et l'amélioration des performances en mémoire de travail ou en mémoire épisodique chez les patients atteints de SEP.

Ainsi, les approches médicamenteuses n'ayant que peu d'effets, le parcours de soin se tourne vers un ensemble hétérogène de techniques rééducatives que l'on appelle la remédiation cognitive. Initialement, la technique de remédiation cognitive est utilisée pour les patients victimes d'AVC. Ce concept a ensuite été introduit dans la prise en charge des patients traumatisés crâniens. Plus récemment, le champ d'application de la remédiation cognitive s'est étendu aux pathologies dites évolutives comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, et à présent la SEP.(153)

IV. TRAITEMENTS DE DEMAIN

A l'heure actuelle, comme nous avons pu le constater précédemment, il existe très peu de traitement de fond pour les SEP progressives à part l'ocrélizumab. Bien que le siponimod ait été approuvé pour le traitement des formes progressives, il ne dispose pas pour le moment de remboursement par la sécurité sociale. Le traitement de fond des forme progressives de la SEP fait donc partie des axes de recherches explorés actuellement. De plus, l'objectif des chercheurs est également de travailler sur de nouvelles cibles thérapeutiques comme les macrophages ou la microglie, ainsi que l'induction de la remyélinisation. L'enjeu des prochaines années étant de parvenir à stopper totalement l'évolution de la maladie lorsque celle-ci est diagnostiquée. Tant que les causes de survenues de la maladie ne seront pas clairement identifiées, il ne sera en revanche pas possible de la guérir.

A. Piste de la vaccination

Une étude publiée en 2008 a mis en avant l'utilisation d'un vaccin utilisant le peptide TCR (T-Cell receptor peptide) dans l'espoir de traiter la SEP et d'autres maladies auto-immunes. En

effet, le récepteur des cellules T (TCR), situé à la surface des lymphocytes T, est responsable de la reconnaissance du CMH. L'étude révèle l'induction d'une immunorégulation notable des réseaux impliquant les LT, pouvant à l'avenir permettre de contrôler les réponses immunitaires autoréactives.(154)

B. Ibudilast, inhibiteur de Phosphodiesterases

En 2018, les résultats des essais de phase 2 ont été publiés pour l'ibudilast, un inhibiteur de multiples phosphodiesterases. Il semblerait qu'il soit également un facteur inhibiteur de la migration des macrophages ainsi qu'un inhibiteur du TLR4 (Toll-Like Receptor 4), un récepteur membranaire présent à la surface des macrophages et dont l'activation stimule la production de cytokine pro-inflammatoires. L'ibudilast peut également passer la BHE. Pour cet essai, 255 patients atteints de SEP progressive ont été suivis. Parmi eux, 129 ont été traités à l'ibudilast par voie orale à 100 mg par jour, et 126 ont reçu un placebo. Après 96 semaines de traitement, les patients traités par ibudilast présentent un ralentissement de l'atrophie du SNC. Une perte d'environ 2,5 mL supplémentaire de matière dans le SNC a été observé dans le groupe placebo. Cependant, les troubles gastrointestinaux, les céphalées et les dépressions sont plus marquées dans le groupe traité par ibudilast.(155)

C. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase

Plusieurs inhibiteurs de tyrosines kinases sont à l'étude actuellement.

1) Evobrutinib

L'évobrutinib est en cours d'essai de phase 3. C'est un inhibiteur de la Tyrosine kinase de Bruton (BTK) qui réduit sur le plan fonctionnel l'activation des lymphocytes B et des macrophages *in vivo*. L'évobrutinib agirait donc sur deux composantes : le système immunitaire adaptatif et le système immunitaire inné. Il est actuellement développé dans le but de traiter des SEP-RR. Il est administré par voie orale, à des doses allant de 75 mg par jour à 75 mg 2 fois par jour dans l'essai de phase 2 (2019). A l'issue de cet essai sur 24 semaines, il semble que l'évobrutinib réduit de manière significative le nombre total de lésions visibles à l'IRM aux semaines 12, 16, 20 et 24 par rapport au placebo. Une relation dose-effet significative a été observée. Une tendance à une réduction du Taux annuel de poussées (TAP) a été observée avec évobrutinib aux doses de 75mg une fois par jour ou 75 mg deux fois par jour par rapport au placebo. Il y a de plus des indices probants d'une relation dose-effet. L'évobrutinib semblait être bien toléré.(156) Une étude sur 48 semaines (2020) a aussi permis

d'évaluer l'effet de l'évobrutinib sur les cellules du système immunitaire et les immunoglobulines. Il semblerait que la réponse immunitaire humorale des patients SEP ne soit pas altérée sur une période de 48 semaines après traitement par Evobrutinib.(157)

2) *Masitinib*

Le masitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase administré par voie orale. Il possède une action sur les mastocytes, les macrophages et la microglie. Cette molécule semble avoir un intérêt dans les formes progressives de la SEP. Le masitinib est actuellement en phase IIb/III de son développement. La phase IIa n'a, pour le moment, pas démontré d'amélioration significative de la maladie, mais le masitinib paraît bien toléré. Cela va donc permettre d'étendre les essais sur un nombre plus important de participants, permettant une meilleure analyse statistique.(158)

3) *Tolébrutinib*

Le tolébrutinib est également un inhibiteur de la BTK. Il est actuellement en phase III de ses essais cliniques. Cette molécule possède un taux de passage important au travers de la BHE.(159)

D. Pistes de la remyélinisation

1) *Biotine (Qizenday®)*

La biotine (Vitamine B8) possède une double action dans la SEP :

- Elle active les acétyl-CoA (Coenzyme A) carboxylases qui synthétisent le malonyl-CoA à la base de la biosynthèse des acides gras et des lipides nécessaires à la synthèse myélinique par les oligodendrocytes ;
- Elle active le cycle de Krebs dans les axones démyélinisés augmentant la synthèse d'ATP et la production d'énergie.(160)

Ce traitement a bénéficié d'une ATU de cohorte en 2016 pour le traitement des formes progressive de SEP. Malheureusement, pour des résultats jugés insuffisants en phase III, le laboratoire a cessé sa commercialisation en 2020.(161)

2) *Opicinumab*

L'opicinumab est un anticorps monoclonal anti-LINGO-1 (Leucine rich repeat and Immunoglobulin-like domain-containing protein 1). LINGO-1 est une protéine synthétisée dans le SNC. Sa synthèse a lieu principalement durant la phase fœtale et durant l'enfance, puis

diminue progressivement en avançant vers l'âge adulte. Or, chez l'animal dans le cadre de l'EAE, des taux anormaux de LINGO-1 ont été observés, d'où l'intérêt de développer cet anticorps. La protéine LINGO-1 serait un régulateur négatif de la remyélinisation et de la régénération axonale. Les essais de phase II sont pour le moment décevants concernant l'efficacité de ce traitement. Les chercheurs espèrent que les essais de phase III, sur une population plus large puissent apporter de plus amples informations sur l'intérêt de ce traitement dans la SEP.(162)

3) Clémastine

La clémastine est un anti-histaminique utilisé notamment aux Etats-Unis. Un nouveau système d'étude, composé de microtubules autour desquels les oligodendrocytes peuvent s'enrouler et synthétiser de la myéline, a permis de tester quelques 500 molécules en laboratoire. Les chercheurs ont noté que la clémastine semblait favoriser la différenciation des oligodendrocytes et l'enroulement autour de ces microtubules. L'étude ReBUILD, dont les résultats ont été publiés en 2017, est une étude randomisée en double aveugle, clémastine versus placebo. Les patients participant à l'essai étaient tous atteints de SEP-RR et présentaient une NOI. Ce sont les effets de la clémastine sur la NOI qui ont été mesurés. En moyenne, le temps de latence des potentiels évoqués visuels (PEV) était amélioré de 1,7 millisecondes.(163) La mesure des PEV repose sur l'enregistrement des modifications de l'activité cérébrale liées à une stimulation visuelle.

D'autres molécules déjà utilisées dans diverses pathologies sont actuellement étudiées dans le cadre de la SEP. Parmi celles-ci, nous pouvons citer la fluoxétine, la dompéridone, le lithium ou la simvastatine.(164)

PARTIE III : ACCOMPAGNER LE PATIENT DANS SON PARCOURS DE SOIN

Dans cette partie, nous aborderons le rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patients atteints de SEP. Sur la base des connaissances approfondies ci-dessus, nous essaierons d'appréhender plus aisément cette pathologie au comptoir. Nous traiterons des produits pouvant être conseillés sans ordonnance, mais également les conseils hygiéno-diététiques à prodiguer. Enfin, l'objectif sera également de savoir orienter le patient, selon ses besoins, vers les professionnels ou les structures extérieures appropriés.

I. PRENDRE EN CHARGE LE PATIENT AU COMPTOIR

A. Rôle de prévention à l'officine

1) *Anticiper les risques infectieux*

La prévention des risques infectieux chez les patients atteints de SEP est primordiale, compte tenu du caractère auto-immun de la maladie, mais également des traitements souvent immunosuppresseurs.

a. La vaccination

En France, l'association vaccination / SEP souffre de nombreuses polémiques et préjugés qui persistent encore aujourd'hui. Nous pouvons citer par exemple les craintes de développer une SEP suite au vaccin contre l'hépatite B évoquées dans les années 90, et plus récemment les mêmes interrogations concernant le vaccin contre le papillomavirus. Depuis, de nombreux travaux ont démontré qu'il n'existait pas de lien de causalité entre ces vaccins et la survenue d'une SEP.(165) (166) Il est donc primordial de véhiculer un message rassurant à l'officine.

La principale difficulté de la vaccination dans le cadre de la SEP réside plutôt dans le caractère immunodéprimé des patients sous traitements et de la qualité de la réponse de l'organisme aux différents vaccins. Afin d'aider les professionnels de santé, un comité de neurologues, chercheurs et infectiologues français a travaillé pour la Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP) pour formuler des recommandations par consensus formalisé selon les recommandations de la HAS et justifiées selon l'abondance de la littérature scientifique. Les « Recommandations de la Société francophone de la sclérose en plaques » Vaccinations et

Sclérose En Plaques » : aspects pratiques » ont été publiées en 2019.(167) La liste de ces recommandations est exhaustive, et elle relève le plus souvent de la compétence et du jugement du neurologue. Notons simplement quelques critères pratiques à l'officine :

- Les vaccins de manière générale ne sont pas associés à un risque accru de survenue d'une sclérose en plaques ou d'un premier épisode démyélinisant du système nerveux central, y compris les vaccins contre l'hépatite B et le papillomavirus humain.
- Les vaccins de manière générale ne sont pas associés à un risque accru de survenue d'une poussée chez un patient ayant une SEP.
- Les données disponibles concernant l'efficacité des vaccins inactivés, chez les patients atteints de sclérose en plaques et sans traitement immunoactif, suggèrent qu'elle est similaire à la population générale, notamment pour les vaccins contre la grippe. Aucune étude n'est disponible pour les vaccins vivants atténués.
- Concernant l'efficacité des vaccins chez les patients SEP sous traitements immunoactifs, les résultats semblent variables selon le traitement administré et selon le vaccin. Pour la vaccination anti-grippale par exemple, l'acétate de glatiramère, le tériflunomid, le mitoxantrone et le natalizumab semblent diminuer la réponse vaccinale par rapport aux patients SEP ne recevant pas de traitements. Pour les patients traités par fingolimod, la réponse vaccinale en général semble diminuée. Pour de nombreux traitements, les données sont insuffisantes en fonction du vaccin étudié. Dans ce cas particulier, la SFSEP recommande de suivre les recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés.(168)
- Lorsqu'une SEP est diagnostiquée chez un nouveau patient, il est recommandé de faire vérifier son statut vaccinal et de le mettre à jour si besoin le plus tôt possible avant l'instauration d'un traitement immunoactif.
- Les vaccins inactivés seront à privilégier par rapport aux vaccins vivants pour les patients atteints de SEP.
- Pour les patients SEP sous immunosuppresseurs, il est préférable de différer les perfusions de 2 à 4 semaines après la vaccination antigrippale.
- Les vaccins vivants atténués (varicelle, ROR, vaccin anti-amaril) sont contre-indiqués chez les patients immunodéprimés et sous immunosuppresseurs.

- Il est recommandé d'appliquer à l'entourage immédiat d'une personne immunodéprimé le calendrier vaccinal, la vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin inactivé et la vaccination contre la varicelle en cas de sérologie négative.

Quelques points supplémentaires afin de clarifier ces informations et nous aider dans la pratique :

- Dans ce consensus, les auteurs parlent d'immunosuppresseurs intégrant sous ce terme le natalizumab, le fingolimod, le tériflunomide, le dimethylfumarate, l'ocrelizumab, la mitoxantrone, l'alemtuzumab, la cladribine et hors AMM, le cyclophosphamide, le rituximab, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, le méthotrexate.
- En France, les vaccins vivants atténués concernent les vaccins contre la dengue, la fièvre jaune, la rougeole, les oreillons, la rubéole, le rotavirus, le vaccin oral contre la poliomyélite, la varicelle, le zona et le BCG.(169)

b. Les infections urinaires et les TVP

De la même façon que pour la vaccination, la SFSEP a établi des recommandations selon un consensus pour la prise en charge des infections urinaires chez les patients atteints de SEP.(170)

Il faut rassurer les patients au comptoir, les infections urinaires, fébriles ou non, ne semblent pas augmenter le nombre de poussées ou leur durée. La majorité des traitements ne semblent pas augmenter le risque d'infection urinaire. Notons tout de même un risque majoré pour les patients traités par mitoxantrone, alemtuzumab, cyclophosphamide (hors AMM) et rituximab (hors AMM).

Pour la prise en charge des infections urinaires, nous l'avons évoqué précédemment, les recommandations appliquées à la population générale est valable pour les patients SEP. Rappelons que pour les patients souffrant de TVP avec un sondage (intermittent ou à demeure), le risque d'infections urinaires est également majoré. Toutefois, il est recommandé de ne pas dépister ni traiter systématiquement une bactériurie asymptomatique sauf exceptions valables également pour la population générale (grossesse, geste urologique invasif).

2) Prévention du phénomène de Uhthoff

Le phénomène de Uhthoff correspond à la survenue transitoire de symptômes liés à la SEP lorsque la température du corps augmente. Ce phénomène est différent d'une poussée : il disparaît avec la baisse de la température sans laisser de séquelles. Les manifestations cliniques du phénomène de Uhthoff varient d'un patient à un autre en fonction des atteintes dues aux précédentes poussées. Cela dépend donc des lésions provoquées par la SEP et de leur localisation. Même s'il peut s'agir de nouveaux troubles, le plus souvent ce sont des troubles déjà apparus à l'occasion d'une poussée par exemple. Dans le cadre de ce phénomène, l'élévation de la température corporelle engendre une augmentation de l'altération de la conduction nerveuse au niveau des zones démyélinisées, l'influx nerveux y est alors ralenti, d'où l'apparition transitoire de symptômes. (171)

Il est intéressant de pouvoir délivrer aux patients les clés pour mieux appréhender l'apparition de ce phénomène. Naturellement la température corporelle sera augmentée si la température de l'environnement du patient augmente. C'est le cas dans les pays chauds, mais également lorsque le patient prend un bain ou une douche chaude, ou même durant des séances de sauna ou de hammam. Outre l'environnement du patient, la température corporelle peut s'élever en cas de fièvre, ainsi que durant la pratique d'une activité prolongée ou intense. Enfin, il semblerait que les patients fatigués et/ou stressés soient plus sensibles à l'apparition du phénomène de Uhthoff lorsqu'ils sont également exposés à une élévation de leur température corporelle. Réciproquement, en cas d'apparition de symptômes liés à une augmentation de la température corporelle, plusieurs conseils peuvent être donnés afin de faire baisser la température :

- Se mettre dans une pièce climatisée en cas de fortes chaleurs extérieures.
- Prendre un bain ou une douche froide ou tiède.
- Boire de l'eau ou une boisson fraîche.
- Appliquer sur le corps, enveloppés dans un tissu, des glaçons ou des packs de glace sortis du congélateur.

Par ailleurs, en période de fortes chaleurs, il est conseillé de porter des vêtements légers et de pratiquer des activités physiques aux périodes les plus fraîches de la journée (tôt le matin ou tard le soir).

Nous estimons qu'entre 60% et 80% des patients atteints de SEP connaîtront au cours de leur vie une exacerbation de leurs symptômes à cause d'une élévation de leur température corporelle.(172)

3) *Certains cas particuliers liés à la SEP*

a. Désir de grossesse et SEP

Avant les années 2000, nous considérons que la grossesse et surtout le post-partum pouvaient aggraver l'évolution de la SEP. Ce sujet de controverse tend à s'atténuer ces dernières années. Ce changement de conviction a été initié à la fin des années 1990 par la parution de l'étude PRIMs (Pregnancy in Multiple Sclerosis) du professeur Confavreux. Cette étude a montré que le risque moyen de poussées durant l'année-grossesse (comprenant les 9 mois de grossesse et les 3 mois suivants) est le même que celui des années précédentes et suivantes.(173) L'étude PRIMs est une étude prospective sur 250 femmes atteintes d'une SEP et débutant une grossesse, en observant sans intervenir. Depuis, les données de cette étude ont pu être exploitées afin d'approfondir les connaissances. Ainsi en 2006, le service de neurologie de l'Hôpital Pierre Wertheimer à Lyon, dans lequel exercent les professeurs Confavreux et Vukusic, a apporté quelques précisions. La fréquence des poussées était en diminution au cours de la grossesse, en particulier durant le dernier trimestre. Cependant, il a été observé une augmentation significative des poussées dans le premier trimestre suivant l'accouchement. En revanche, aucune évolution du handicap neurologique n'a été relevé. Les poussées observées durant le premier trimestre du post-partum concernaient un tiers des femmes. Les facteurs significativement associés à ses poussées étaient le nombre de poussées dans l'année avant et durant la grossesse. En revanche, il n'y avait aucune relation significative avec l'allaitement et l'analgésie péridurale(174). Le pharmacien peut donc rassurer ses patientes sur la possibilité d'avoir un bébé quand on est atteint d'une SEP.

De plus, la sclérose en plaque n'est pas une maladie qui diminue la fertilité. Le risque qu'un couple soit infertile est le même que dans la population générale. En outre, concernant strictement la conception, les traitements de fond n'ont pas un impact significatif sur la fertilité. Si le nombre moyen d'enfants chez les patients atteints de SEP est plus faible que dans la population générale, ceci est plutôt dû à un choix, ainsi qu'aux troubles sexuels causés par la maladie (diminution de la libido). Comme mentionné dans la première partie, il faut également rassurer les patients quant au risque de transmission de la maladie à leur enfant. Certes, le risque que celui-ci développe une SEP (entre 2 et 3%) est supérieur au risque dans

la population générale (0,1 à 0,3%) mais il reste à des taux très éloignés des autres maladies génétiquement transmissibles (mucoviscidose 25%, drépanocytose 25 à 50%, données Inserm et Orphanet). (175)

Concernant la poursuite des traitements de la SEP durant la grossesse, il n'existe pas de réponse toute faite. La question doit être étudiée au cas par cas. Les essais cliniques sont interdits aux femmes enceintes ou aux femmes ayant un désir de grossesse. Les connaissances quant à la fœtotoxicité s'acquièrent donc avec le temps, lorsque des grossesses ont lieu de façon imprévue chez des patientes suivant leurs traitements. Ainsi, sur des traitements plus anciens tels que les Interférons et l'Acétate de Glatiramère (Copaxone®), commercialisés depuis plus de 20 ans, de nombreuses grossesses imprévues ont pu être observées. Nous disposons de suffisamment d'informations, et les données sont rassurantes : pas d'augmentation de malformations, pas d'augmentation du nombre de fausses couches. Dans le cas d'une SEP cliniquement active avant la grossesse, ces traitements peuvent donc être poursuivis durant la grossesse. Pour les autres traitements, nous manquons d'informations. Il semblerait que le Fingolimod (Gilenya®) et le Teriflunomide (Aubagio®) augmentent le risque de malformations. Pour le Natalizumab (Tysabri®), Diméthylfumarat (Tecfidera®) et l'Alemtuzumab (Lemtrada®), les connaissances actuelles sont trop limitées.(176) Il faut mesurer le risque pour le fœtus mais également l'impact de l'arrêt du traitement sur la maladie. Ce choix revient donc au neurologue. Le principe de précaution est généralement de mise. Auparavant, la règle était d'attendre l'élimination complète du médicament dans l'organisme durant 2 à 3 mois, et à partir de là, nous pouvions lever la contraception. Malheureusement le début de la grossesse peut prendre du temps à arriver, et une période trop longue sans traitement de fond peut aboutir à une augmentation du handicap, et des grossesses compliquées. Aujourd'hui, en fonction du traitement il existe quatre attitudes différentes (le choix définitif appartenant à l'équipe soignante)(177) :

- Interférons et Acétate de Glatiramère : pas de majoration du risque, possible poursuite du traitement durant la grossesse si besoin.
- Teriflunomide, Mitoxantrone et Mycophénolate : arrêt du traitement, attendre qu'il soit éliminé avant de débiter la conception.
- Diméthylfumarate : demi-vie courte (élimination au cours de la journée), nous pouvons donc nous permettre d'arrêter le traitement uniquement lorsque la patiente

sait qu'elle est enceinte. Ceci afin d'éviter le risque d'une longue attente d'initiation de la grossesse sans traitement.

- Fingolimod et Natalizumab : particuliers, car prescrits pour des formes très actives de la maladie, observation d'effets rebonds à l'arrêt du traitement 8 à 16 semaines après l'arrêt. L'activité tératogène du Natalizumab n'a pas été observée. Certains médecins l'ont maintenu durant les grossesses. En revanche, des cas d'anémie et de pancytopenie ont été rapportés. Un relai par Rituximab ou Ocrelizumab jusqu'au début de la grossesse est alors préférable.

Ces lignes directrices ne sont pas des recommandations officielles, pour rappel, aucun essai clinique n'est réalisé sur les femmes enceintes. Le neurologue et les professionnels qui l'entourent prendront la décision avec une évaluation du bénéfice risque propre à chaque patiente. Les conduites tenues varient encore beaucoup d'un professionnel à un autre et d'un pays à un autre (en Allemagne, certains neurologues conservent le Natalizumab durant la grossesse malgré le risque d'anémie ou de pancytopenie car ces troubles se rééquilibrent après la naissance).(173)

Concernant les traitements en cas de poussées durant la grossesse, une fois de plus le principe de précaution s'applique. Il faut limiter au maximum la prise de médicaments, notamment de corticoïdes. Cependant, dans l'éventualité d'une poussée trop gênante, il faudra traiter. La prise ponctuelle de corticoïdes peut donc avoir lieu. C'est la prise de corticoïdes sur une période trop longue qui risquerait d'induire des retards de croissance sur le fœtus, et qui sera à éviter. Comme évoqué précédemment, la période de grossesse, et principalement le dernier trimestre, aurait un effet protecteur sur les poussées.

Pour ce qui sera du suivi de la grossesse, une fois diagnostiquée, aucun changement n'est à relever, par rapport à la population générale. Les troubles vésico-sphinctériens déjà présents chez les patientes atteintes d'une SEP sont également observés chez toutes les femmes enceintes à partir du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre (le bébé appuie sur la vessie). Le trouble sera traité de la même façon. Toutefois, si l'accouchement a lieu par voie basse, la rééducation périnéale sera d'une importance capitale pour les patientes atteintes d'une SEP, afin de limiter les troubles vésico-sphinctériens apparaissant plus ou moins avec le temps. Cette rééducation est nécessaire, même si aucun trouble n'est apparu durant la grossesse. Il sera également judicieux de faire une consultation peu avant le 3^{ème} trimestre avec le neurologue. Cette

consultation aura pour but de préparer la rencontre avec l'anesthésiste au 7ème mois. Le neurologue pourra faire un courrier de non contre-indication à la péridurale ou à la rachianesthésie, sans quoi certains anesthésistes peuvent refuser de les réaliser, par précaution.(173)

Finalement, les patientes atteintes d'une SEP et ayant des projets de grossesse sont plutôt dans un contexte où le handicap lié à la maladie est encore faible ou peu avancé. Nous pouvons alors informer les couples à la pharmacie en véhiculant un discours rassurant contre les préjugés : risques quant à l'aggravation de la maladie, risques de transmission à l'enfant, problèmes de fertilités ou grossesse moins bien tolérée. Beaucoup de préjugés sont encore présents. Il faudra cependant faire preuve d'anticipation, dans la mesure du possible, vis-à-vis des traitements. Cela évitera des changements de traitements précipités. L'arsenal thérapeutique de la SEP commençant à être étoffé, avec l'anticipation, du dialogue et de l'organisation, le neurologue aura le choix entre différentes molécules, afin d'accompagner la conception de la manière la plus sûre.

b. Epidémie de Covid-19 et SEP

Depuis le début de l'épidémie de Covid-19, plusieurs études se sont penchées sur les facteurs de risques de développer des formes sévères de Covid-19. En France notamment, il y a eu la French RMD-COVID-19 Cohort(178), RMD étant l'acronyme de *Rhumatic and Musculoskeletal Diseases*, réunissant ainsi les patients atteints de maladies inflammatoires rhumatismales et musculosquelettiques dont la SEP. Cette étude menée en 2020 est une étude observationnelle multicentrique. Elle inclue 694 patients de tous âges ayant un diagnostic confirmé de RMD et une forte suspicion de Covid-19 ou un diagnostic confirmé. Les patients éligibles à l'inclusion ont été informés et ont donné leur consentement pour l'utilisation de leurs données médicales. L'étude confirme que les patients atteints de RMD ne sont pas plus à risques de développer des formes sévères de Covid-19 que la population générale. En revanche, les patients atteints de RMD traités par corticostéroïdes à des doses supérieures à 10 mg par jour (équivalent prednisone) présentent un taux d'hospitalisation plus important. Ce n'est pas le cas pour les patients traités par méthotrexate, anti-TNF α ou anti-IL6. L'étude rapporte que les patients atteints de RMD semblent plus à risques de développer une forme sévère de COVID-19 lorsqu'ils ont des comorbidités déjà identifiées comme facteurs de risques de formes sévères de COVID-19 dans la population générale tels que l'âge avancé, le sexe masculin, l'obésité et l'hypertension. En tenant compte de ces comorbidités présente également dans

la population générale, la fréquence de décès chez les patients atteints de Covid-19 n'est pas significativement plus élevée que dans la population générale. D'un point de vue clinique, l'étude suggère donc que les patients traités par corticostéroïdes soient considérés particulièrement fragiles et à haut risque de développer une forme sévère de Covid-19. Ce qui n'est pas le cas pour les patients traités par méthotrexate, anti-TNF α ou anti-IL6. Les auteurs attirent également l'attention sur les patients traités par anti-CD20 (ocrelizumab et rituximab), pour lesquels des études plus approfondies sont nécessaires.

Ainsi, une autre étude française, nommée COVISEP(179), a associé ses résultats à ceux d'une étude de cohorte italienne(180) afin de mettre en évidence un éventuel risque supérieur de développer une forme sévère de Covid-19 chez les patients atteints de SEP et traités par un anti-CD20.(181) COVISEP intégrait 1034 patients atteints de SEP, et 1735 pour l'étude italienne. Ces études confirment un surrisque de forme sévère de COVID-19 pour les patients traités par anti-CD20.

Suite à la publication de ces études, la Société Francophone de Sclérose en plaque (SFSEP) a mené une action en février 2021 pour ajouter à la liste des vaccinations à très haute priorité contre la Covid-19 les « Patients atteints de sclérose en plaques ou rhumatismes inflammatoires chroniques et sous anti-CD20 ». Cela a été effectif dès le 11 février 2021.

B. Dispensation du traitement de fond de la SEP à l'officine

Dans cette partie, nous nous concentrons uniquement sur les traitements de fonds de la SEP disponibles à l'officine. Certains points ont été abordés dans la présentation de ces traitements. L'objectif ici est de réunir les informations pouvant être utiles à l'équipe officinale lors de la délivrance de ces traitements, afin d'optimiser l'observance pour les patients atteints de SEP. Cela passe notamment par la compréhension de ces traitements, leurs objectifs thérapeutiques, mais aussi par la limitation des effets indésirables les plus fréquents pouvant impacter l'adhésion au traitement.

1) *Les traitements par voie injectable*

Les différentes spécialités injectables retrouvées en officine de ville sont :

- Les IFN- β -1a (Avonex[®], Rébif[®]), les IFN- β -1b (Bétaféron[®], Extavia[®]) et le peginterféron- β -1a (Plegridy[®])
- L'acétate de glatiramère (Copaxone[®])

- Le premier anticorps anti-CD20 disponible en ville, l'ofatumumab (Kesimpta®)

Tous ces traitements sont des médicaments d'exception.

Pour une première délivrance, il semble utile de rappeler les conditions de conservations :

- Copaxone® et Plegridy® : conservation au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Ne pas congeler. Ces spécialités peuvent être gardées 30 jours à température ambiante n'excédant pas 25°C.(182,183)
- Avonex® : conservation au réfrigérateur (2°C - 8°C). Ne pas congeler. Conservation à température ambiante n'excédant pas 30°C pour une durée d'une semaine maximum.(184)
- Bétaféron® et Extavia® : ces traitements sont à reconstitués avant utilisation. Avant utilisation, ils peuvent donc être conservés à température ambiante. Une fois reconstitués, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, ces produits s'avèrent stables durant une période de 3 heures maximum au réfrigérateur (2°C-8°C) après reconstitution.(185,186)
- Rébif® : conservation au réfrigérateur (2°C-8°C). Existe également en cartouche multidose. De ce fait, afin de faciliter le traitement en ambulatoire, le Rébif peut se conserver à température ambiante (jusqu'à 25°C), conservation pour une durée maximale de 14 jours et être remis au réfrigérateur par la suite.(187)
- Kesimpta® : conservation au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour ces traitements injectables disponibles en officine, les principaux effets indésirables sont souvent liés à une réaction au niveau du site d'injection. Nous pouvons observer un érythème, une inflammation, une ecchymose, une lipodystrophie, voire une nécrose au point d'injection. Un syndrome pseudo-grippal peut se manifester, en particulier au début du traitement, occasionnant des maux de tête, de la fièvre, des frissons ou des douleurs.

Afin de limiter ces effets, il est primordial de rappeler aux patients de varier les sites d'injections (cuisse, abdomen, bras). Il est également conseillé de sortir le traitement du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection. Ces EI peuvent être atténués par la prise d'antalgiques antipyrétiques (paracétamol). L'injection le soir avant le coucher permet également de limiter ces désagréments. Les formes de présentations avec un stylo auto-

injecteur atténue les réactions au point d'injection. Les stylos sont disponibles pour les spécialités Avonex®, Rebif®, Plegridy® et Kesimpta®. Après injection, la réalisation de massages, l'application de froid et la limitation d'une exposition excessive au soleil permettent de prévenir ces complications.(188) Le stylo prérempli Kesimpta® possède une fenêtre d'affichage à travers laquelle le patient pourra inspecter la solution avant injection. Le stylo prérempli ne doit pas être utilisé si le liquide présente des particules visibles ou un aspect trouble.(113)

Compte tenu des conditions particulières de conservation, l'officine pourrait fournir un sac isotherme ainsi qu'un pain de glace, tous deux réutilisables, lors de la première délivrance, afin de maintenir la chaîne du froid durant le transport de l'officine au domicile du patient. Une boîte à aiguille, telles que les boîtes distribuées par l'organisation DASTRI pourra également être distribuée.

2) *Les traitements par voie orale*

Les formes orales disponibles en officine à ce jour sont les spécialités Aubagio®, Tecfidera® et Gilenya®. Ce sont tous des médicaments d'exception, nécessitant une surveillance particulière et dont la prescription est réservée aux spécialistes en neurologie. Le Gilenya® est à prescription initiale hospitalière annuelle.

- Aubagio® : la posologie est de 1 comprimé de 14 mg par jour pendant ou en dehors des repas, cela n'a pas d'influence. Comme vu précédemment, un des EI fréquent avec ce traitement est l'affinement des cheveux allant jusqu'à l'alopecie. Toutefois, nous pouvons rassurer les patients, cela survient au cours des 6 premiers mois de traitement, et dans la majorité des cas, cette affection est transitoire, avec une résolution spontanée. Il faut avertir le patient quant au risque de survenue d'effets digestifs, notamment nausées et diarrhées. De même, ces effets sont transitoires et surviennent principalement sur les 6 premiers mois de traitement. En raison du risque d'HTA (Hypertension Artérielle), de perturbation du bilan hépatique et du risque infectieux, il faut sensibiliser le patient sur l'importance de la surveillance biologique et clinique à effectuer tout au long du traitement (pression artérielle et bilan hépatique tous les 15 jours pendant 6 mois puis tous les 2 mois ; NFS et plaquettes tous les mois les 6 premiers mois). En cas d'oubli, il est recommandé de prendre le comprimé oublié dès l'omission constatée. Si l'oubli est constaté moins de 4h avant la prochaine prise, il ne faut pas prendre le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement.

Enfin, Aubagio est contre indiqué durant la grossesse, nous aborderons ce point un peu plus loin (cf. Désir de grossesse et SEP).(188–190)

- Tecfidera® : contrairement à Aubagio®, la posologie Tecfidera® est de deux prises de 240 mg par jour (après instauration progressive), et il est recommandé de prendre les gélules au cours du repas afin de limiter les EI. En cas d'oubli d'une gélule, le même schéma que pour Aubagio sera appliqué. De possibles bouffées congestives et troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées) peuvent apparaître lors du premier mois de traitement. Un bilan initial de la fonction rénale, hépatique et de la NFS doit être effectué, renouvelé à trois et six mois, puis régulièrement, tous les six à douze mois. Au vue des possibles troubles de la fonction rénale sous Tecfidera®, l'automédication chez ses patients nécessitera une vigilance accrue, et les AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) seront à éviter.(101,188,191)
- Gilenya® : la posologie est de 1 gélule de 0,5 mg 1 fois par jour. La prise pendant ou en dehors des repas n'a pas d'influence. Compte tenu du risque cardiovasculaire (bradycardie, allongement du QT) la première prise de Gilenya® doit être effectuée sous surveillance rapprochée dans un établissement hospitalier, impliquant un ECG continu et une mesure de la TA (Tension Artérielle) toutes les heures jusqu'à 6 heures après l'administration afin d'évaluer les signes de bradycardie. Cette surveillance hospitalière doit être à réitérer en cas d'inobservance ou d'interruption du traitement. La vigilance du pharmacien concernant la régularité de la prise du traitement est alors primordiale. En cas d'oubli ne pas doubler la dose. Des mesures de surveillances identiques à celles de la première administration seront requises en cas d'interruption :
 - D'un jour ou plus au cours des deux premières semaines de traitement ;
 - De plus de sept jours au cours des troisième et quatrième semaines de traitement ;
 - De plus de deux semaines après un mois de traitement.(188,192,193)

Compte tenu du risque de perturbation de la NFS pour l'ensemble de ces traitements, et donc du risque infectieux, nous pourrions conseiller aux patients de prendre régulièrement sa température et d'alerter son médecin en cas de fièvre supérieur à 38°C, de sueurs ou de frissons. Afin d'assurer une bonne observance, l'équipe officinale pourra conseiller la mise en

place d'une alarme sur le téléphone portable du patient aux heures de prises habituelles. Un pilulier peut également être utile, surtout si le patient est polymédiqué. Rappelons qu'une atteinte cognitive est parfois possible chez les personnes atteintes de SEP. Donc toutes méthodes pouvant faciliter l'organisation au domicile et l'observance du traitement n'est pas négligeable.

C. Conseils associés à l'officine

1) Nutrition

L'étiologie de la SEP, et notamment les facteurs environnementaux évoqués en première partie, tels que le manque de vitamine D, l'obésité ou les carences vitaminiques provoquées par la sleeve gastrectomie, nous rappelle l'importance de la nutrition dans la survenue de la maladie et dans son développement.

En 2017, une équipe du CHU Dupuytren à Limoges a entrepris une revue générale sur la littérature concernant la nutrition et la SEP.(194) Il s'avère que les données sont insuffisantes pour préciser la prévalence ou l'incidence des altérations du statut nutritionnel des patients atteints de SEP. De plus, les données de la littérature sont insuffisantes, et les études souvent peu précises et discordantes pour établir des recommandations quant à la prise en charge diététique spécifique lors de la sclérose en plaque. Cependant, compte tenu des troubles de la déglutition pouvant survenir à des stades avancés de la maladie ainsi que le manque d'activité liée aux troubles moteurs et à la fatigue, il paraît évident que le statut nutritionnel de ces patients se trouve affecté. Nous allons donc tenter de mettre en avant les données les plus fréquemment citées dans la littérature ayant un impact sur l'évolution de la maladie et pouvant servir de base au conseil officinal, sous réserve d'études plus précises.

a. Les facteurs potentiellement aggravants

- La consommation des acides gras saturés :

Dès 1950, la consommation d'AG (Acides Gras) saturés d'origine animale, présents dans le lait entier, le beurre, le fromage, la charcuterie et les viandes, était évoquée comme un facteur participant à l'évolution délétère de la maladie. (194)

- La consommation des acides gras trans :

De même, les AGT (Acides Gras Trans) retrouvés dans les margarines et autres graisses hydrogénées d'origine végétale, les viandes, les produits alimentaires provenant des

ruminants et les aliments frits, seraient délétères dans l'évolution de la maladie. Ce sont des AG insaturés avec au moins une double liaison en position trans. L'apport alimentaire d'AGT favoriserait une inflammation au niveau intestinale, avec une régulation positive sur les cytokines pro-inflammatoires.(194)

- La consommation de sel :

En 2015, *Farez et al.* ont réalisé une étude observationnelle sur deux ans, sur une cohorte de 70 patients atteints de SEP RR. La consommation de sel était estimée à partir de la mesure d'excrétion urinaire de sodium, un bon reflet de l'apport alimentaire. Les auteurs ont conclu que les patients consommant de 2 g à 4,8 g et plus de 4,8 g de sel par jour présentaient respectivement 2,68 et 3,56 fois plus de nouvelles lésions à l'IRM que les patients consommant peu de sel (moins de 2 g par jour).(195) Selon des études d'EAE sur modèle murin, une forte consommation de sel stimulerait l'activation des lymphocytes Th17 et l'augmentation de la concentration en IL-23.

- La consommation de viande rouge

De nombreuses hypothèses différentes incriminent les viandes rouges comme facteur aggravant des lésions de la SEP. Cependant, devant l'insuffisance de ces hypothèses et l'absence totale de preuves cliniques, le pharmacien peut se montrer rassurant à l'officine, un régime d'éviction de viandes rouges n'est pas indiqué dans la SEP. La consommation doit rester tout de même résonnée, en appliquant les mêmes recommandations que dans la population générale, soit 500 g par semaine.(196)

- La consommation de lait

Certaines études tentent de mettre en évidence une relation causale entre consommation de lait et exacerbation des symptômes de la SEP. Ce postulat part d'un constat de similitude de structure et de comportement en modèle expérimental entre les protéines entrant dans la composition de la membrane des globules gras du lait (butérophiline) et certains antigènes participant à la pathogenèse des lésions de SEP. Le niveau de preuve reste cependant insuffisant. Toutefois, les auteurs émettent l'hypothèse que l'éviction du lait entier au profit du lait écrémé pourrait avoir un effet favorable sur l'évolution de la SEP.(197)

b. Les facteurs potentiellement améliorants

- La consommation d'acides gras poly-insaturés

Les acides gras poly-insaturés (AGPI) comprennent l'acide linoléique (AGPI n-6 ou oméga 6) et l'acide alpha-linolénique (AGPI n-3 ou oméga 3). On les retrouve le plus facilement dans les huiles de colza, de noix, de soja ou de tournesol par exemple. Dans certaines études *in vitro* ou sur modèle murin, les AGPI auraient une action sur la médiation de l'inflammation par diminution de l'activation des cellules immunitaires impliquées dans la pathogenèse des lésions de SEP. Il semblerait qu'ils induisent une inhibition de l'expression de la métalloprotéinase matricielle 9 (MMP9), un médiateur de l'inflammation neurologique et de l'activation des cellules microgliales, suggérant de possibles applications cliniques chez les patients SEP.(198) Les données sont insuffisantes à ce jour pour apporter une réponse ou des recommandations claires concernant la consommation des AGPI et leurs effets lors de la SEP. Néanmoins, les bienfaits des apports en AGPI pour la population générale ainsi que leurs recommandations dans le cadre d'une alimentation saine et équilibrée en font des compléments intéressants pour n'importe quel patient, y compris un patient SEP qui, comme évoqué un peu plus haut, risque de voir son statut nutritionnel appauvri au cours de l'évolution de sa maladie.

- La consommation de vitamine D

Les études de relation en vitamine D et SEP sont beaucoup plus fournies. L'ensemble de ces données épidémiologiques suggère que l'insuffisance en vitamine D est un facteur de risque d'exacerbation de la maladie. Toutefois, les preuves sont insuffisantes pour établir un profil de supplémentation précis en vitamine D. Cependant, il est recommandé de maintenir un taux sérique de vitamine D dans les normes comme pour la population générale (soit plus de 30 ng/mL).

- La restriction calorique

Un apport calorique élevé et riche en glucides pourrait avoir un effet délétère dans la SEP par modulation positive de l'inflammation post prandiale avec une activation des molécules pro-inflammatoires et la production de radicaux libre.(199) De ce fait, la restriction calorique (RC), par diminution des apports totaux ou jeûne intermittent pourrait avoir un effet positif sur l'évolution de la SEP par réduction du métabolisme oxydatif. Plusieurs études avancent l'effet anti-inflammatoire et neuroprotecteur de la RC.(200,201) Une vigilance reste de mise. En effet, les sites internet de vulgarisation médicale se sont emparés du sujet et recommandent aux patients SEP l'application de ce type de régime restrictif. Or, nous l'avons souligné,

certaines de ces patients sont à risque de dénutrition, ce type de régime est donc à pratiquer avec précaution et nécessite un encadrement par un spécialiste, tel qu'un nutritionniste.

- La consommation d'antioxydants

La consommation d'antioxydants, participant à la lutte contre le stress oxydatif, permettrait une diminution des lésions neuronales et pourrait être bénéfique lors de la SEP. Le sélénium aurait un rôle dans la limitation de l'inflammation chronique et du stress oxydatif, mais son activité n'a pas été étudiée spécifiquement dans le cadre de la SEP. Des suppléments en sélénium sont disponibles en pharmacie d'officine sous différentes formes (gélules, comprimés, solutions buvables). Dans l'alimentation, le sélénium est retrouvé dans les noix du Brésil, dans les poissons et les fruits de mer, mais également dans les céréales complètes. Cependant, leur concentration varie en fonction de la richesse du sol en sélénium sur lequel elles sont cultivées. Il est recommandé de ne pas dépasser une dose journalière de 400 µg par jour chez l'adulte. Une dose quotidienne trop élevée (1000 µg) entraînerait une fragilité des phanères (cheveux cassants, ongles striés), une halitose et une fatigue.(202)

Finalement, même si les preuves sont insuffisantes quant aux réels effets positifs ou négatifs sur l'évolution de la SEP, nous pouvons relever une certaine similitude entre les facteurs éventuellement aggravants ou améliorants de la SEP et les recommandations d'une alimentation saine et équilibrée dans la population générale (manger moins salé, diminuer les apports en AG saturés et AGT, favoriser les AGPI, etc.). Ces recommandations ne peuvent donc pas nuire aux patients atteints de SEP, même si leurs effets directs sur la maladie restent modestes.

2) Probiotiques

Récemment, le microbiote intestinal a fait l'objet de nombreuses recherches. Chez l'Homme, ce microbiote est composé d'environ 160 espèces différentes, il représente 2 kg de micro-organisme. Certains rôles de ce microbiote sont désormais clairement identifiés :

- La digestion. Le microbiote participe à la conversion des aliments en nutriments et il permet l'assimilation de certaines vitamines qui serait en son absence impossible.
- La maturation du système immunitaire. Il permet au système immunitaire de l'intestin d'apprendre quels sont les micro-organismes bénéfiques et ceux qui sont pathogènes.

- La protection contre les pathogènes. Le microbiote intestinal est indispensable pour que la paroi intestinale joue pleinement son rôle de barrière contre les pathogènes venant de l'alimentation et de l'environnement.(203,204)

L'influence du microbiote sur de nombreux aspects physiologiques et psychologiques humains a conduit à penser qu'il pouvait être impliqué dans la genèse d'un certain nombre de maladies, en particulier neurologiques. Les études se multiplient donc pour identifier un lien entre le microbiote intestinal et des pathologies telles que de la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la SEP.(205) Les personnes atteintes de SEP présenteraient ainsi une dysbiose, c'est-à-dire des déséquilibres au niveau de leur microbiote. Ces déséquilibres pourraient être susceptibles, comme cela a été observé chez la souris, d'entraîner ou de favoriser un état inflammatoire propice à la survenue de poussées de la maladie.(206) Par exemple, nous savons que la dysbiose provoquée par la diminution de bactéries du genre *Lactobacillus* et *Bifidobacteria* entraîne une perméabilité intestinale et une augmentation de fragments bactériens, en particulier de bactéries à Gram négatif comme le lipopolysaccharide (LPS) qui a de puissantes activités proinflammatoires.(205)

Même si aucune spécialité contenant des probiotiques indiqués dans les maladies inflammatoires du SNC n'est encore apparue sur le marché, cette nouvelle piste de recherche présente un intérêt certain et pourrait élargir le champ du conseil pharmaceutique à l'officine.

3) Aromathérapie

En 2017, Audrey Hochard, naturopathe, publie une thèse sur la contribution naturopathique au suivi d'une femme de 38 ans atteinte de SEP rémittente depuis 10 ans.(207) Outre l'aspect très personnalisé du suivi en fonction de l'anamnèse, A. Hochard nous distille quelques conseils sur l'utilisation des huiles essentielles (HE) dans le cadre de la SEP. Ces conseils peuvent s'étendre à tous les profils de patients atteints de SEP.

Les HE sont particulièrement intéressantes dans la SEP dans les signes de fatigue. Ainsi, nous allons pouvoir agir sur le repos et la relaxation. A. Hochard recommande par exemple l'application d'une goutte d'HE de petit grain Bigarade, *Citrus aurantium sp amara*, au creux de chaque poignet au moment d'aller se coucher. Cela va favoriser l'élimination du stress et l'endormissement, réduire la fatigue mentale et ainsi contribuer à la diminution de la fatigue.

Lors des jours difficiles, notamment nerveusement, nous pouvons recommander un bain avec quelques gouttes d'HE. Dans cette optique, l'HE de Lavande vraie, *Lavandula angustifolia sp*

angustifolia, peut être utilisée pour ses indications dans le stress, l'anxiété, la dépression, l'agitation, et l'insomnie.(208)

Les HE peuvent également être utilisées dans un diffuseur pour l'habitat. Nous recommanderons alors de lancer la diffusion préférentiellement durant les heures d'absences du domicile. Parmi les HE aux propriétés relaxantes pouvant être utilisées en diffusion nous pouvons citer l'HE de Lavande vraie, *Lavandula angustifolia sp angustifolia*, l'HE de Mandarinier, *Citrus reticulata*, l'HE d'Ylang-ylang, *Cananga odorata*, voire l'HE de bois de Rose, *Aniba rosaeodora*, dont les vertus se trouveront plutôt sur l'amélioration de l'asthénie et du surmenage intellectuel.(208)

L'activité physique, lorsqu'elle est possible pour les patients atteints de SEP, s'avère bénéfique. Les HE peuvent alors jouer un rôle d'accompagnement dans la préparation et la récupération après cette activité. Des massages à base de mélange d'HE et d'huiles végétales (HV) peuvent alors être proposés.

Avant l'effort : HE d'Eucalyptus citronné (*Eucalyptus citriodora*), HE de Lavande vraie (*Lavandula angustifolia sp angustifolia*), HE Ylang-ylang (*Cananga odorata*), HE de Cyprès vert (*Cupressus sempervirens var. stricta*) et HV d'Arnica.

Après l'effort : HE d'Eucalyptus citronné (*Eucalyptus citriodora*), HE de Gaulthérie couchée (*Gaultheria procumbens*), HE de Romarin à camphre (*Rosmarinus officinalis*), HE de Menthe poivrée (*Mentha x piperita*), HE d'Hélicryse italienne ou Immortelle (*Helicrysum italicum sp serotinum*), et HV d'Arnica.(207)

L'utilisation des HE n'est pas sans risque. Quelques recommandations de la part du pharmacien et de son équipe sont donc nécessaires. Par exemple, dans les HE utilisées précédemment, certaines comme l'HE de Mandarinier (*Citrus reticulata*), contiennent des furanocoumarines, une famille de molécules photosensibilisantes. Nous conseillons ici de l'utiliser en diffusion, donc le risque est mesuré, attention toutefois en cas de mésusage. L'HE d'Eucalyptus citronné, qui contient des aldéhydes terpéniques peut être irritante pour la peau et les muqueuses. Son utilisation dans le cadre des massages doit donc se faire impérativement avec un solvant comme une huile végétale, afin d'annuler ce risque. Certaines HE peuvent être allergisantes. Nous éviterons alors de les conseiller aux personnes possédant déjà un terrain allergique. Les textes de règlements européens en matière de cosmétiques énumèrent 26 HE concernées. Parmi les HE pouvant être conseillées dans la SEP, certaines

sont incluses dans cette liste, telles que l'HE d'Ylang-ylang (*Cananga odorata*), l'HE de Néroli (*Citrus aurantiumsp amara*), l'HE de bois de Rose (*Aniba rosaeodora*), l'HE d'Eucalyptus citronné (*Eucalyptus citriodora*), l'HE de Lavande vraie (*Lavandula angustifolia sp angustifolia*), ainsi que l'HE de Gaulthérie couchée (*Gaultheria procumbens*).⁽²⁰⁹⁾

Enfin, selon l'environnement familial, nous conseillerons de ranger les HE hors de portée des enfants en bas âge et de limiter leur utilisation, notamment en diffusion, en leur présence. Particulièrement pour les nourrissons, certaines HE peuvent s'avérer neurotoxiques. Nous limiterons également le conseil chez les femmes enceintes, surtout durant le premier trimestre de grossesse. Pour cette catégorie de population, l'application de massage dans les zones de gestations, comme le ventre et les lombaires, seront à éviter. Dans ce cas, l'utilisation des HE en diffusion comporte moins d'EI mais reste à employer avec précaution.⁽²⁰⁹⁾

4) Homéopathie

Une étude datant de 2012 du Dr. Laville, médecin homéopathe exerçant en centre de santé à Paris, démontre un certain intérêt de l'homéopathie dans la SEP. L'étude ne porte que sur 4 patientes atteintes de SEP, et nous rappelons que l'homéopathie dans la SEP doit être pensée dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire, incluant la neurologie, la kinésithérapie, la rééducation fonctionnelle, la psychologie, etc. De plus, l'homéopathie ne doit pas se substituer aux traitements de fond déjà évoqués. Cependant, cette étude souligne des effets positifs de l'homéopathie sur l'amélioration de certains symptômes. Ainsi, les médicaments homéopathiques seraient pertinents dans la stimulation de l'immunité et le soulagement des douleurs.⁽²¹⁰⁾

Les souches homéopathiques utilisées pour stimuler l'immunité sont : *Colibacillum*, *Sérum de Yersin*, *Aviaire*, *Condurango* et *Hydrastis et Causticum*.

Les souches homéopathiques utilisées pour soulager les douleurs sont : *Kalmia Latifolia*, *Hypericum*, *Magnesia phosphorica*, *Ledum palustre*, *Guaiacum*, *Zincum*, *Plumbum* et *Causticum*.

Selon l'auteur, *Causticum* semble faire consensus auprès de ces patientes et les résultats paraissent probants. Le plus souvent, *Causticum* a été prescrit en doses, à la dilution de 9CH, pour une prise hebdomadaire. Pour une de ses patientes présentant des sensations de brûlures soulagées par la douche chaude, il prescrit *Causticum* en dose, en dilutions croissantes sur sept jours (7CH ; 9CH ; 12CH ; 15CH ; 18CH ; 24CH ; 30CH). Pour ces quatre

patientes, une amélioration des poussées a été observée de façon concomitante à la prise de *Causticum*. Concernant les prises hebdomadaires, le jour correspondant à la prise de *Causticum* semble être la meilleure journée ressentie par ces patientes. En outre, depuis la prise de ce traitement pour une de ces patientes, le nombre d'infections urinaires et d'infections respiratoires hivernales a diminué.

Evidemment, ce travail reste empirique, et le nombre de sujets étudié est très faible. Le modèle d'étude est basé sur le ressenti des patientes sans utilisation d'une échelle objective pour évaluer l'amélioration de la qualité de vie. Cela ne permet pas de valider une efficacité certaine du *Causticum* dans la prise en charge des symptômes de la SEP. Toutefois, en tant que pharmaciens nous devons rester ouverts à un large choix de remèdes accessibles, et cette pathologie s'exprime par un vécu différent pour chaque patient, l'essentiel restant leur ressenti justement.

D. Conseiller un matériel médical et orthopédique adapté

Le pharmacien a un rôle central dans le conseil et l'orientation des patients dans le choix d'un matériel médical adapté quand il y a nécessité. Cela implique de prendre en compte l'éventuelle difficulté d'acceptation du handicap chez des patients jeunes. Rappelons qu'en moyenne, la SEP est diagnostiquée entre 25 et 35 ans. Le pharmacien doit ouvrir aux patients l'accès au large choix de catalogues de matériels médicaux proposés aujourd'hui par les laboratoires, allant des modèles entièrement remboursés aux modèles plus personnalisés voire personnalisables. Cela dans l'objectif de faire prendre conscience aux patients qu'il existe une diversité importante de matériels et ainsi rompre avec certains préjugés pouvant rebuter les malades.

Lorsque la mobilité commence à diminuer, la contention veineuse est fréquemment prescrite. Malheureusement, lors d'une première prescription, l'image collective des traditionnels bas de contention est assez négative et peu « glamour ». Or, depuis de nombreuses années, les laboratoires spécialisés dans la contention veineuse ont largement diversifié leurs gammes féminines ou masculines. Avoir quelques modèles d'expositions dans le local orthopédique de la pharmacie, des tirelles d'échantillons et des catalogues illustrés permet de casser cette première barrière. Pour les femmes, certaines craintes résident dans la perte de féminité ou d'élégance. Nous pouvons les rassurer car nous retrouvons des modèles avec différents niveaux d'opacité par exemple, différentes teintes, mais aussi des modèles à motifs (figure 8). Les matières varient aussi, en adéquation avec des profils d'utilisation différents (figure 9). Il

en est de même pour les hommes, parfois troublés à l'idée d'enfiler des bas. Selon les prescriptions et les problèmes d'insuffisance veineuse, le choix peut aussi se porter sur des chaussettes. Cela permet une entrée progressive dans la contention. Ici aussi, les couleurs, les motifs et les matières sont de plus en plus diversifiés (figure 10).



Figure 8 : Collants de contention de classe II, avec motifs selon Innothera.



Figure 9 : Chaussette de contention de classe II en viscose de bambou selon Sigvaris.



Figure 10 : Chaussette de contention de classe II, motif marinère selon Sigvaris.

Lorsque l'équilibre et la mobilité se réduisent, la canne est généralement la première aide à la marche utilisée. Elle peut être proposée par le pharmacien avant même une ordonnance médicale. Les modèles sont variés, autant en textures (bois, aluminium), qu'en motifs et couleurs. Certaines cannes sont rétractables (figure 11), permettant une facilité de transport, et peuvent être sorties occasionnellement, quand une fatigue s'installe. D'autres possèdent une poignée ergonomique (figure 12). Les conseils associés à la délivrance d'une canne sont essentiels pour une bonne utilisation. Le pharmacien aidera le patient à régler la hauteur de la canne, au niveau du haut de la hanche, de sorte à obtenir une légère flexion du bras. De plus, la canne devra être utilisée du côté opposé du membre inférieur atteint.



Figure 11 : Canne pliante avec poignée ergonomique et motifs selon Ma Canne de Marche.



Figure 12 : Exemple de poignée ergonomique, main droite selon Herdegen.

Pour la prise en charge des cannes, il n'y a pas de prix réglementé, et la base de remboursement fixée par la Liste des Produits et des Prestations Remboursables (LPPR) diffère selon les caractéristiques.(211)

Lorsque la canne ne suffit plus, un déambulateur peut être conseillé. Une fois de plus, l'approche peut venir du pharmacien. En effet, le patient ne voit généralement son spécialiste qu'une fois par an et sauf maladies intercurrentes, d'autres médecins ne sont pas forcément consultés. En revanche, tous les mois, le patient viendra chercher son traitement à la pharmacie. L'équipe peut ainsi percevoir une difficulté croissante à la marche, et ce malgré l'utilisation d'une canne. Le mot déambulateur risque de freiner beaucoup de patients qui, comme évoqué précédemment, sont souvent jeunes. D'où la nécessité au pharmacien de faire le premier pas. Lorsque le local le permet, des déambulateurs peuvent être exposés à l'officine. Autrement, les prestataires avec lesquels travaillent les pharmacies disposent de catalogues. Ainsi, nous pourrions montrer aux patients les différents types de déambulateurs existants. Le choix du modèle sera orienté par l'utilisation et la sévérité du handicap. Les modèles à quatre roues seront plus appropriés pour une utilisation extérieure fréquente et des distances plus importantes mais ils ne conviendront pas aux patients trop handicapés dans leur équilibre postural et ne pouvant se servir des freins au niveau des poignées (figure 13). Le modèle deux roues est idéal pour une utilisation au domicile et occasionnellement en extérieur sur des distances assez courtes (figure 14). Le déambulateur est un bon compromis entre la canne et le fauteuil. L'aide à la mobilité est plus importante qu'une canne, avec en prime, dans la plupart des modèles, une assise à disposition en cas d'épuisement ou d'attente dans des files comme dans les supermarchés par exemple. Le déambulateur sera moins encombrant qu'un fauteuil roulant, et il présente l'avantage, quand c'est encore possible pour le patient, de maintenir une activité physique dont les bénéfices seront abordés ultérieurement.



Figure 13 : Déambulateur quatre roues avec plateau et panier selon Oxypharm.



Figure 14 : Déambulateur deux roues selon Oxypharm.

La prise en charge lors de l'achat d'un déambulateur est fixée par un LPPR à 53,81€. Cette prise en charge ne varie pas en fonction des prestations du déambulateur (fixe, 2 roues, ou 4 roues, panier ou non). Pour être inscrit à la LPP, le déambulateur doit être réglable en hauteur. Le prix du dispositif n'est pas réglementé.

Les fauteuils roulants quant à eux présentent une diversité importante de prestations. Ils font partie de la catégorie des VHP (Véhicules pour Handicapés Physiques). Les caractéristiques d'un dispositif pour son inscription générique à la liste des VHP comporte 26 schémas dont 19 concernent les fauteuils roulants. Ainsi, certains fauteuils peuvent être pliables, les dossiers inclinables, la propulsion manuelle ou électrique. Le montant du LPPR varie en fonction des prestations du fauteuil. Les patients atteints de SEP y auront recours pour des trajets importants lorsque le handicap ne permet plus une station debout sur des périodes prolongées. Compte tenu du caractère irréversible du handicap, il faudra préférer l'achat d'un fauteuil roulant plutôt que la location. Le montant du LPPR varie en fonction des prestations du fauteuil.

D'autres petits accessoires peuvent être proposés pour faciliter le quotidien. Par exemple, afin de limiter le risque de chute au domicile, pour les patients atteints de troubles de l'équilibre, le conseil d'une pince de préhension est une solution simple et peu coûteuse (figure 15). Cela permet d'éviter de se baisser pour ramasser des objets légers et peu encombrants. D'autres appareils pourront faciliter l'habillement. On pourra ainsi conseiller des enfiles bas (figure 16), destinés à la pose des bas de contention mais également des enfiles boutons (figure 17), ou des accroches soutiens gorges (figure 18) pour les patients ayant un déficit de souplesse ou de dextérité. Pour ces petits appareils il n'y a pas de prise en charge, mais le prix reste contenu.



Figure 15 : Exemple de pince de préhension selon Oxypharm.



Figure 16 : Exemple d'enfile bas selon Donjoy.



Figure 17 : Exemple d'accroche bouton selon Oxypharm.



Figure 18 : Exemple d'accroche soutien gorge selon Oxypharm.

II. ORIENTER LE PATIENT ET SON ENTOURAGE

A. Vers une prise en charge coordonnée

1) Alternatives à la prise en charge des TVP

Concernant les TVP et les éventuels désagréments causés par l'incontinence urinaire, la participation du pharmacien peut se révéler essentielle pour les patients. Ces troubles doivent d'abord passer par l'avis d'un spécialiste comme un urologue.

Les traitements médicamenteux ont déjà été abordés. L'équipe soignante peut aussi décider avec le patient d'avoir recours à des techniques non pharmacologiques. Ainsi, la neurostimulation tibiale postérieure (NTP) est parfois utilisée dans les traitements des TVP chez les patients atteints de SEP. Cela consiste en la stimulation transitoire répétée du nerf tibial postérieur au niveau de la cheville. Ce nerf tibial est composé de fibres nerveuses issues des segments L4-S3 impliqués dans l'innervation périnéale et vésicale. Cette stimulation est réalisée par voie transcutanée, par séance de 20 minutes par jour pendant 3 mois minimum. Le patient peut réaliser ses séances seul à son domicile. Cette technologie utilise un appareil portable, Urostim 2[®]. Cet appareil est uniquement disponible sur prescription médicale. L'intérêt thérapeutique de la NTP dans la SEP a été démontré, avec un taux d'efficacité sur la symptomatologie de l'hyperactivité vésicale de plus de 65% chez les patients SEP, avec une tolérance parfaite.(212) La rééducation périnéale par biofeedback a été peu étudiée dans la SEP. Utilisée principalement pour l'incontinence d'effort, cette rééducation s'est avérée peu maintenue dans le temps et la majorité des études recourraient à des protocoles combinant la rééducation périnéale à d'autres modalités thérapeutiques de l'incontinence, biaisant l'interprétation des résultats.(213)

Par la suite, l'équipe officinale a un rôle d'accompagnement. Outre le possible autosondage ou l'étui pénien pour les hommes, les patients peuvent avoir recours à des protections urinaires. La démarche peut cependant paraître délicate. Rappelons que les patients sont généralement jeunes lors de la manifestation de ces symptômes, et un sentiment de honte peut s'installer. Il est primordial de préciser que les troubles urinaires ne sont ni sales ni honteux. Aujourd'hui, les protections contre les fuites urinaires ou l'incontinence sont plus discrètes, loin de l'image encombrante que les patients peuvent redouter.

2) Le rôle des différents professionnels de santé accompagnant le patient dans sa maladie

La Kinésithérapie, à travers des exercices d'étirements, est utilisée dans la prise en charge de la spasticité. Elle est systématiquement proposée aux patients présentant des déficiences neurologiques. Les étirements des muscles spastiques sont réalisés pour contrecarrer le déséquilibre agoniste/antagoniste qui résulte de la spasticité des membres. La spasticité étant liée à d'autres symptômes neurologiques, l'efficacité de ces techniques n'a pas pu être évaluée de façon isolée, cela rentrant dans un programme global de rééducation. De façon empirique, le but de ces exercices est d'éviter les rétractations musculotendineuses. L'idéal est d'enseigner ces techniques au patient afin qu'il puisse les reproduire à son domicile le plus régulièrement possible, en associant cela, si sa condition le permet, à un renforcement musculaire.(214) De plus, outre un intérêt parfois limité sur l'évolution du handicap, les exercices opérés par le patient en collaboration avec son kinésithérapeute permet de créer un lien étroit avec ce dernier, tout en faisant participer activement le patient dans la prise en charge de sa maladie, limitant ainsi cette impression de subir les soins (injections, effets indésirables des traitements, etc.), avec potentiellement des retombées positives sur le moral du patient, non négligeables quand nous rappelons que la dépression fait partie des symptômes psychiques de la SEP.

Les troubles de la cognition vont également altérer la qualité de vie des patients. Cela peut entraîner des troubles de la communication (déficit verbal) et contribuer à un isolement social. Outre le déficit cognitif, certaines atteintes du SNC vont affecter les muscles, les centres respiratoires et / ou l'innervation des cordes vocales perturbant ainsi la prise de parole. Enfin, lorsque certains nerfs crâniens ou le cervelet sont atteints, la fluidité verbale et l'intelligibilité sont affaiblies, c'est ce qu'on appelle la dysarthrie. Elle englobe les troubles (paralyse,

faiblesse musculaire, spasticité, incoordination) du contrôle musculaire des mécanismes de la parole, qui sont induits par une atteinte du SNC. Un suivi effectué par un orthophoniste est alors primordial. Cela devra être fait au long court compte tenu du caractère neurodégénératif de la SEP. Les séances seront adaptées suite à une évaluation spécifique des troubles afin d'assurer une prise en charge globale. La rééducation pourra se faire selon différents axes pour travailler l'articulation, la mémoire, la respiration. L'entourage peut également être sollicité afin de maintenir une stimulation au domicile (dialogue, jeu de société, mots croisés, apprentissage de courts paragraphes et récitations). Ainsi, la mise en place d'un carnet de communication entre l'orthophoniste et le domicile permettra de faire le lien entre ce qui se passe au cours des séances de rééducation et à la maison. Avec une prescription médicale et en remplissant une demande d'entente préalable dans un contexte de dysarthrie, d'aphasie lié à la maladie, ces séances d'orthophonie seront remboursées pour les patients atteints de SEP. Le kinésithérapeute pourra s'associer à l'orthophoniste pour les exercices de rééducation respiratoire.(215,216)

L'évolution du handicap peut nécessiter un aménagement du domicile. Cela a pour objectif de préserver l'autonomie, l'accessibilité et la sécurité du patient atteint de SEP. L'ergothérapeute a toute sa place dans cet objectif, il pourra se rendre directement au domicile afin d'optimiser l'aménagement en conditions réelles et en fonction des capacités actuelles des patients, tout en envisageant les aménagements pour le futur. L'ergothérapeute peut également donner des conseils pratiques pour la vie quotidienne : faciliter les déplacements dans le domicile, les accès en fauteuil ou en position assise, réorganiser les rangements en concertation avec le patient, étudier les équipements de la cuisine ou de la salle de bain, penser à l'accès extérieur du domicile, utiliser la domotique... Il pourra aussi accompagner le patient pour tester les matériels dans les salons spécialisés. Certains de ces aménagements pourront être pris en charge financièrement. Nous évoquerons ces aides quand nous aborderons l'orientation des patients vers des structures appropriées.(217)

3) Acupuncture et réflexologie

L'acupuncture est une technique issue de la médecine chinoise. Le principe repose sur l'idée que le corps est parcouru par des méridiens et l'acupuncteur rétablit la circulation harmonieuse de l'énergie en stimulant certains points situés sur le méridien, expliquant le symptôme. L'Acupuncture a fait l'objet de nombreuses études dans le cadre de la SEP. Malheureusement ces études sont parfois peu rigoureuses car peu pratiquées versus placebo,

en double aveugle, etc. D'autres études plus rigoureuses dans les techniques employées ont été menées, mais le nombre de participant faisait défaut. Il est donc délicat de recommander l'acupuncture pour les patients atteints de SEP à la pharmacie. Toutefois, si ces derniers veulent y avoir recours, il est préférable de les orienter vers un praticien titulaire d'un diplôme universitaire d'acupuncture dispensé en faculté de médecine. Subjectivement, certains patients rapportent une amélioration clinique. Globalement les symptômes améliorés par l'acupuncture semblent être la fatigue, les douleurs et les difficultés à la marche.(218)

La réflexologie fut également pratiquée en Chine dans le cadre de l'acupuncture. Elle repose sur l'idée que chaque organe, fonction, glande ou partie du corps humain se projettent sur un point précis des mains (réflexothérapie palmaire), des pieds (réflexothérapie plantaire), du nez (sympathicothérapie) ou des pavillons de l'oreille (auriculothérapie). Ces points appelés "zones réflexes", stimulés par le massage, la pression, la chaleur, une aiguille ou même l'électricité, pourraient permettre par le biais des terminaisons nerveuses de soigner la zone du corps correspondante. Comme dans le cadre de l'acupuncture, les preuves de l'efficacité de la réflexologie dans la prise en charge de la SEP sont insuffisantes. Si le patient veut y avoir recours, il faudra donc préférer des praticiens compétents dont la liste est mise en ligne sur le site de la Fédération Française des Réflexologues (<http://www.reflexologues.fr/>). Les quelques études tentant de démontrer l'intérêt de la réflexologie dans la SEP semblent rapporter des effets intéressants sur les troubles de l'humeur, les troubles urinaires ainsi que la spasticité.(219)

B. Orienter vers les structures appropriées

1) *Gestion de fatigue*

La fatigue est un facteur limitant dans les activités des patients atteints de SEP. De courtes siestes au cours de la journée peuvent limiter cette fatigue physique et mentale. Si un état de fatigue persiste au réveil, cela peut venir d'une durée de sieste non adaptée aux cycles de sommeil. En cas de difficultés pour connaître la durée de son cycle, il existe une unité d'exploration et de traitement des troubles du sommeil au CHU de Caen équipée pour réaliser des EEG (Electro-Encéphalogramme) sieste.(220)

2) *Activité physique adaptée*

Une étude menée à l'Hopital Saint-Philibert à Lomme, dans le nord de la France, affirme que parmi les individus pratiquant du sport auparavant, 46% d'entre eux ont cessé leurs activités

physiques à la suite du diagnostic de SEP.(221) Les raisons sont multiples. Globalement, les patients craignent d'aggraver leur fatigabilité en pratiquant une activité physique. Ils craignent également d'aggraver l'évolution de la maladie. Une certaine gêne quant à leurs capacités physiques les freine aussi. Or, depuis la fin des années 1990, différentes études valident l'intérêt de l'activité physique dans l'évolution de certains symptômes de la SEP. Il semblerait que cela améliore la qualité de vie en augmentant la force musculaire, la stabilité à la marche, la capacité respiratoire, l'endurance ainsi que la souplesse. Tout cela contribue à augmenter l'estime de soi, améliorer l'humeur entraînant un impact positif sur le moral des patients.(222)

Toutefois, la pratique d'une activité physique mérite d'être orientée selon l'importance du handicap physique. Pour cela, l'idéal pour les patients est de demander conseil auprès de leur kinésithérapeute, leur ergothérapeute, leur médecin voire même un médecin du sport. Nous serons vigilants aux patients sensibles au phénomène de Uhthoff, pour qui il est recommandé de pratiquer une activité physique dans des lieux frais et d'aménager des temps de pose et de réhydratation fréquents afin de limiter l'élévation trop importante de la température corporelle.

Pour les patients déjà sportifs avant le diagnostic de la maladie, il n'y a aucune contre-indication à poursuivre la même activité. Pour les patients qui souhaiteraient débiter le sport après l'annonce du diagnostic, les spécialistes recommandent préférentiellement des activités d'endurance comme la marche, le vélo, la natation ou la danse par exemple.

La Ligue Française contre la Sclérose en Plaques (LFSEP) répertorie sur son site différents liens pour orienter les patients vers une activité physique appropriée.(223) La LFSEP a d'ailleurs contribué à l'élaboration d'un site en collaboration avec le laboratoire Merck : on-steps.fr. OnStEPs est un programme thématique « Sport et Sclérose en Plaque » en ligne. Ce programme personnalisé permet à chaque personne souffrant de SEP d'avoir une activité sportive personnalisée et surtout adaptée à ses objectifs. Une application nommée Cleo, créée par le laboratoire Biogen, propose également des programmes d'exercices physiques et de bien-être. Au-delà de la pratique sportive, cette application propose également des vidéos et des conseils pour mieux vivre avec sa sclérose en plaques et met à disposition un journal de bord afin de faciliter l'observance grâce à des alarmes pour la prise du traitement et la possibilité d'enregistrer les rendez-vous médicaux à venir. Outre ces solutions connectées, les patients peuvent également faire appel à des associations, telle que Siel Bleu. Cette association possède des antennes dans tous les départements et propose d'accompagner les

individus dans une activité physique adaptée. Leur champ d'action n'est pas limité à la SEP, il concerne l'ensemble des maladies chroniques, mais également le sport au sein des entreprises, des activités au sein des EHPAD, pour les personnes en précarité sociale et tout autre fragilité. Les programmes sont accessibles collectivement, permettant aux patients de renouer avec un lien social si nécessaire, avec la possibilité d'échanger avec d'autres patients atteints d'un handicap. Selon les préférences des patients, le programme peut également être individuel.(224) En vue d'une pratique sportive plus spécifique, la LFSEP recommande également de se tourner vers la Fédération Française de Handisport (FFH).

3) Aménagement du quotidien et aides gouvernementales

Une instance gouvernementale nommée la CDAPH (Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées) est chargée d'évaluer l'éligibilité aux aides gouvernementales pour les personnes en situation de handicap. Cette commission étudie chaque dossier présenté et elle détermine les aides appropriées, leur durée et leur montant. Les antennes locales, accessibles aux patients atteints de SEP sont appelées les MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées), elles ont pour rôle d'orienter les personnes atteintes de handicap dans leurs démarches et d'étudier leur dossier. Elles sont aussi chargées d'informer les personnes handicapées sur leurs droits.

Les différentes aides pouvant concerner les patients atteints de SEP :

- L'AAH (Allocation Adulte Handicapé) est une aide financière qui permet d'avoir un minimum de ressources. Cette aide est attribuée sous réserve de respecter des critères d'incapacité, d'âge, de résidence et de ressources. Son montant vient compléter d'autres ressources éventuelles.(225) Pour les plus démunis, cette aide peut s'élever jusqu'à 903,60€ par mois au 1^{er} avril 2021.(226) L'acceptation de cette aide peut être valide sur une période de 1 à 10 ans. Depuis janvier 2019, si le taux d'incapacité permanente est évalué à au moins 80% et dont les limitations d'activité ne sont pas susceptibles d'évolution favorable compte tenu des données de la science, alors l'AAH sera attribuée sans limitation de durée.
- La CMI (Carte Mobilité Inclusion) existe sous trois mentions en fonction du handicap. La mention « invalidité » (qui « donne accès »), la mention « priorité » (qui « donne accès en priorité ») et la mention « stationnement pour personnes handicapées ». Globalement cette carte permet d'obtenir une priorité d'accès aux places assises dans

les transports en commun, dans les espaces et salles d'attente ainsi que dans les établissements et les manifestations accueillant du public, tant pour son titulaire que pour la personne qui l'accompagne dans ses déplacements. Elle permet également d'obtenir une priorité dans les files d'attente. La validité de la CMI est comprise en 1 an et 20 ans. Tout comme l'AAH, sa validité peut être définitive depuis le 1^{er} janvier 2019 sauf pour la mention « stationnement pour personnes handicapées ».(227)

- La RQTH (Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé) permet d'avoir accès à un ensemble de mesures mises en place pour favoriser l'insertion professionnelle des personnes en situation de handicap et leur maintien dans l'emploi.(228) L'attribution de la RQTH sans limitation de durée selon les critères évoqués pour l'AAH n'est possible quant à elle que depuis le 1^{er} janvier 2020.
- La PCH (Prestation de Compensation du Handicap) est destinée à couvrir les surcoûts, de toute nature, liés au handicap dans la vie quotidienne, qu'il s'agisse d'aides humaines, d'aides techniques ou encore d'aménagements du logement, du véhicule, d'éventuels surcoûts résultant du transport, de charges spécifiques et exceptionnelles ainsi que d'aides animalières. Contrairement aux aides précédentes, la PCH ne se base pas sur le référentiel du taux d'incapacité permanente, mais sur l'observation d'une difficulté absolue pour la réalisation d'une activité ou à une difficulté grave pour la réalisation d'au moins deux activités, et ceci de façon définitive ou sur une durée supérieure à 1 an. Les aides humaines dans le cadre de la PCH peuvent concerner les actes essentiels de la vie quotidienne comme la toilette, l'habillement, les déplacements au sein du domicile ou vers son lieu de loisir ou de travail, mais aussi depuis janvier 2021, la préparation du repas et la vaisselle. Les aides techniques prises en charge en partie ou intégralement par la PCH concernent l'achat ou la location d'un instrument, d'un équipement ou d'un système technique adapté ou spécialement conçu pour compenser une limitation d'activité. Par exemple, cette aide peut venir couvrir des dépenses pour du matériel médical non couvert par la sécurité sociale. Enfin, l'aide à l'aménagement du véhicule concerne celui utilisé habituellement par la personne handicapée comme conducteur ou passager. La prestation de compensation peut couvrir les aménagements, accessoires ou options rendus nécessaires par le handicap, mais également les surcoûts liés aux transports réguliers, fréquents ou correspondant à un départ annuel en congés.(229)

C. Les associations spécialisées dans la SEP

1) *Les trois grandes associations au niveau national*

En France, il existe trois principales associations de patients atteints de SEP : la LFSEP (Ligue Française de lutte contre la Sclérose en Plaques), l'AFSEP (Association Française des Scléroses en plaques) et l'ARSEP (fondation pour l'Aide à la Recherche dans la Sclérose en Plaques). Toutes ces associations sont des contacts importants dans la vulgarisation des informations concernant la SEP pour les personnes atteintes. Elles sont aussi vectrices des dernières innovations scientifiques, elles organisent des conférences avec des professionnels de santé à destination des patients. Enfin, elles mettent à disposition un annuaire des associations régionales adhérentes.

2) *Contacts en ex-Basse Normandie*

Pour les patients résidants en ex-Basse Normandie, il existe le RBN-SEP (Réseau Bas Normand de prise en charge des patients atteints de Sclérose en plaque). Le RBN-SEP est un réseau de soin ville/hôpital ayant comme objectif principal d'améliorer la prise en charge des personnes atteintes de SEP sur le plan médical, paramédical, social et psychologique à proximité de leur lieu de vie. Ce réseau est soutenu par l'ARS (Agence Régionale de Santé). Le RBN-SEP est une association loi 1901. Les missions de ce réseau sont :

- Accueillir, informer, orienter et accompagner les patients et leurs proches.
- Sensibiliser, mobiliser et former les acteurs de santé de proximité pour homogénéiser la prise en charge au plus proche du domicile.
- Coordonner et encadrer le parcours de soins avec le médecin traitant.

Le réseau propose également un programme d'ETP (Education Thérapeutique du Patient). Un accompagnement qui peut se faire dès le diagnostic de la maladie ou tout moment au cours de la vie du patient. Les entretiens peuvent être individuels au domicile du patient, ou bien en groupe dans un établissement spécialisé dans la SEP. Au sein du réseau, un médecin neurologue coordonne une équipe composée de 3 infirmières intervenants respectivement sur les 3 départements bas normand ainsi que 2 psychologues pour l'ensemble de la région. De plus, une équipe administrative est présente au siège de l'association, au 29 rue Général Moulin à Caen.(230)

En outre, le RBN-SEP contribue également aux recherches épidémiologiques régionales concernant la SEP. Ainsi, en mai 2013, le Réseau recensait 1773 cas de SEP en Basse Normandie. L'étude de l'incidence au sein de la région a d'ailleurs mis en évidence un léger

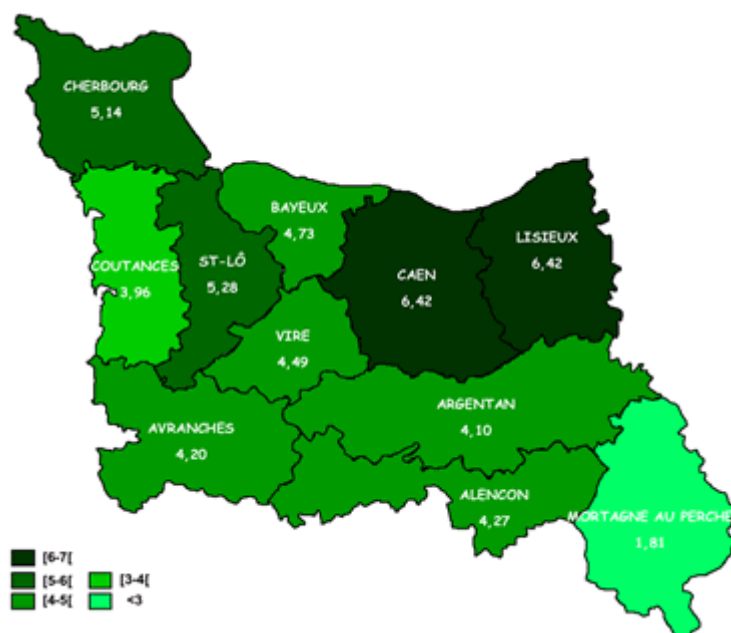


Figure 19 : Incidence de la SEP en BN par arrondissement pour 100 000 habitants selon le RBN-SEP

gradient, avec une incidence plus élevée sur les secteurs de Caen et Lisieux, et une incidence moindre sur les secteurs de Coutances et surtout de Mortagne au Perche (Figure 8).(231)

Avec la fusion des régions Haute et Basse Normandie, le RBN-SEP devient RN-SEP, toujours à la même adresse, à Caen.

Nous évoquions précédemment des aides pour l'aménagement du véhicule. En Normandie, l'entreprise Lenoir Handi concept est spécialisée dans cette activité. Elle est située à Soliers, près de Caen. Ces aménagements sont de divers natures, allant de l'aménagement du poste de conduite au transfert du fauteuil de transport dans le véhicule voire même à la conduite en fauteuil. Cela peut concerner l'aménagement du véhicule déjà présent au foyer, ou bien l'achat d'un véhicule déjà adapté.

D. Accompagner l'entourage

Nous avons pu aborder les différentes composantes de SEP, leurs conséquences sur les personnes atteintes et nous avons fait état des moyens mis en œuvre pour lutter contre cette maladie. Il est important d'aborder à présent la notion de la place de l'entourage des malades.

La maladie impactera forcément les proches et ce, de différentes façons. Dès l'annonce du diagnostic, il y aura des répercussions émotionnelles. En effet, la SEP est malheureusement mal connue, et l'annonce de son diagnostic peut s'accompagner de représentations négatives de maladie (fauteuil roulant, handicap lourd), renvoyant à une certaine fragilité de la vie, pouvant faire naître des sentiments de crainte ou d'anxiété. Avec l'évolution de la maladie, le quotidien se trouve à terme bouleversé. Le malade se trouvant dans l'incapacité de réaliser autant de tâches domestiques qu'auparavant, les proches en assument souvent la responsabilité. De plus, certains symptômes invisibles, déjà définis, comme la fatigue, la dépression, l'irritabilité peuvent être incompris par l'entourage, et donc mal perçus, créant ainsi des tensions. La maladie impactera aussi certains projets de vie, qui peuvent être remis en question, réévalués voire abandonnés.

Afin de franchir cette étape au mieux, la communication permanente entre le malade et les proches est primordiale. Le malade doit pouvoir faire part de ses besoins, amenés à évoluer, il doit communiquer sur sa maladie afin de permettre aux proches de trouver leurs places et d'apporter une aide à leur façon. Bien que la maladie soit présente en permanence, et parfois de manière plus ou moins marquée, tout ne doit pas tourner autour. Ainsi, lorsque des activités deviennent impossibles, les proches ont un rôle important à jouer dans la recherche de nouvelles activités plus adaptées, afin de créer des moments de partage. Il peut aussi arriver à un proche de ne pas comprendre le souhait du malade ou d'avoir un comportement inapproprié. Le sentiment de culpabilité ne doit pas s'installer, l'erreur est normale, il faut en discuter avec le malade pour adopter les bons réflexes. Enfin, pour être présent pour le malade, les proches doivent aussi prendre soin d'eux-mêmes. Les proches doivent avoir du temps pour eux, où la maladie n'est pas présente, afin de se ressourcer et d'évacuer les tensions et la fatigue. Dans le cas inverse, le risque sera de s'épuiser physiquement et psychologiquement et de ne plus apporter la présence dont le malade peut avoir besoin.

La notion de proche-aidant commence à émerger. C'est une position reconnue par l'équipe soignante qui y accorde beaucoup d'intérêt. Cela peut permettre au proche de se sentir investi dans la maladie et de trouver sa place plus facilement. Cependant, pour accepter ce rôle, le proche devra faire preuve de nombreuses qualités comme la disponibilité, l'engagement, la compréhension et la bienveillance. Il faut être prêt à quelques sacrifices. Les tâches accomplies par le proche-aidant ne sont pas clairement définies. Ce sera au binôme malade-proche aidant d'en déterminer les contours. Généralement, le proche-aidant sera un soutien

moral. Il réconforte, rassure et encourage. Bien souvent, il peut aussi réaliser les tâches domestiques quotidiennes comme les repas ou les courses. Il s'occupe parfois des tâches administratives liées à la maladie et peut parfois jouer un rôle d'interface entre l'équipe soignante et le patient.(232,233) Le proche est parfois le principal interlocuteur avec l'équipe officinale, il s'occupe du traitement. Grâce à cette proximité et aux échanges, l'équipe officinale peut être la première à détecter des signes de fatigue ou d'épuisement de la part du proche. Des signes qu'il faudra prévenir et tenter d'enrayer pour que le proche puisse poursuivre son rôle d'aidant dans de bonnes dispositions sans nuire à sa propre santé.

CONCLUSION

Nous avons pu évoquer une grande variabilité de symptômes dans la SEP. La connaissance de cette diversité et notamment la notion de symptômes visibles et invisibles est un prérequis indispensable pour savoir appréhender l'accompagnement des patients atteints de SEP. L'équipe officinale doit en effet avoir conscience que le handicap physique n'est pas la seule composante à impacter la qualité de vie des patients. Jusqu'à présent, l'efficacité des traitements était majoritairement évaluée à travers le prisme de l'EDSS uniquement. Cependant, plus récemment, les différentes associations de patients militent auprès des professionnels de santé pour la prise en compte d'une seconde échelle dite SEP 59. La SEP 59 est une échelle basée sur un auto-questionnaire validé par la SFSEP dans sa version française.(234) Cela permet d'évaluer la qualité de vie dans la SEP à travers des critères comme la capacité à pratiquer ses activités favorites ou à exercer son travail. Cette échelle aborde également la fréquence et l'intensité de certains symptômes ressentis, comme la douleur, la nervosité, les troubles de la mémoire. L'impact sur la vie sexuelle est également évoqué. L'intérêt serait alors de tenir compte de la SEP 59 dans la conception du médicament pour l'évaluation de son efficacité d'une part, mais également dans la décision de la stratégie thérapeutique à adopter par le neurologue en concertation avec le patient d'autre part. La maladie restant jusqu'à présent incurable, le maintien d'une qualité de vie convenable est un élément essentiel des préoccupations des patients. C'est dans ce cadre que le pharmacien peut exercer un rôle non négligeable. Etant un professionnel de santé présent sur tout le territoire et disponible sans rendez-vous, il est facilement accessible. Il permet notamment de renseigner les patients sur les différents types de matériels médicaux existants afin de l'orienter et de le conseiller dans son choix. Il peut véhiculer les dernières recommandations, notamment en termes de vaccination, et plus récemment dans l'épidémie de Covid-19. Il est également porteur de messages encourageants, pour la pratique d'une activité physique adaptée, pour les patientes ayant un désir de grossesse, ou pour les proches accompagnants les malades. J'invite les pharmaciens à prendre contact avec les associations afin de servir de relais pour les faire connaître auprès des patients.

De plus, nous avons pu lister un certain nombre de spécialités disponibles en officines : Avonex®, Rébif®, Bétaféron®, Extavia®, Plegridy®, Copaxone®, Kesimpta® pour les formes injectables et Aubagio®, Tecfidera® et Gilenya® pour les formes orales. Nous savons que certaines conditions de prises peuvent avoir un impact positif sur la bonne tolérance de ces

traitements. Le conseil associé à la délivrance est essentiel. Or, je pense que les spécialités apparues récemment ne sont pas familières à la plupart des pharmaciens qui n'ont peut-être pas eu l'occasion d'aborder au cours de leur cursus et qui ne les délivrent pas régulièrement. En outre, la proximité de l'équipe pharmaceutique permet également d'obtenir un retour important sur l'observance du traitement, pouvant nécessiter un dialogue avec le patient afin de participer à la bonne adhésion au traitement.

Le parcours de soin des patients atteints de SEP peut sembler se dérouler essentiellement à l'hôpital, avec une relation importante avec le neurologue. Le lien privilégié avec le kinésithérapeute est évident, de même qu'avec l'ergothérapeute qui sera amené à réfléchir avec le patient sur le réaménagement de son domicile. Dans tout ce parcours, le pharmacien me paraissait démuné face aux patients atteints de SEP, ne trouvant pas sa place en tant que professionnel de santé. C'est donc ce qui a motivé cette thèse. Finalement, ce travail m'a permis de prendre conscience d'une mission d'accompagnement de l'équipe officinale auprès des patients atteints de SEP et de leurs proches. Cette mission peut s'exercer à différents niveaux. Devant la complexité de cette pathologie, il serait intéressant de se rapprocher des réseaux spécialisés tel que le RBN-SEP dans notre région, pour profiter de leur formation continue et de l'actualisation des connaissances afin d'intégrer une prise en charge pluridisciplinaire coordonnée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fondation Sclérose en plaques. Définition et chiffres [Internet]. [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition%20et%20chiffres.html>
2. Vukusic S, Confavreux C. Histoire naturelle de la sclérose en plaques : que dire à un nouveau malade ? *Pratique Neurologique - FMC*. avr 2010;1(2):93-6.
3. Sep Ensemble. Histoire de la sclérose en plaques [Internet]. [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.sep-ensemble.fr/la-sep-c-est-quoi/histoire-sep>
4. Rudick R, Fischer J, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, et al. Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. sept 1996;40(3):469-79.
5. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. févr 1989;112 (Pt 1):133-46.
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 15 juill 2014;83(3):278-86.
7. Kwiatkowski A. Actualisation des aspects cliniques et des critères diagnostiques de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique - FMC*. avr 2019;10(2):118-25.
8. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. févr 2011;69(2):292-302.
9. Marignier DR. Épidémiologie et physiopathologie de la sclérose en plaques : données actuelles. 2011;3.
10. Rajhi MA. La sclérose en plaques : physiopathologie, thérapeutiques actuelles et futures. :198.
11. Zéphir H. L'inflammation microscopique dans la sclérose en plaques : inflammation focale et inflammation diffuse. *Pratique Neurologique - FMC*. 1 déc 2017;8(4):197-203.
12. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med*. mars 2001;7(3):115-21.
13. Popescu BFGH, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of Multiple Sclerosis: Where Do We Stand? *Continuum (Minneapolis)*. août 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901-21.
14. Vermersch P, Libbey CJ. La sclérose en plaque débutante Ed. 1 [Internet]. John Libbey; 2008 [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: <http://univ.scholarvox.com.ezproxy.normandie-univ.fr/catalog/book/docid/88821237>
15. Saint-Laurent O. Caractérisation neuro-immunitaire d'un modèle d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale spontanée. 7 nov 2013 [cité 11 mai 2021]; Disponible sur: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/10271>

16. Ajami B, Bennett JL, Krieger C, McNagny KM, Rossi FMV. Infiltrating monocytes trigger EAE progression, but do not contribute to the resident microglia pool. *Nat Neurosci.* sept 2011;14(9):1142-9.
17. Ishizu T, Osoegawa M, Mei F-J, Kikuchi H, Tanaka M, Takakura Y, et al. Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in optico-spinal multiple sclerosis. *Brain.* mai 2005;128(Pt 5):988-1002.
18. Silverman AJ, Sutherland AK, Wilhelm M, Silver R. Mast cells migrate from blood to brain. *J Neurosci.* 1 janv 2000;20(1):401-8.
19. Shi F-D, Zhou Q. Natural killer cells as indispensable players and therapeutic targets in autoimmunity. *Autoimmunity.* févr 2011;44(1):3-10.
20. Sand KL, Knudsen E, Rolin J, Al-Falahi Y, Maghazachi AA. Modulation of natural killer cell cytotoxicity and cytokine release by the drug glatiramer acetate. *Cell Mol Life Sci.* avr 2009;66(8):1446-56.
21. Bielekova B, Catalfamo M, Reichert-Scriver S, Packer A, Cerna M, Waldmann TA, et al. Regulatory CD56(bright) natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2/alpha-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 avr 2006;103(15):5941-6.
22. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* avr 2007;17(2):210-8.
23. Meares GP, Ma X, Qin H, Benveniste EN. Regulation of CCL20 expression in astrocytes by IL-6 and IL-17. *Glia.* mai 2012;60(5):771-81.
24. Krumbholz M, Theil D, Derfuss T, Rosenwald A, Schrader F, Monoranu C-M, et al. BAFF is produced by astrocytes and up-regulated in multiple sclerosis lesions and primary central nervous system lymphoma. *J Exp Med.* 17 janv 2005;201(2):195-200.
25. Gillain N, Fumal A, Minon J-M. Bandes oligoclonales et index IgG interprété selon Reiber dans les maladies inflammatoires du système nerveux central. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 1 déc 2006;21(6):348-56.
26. Obermeier B, Mentele R, Malotka J, Kellermann J, Kümpfel T, Wekerle H, et al. Matching of oligoclonal immunoglobulin transcriptomes and proteomes of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Nat Med.* juin 2008;14(6):688-93.
27. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 14 févr 2008;358(7):676-88.
28. Romagnani S. Th1 and Th2 in human diseases. *Clin Immunol Immunopathol.* sept 1996;80(3 Pt 1):225-35.
29. Moreau T, Du Pasquier R. La Sclérose en plaques [Internet]. DOIN. Montrouge; 2017. (Traité de neurologie). Disponible sur: <http://web.b.ebscohost.com.ezproxy.normandie-univ.fr/ehost/ebookviewer/ebook/bmxlYmtfXzE2MzExOTRfX0FO0?sid=f423485b-212d-4df6-8c3e-9eef9216fd95@pdc-v-sessmgr06&vid=0&format=EB&rid=1>

30. Höftberger R, Aboul-Enein F, Brueck W, Lucchinetti C, Rodriguez M, Schmidbauer M, et al. Expression of major histocompatibility complex class I molecules on the different cell types in multiple sclerosis lesions. *Brain Pathol.* janv 2004;14(1):43-50.
31. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain.* juin 2000;123 (Pt 6):1174-83.
32. Brochet B, De Sèze J, Lebrun-Frenay C, Zephir H. La sclérose en plaque - Clinique et thérapeutique. Elsevier Masson. Issy-Les-Moulineaux; 2017. 248 p. (Neurologie).
33. De Sèze J. Myélites aiguës transverses. *La Revue de Médecine Interne.* 1 déc 2009;30(12):1030-7.
34. Miller D, Weinschenker B, Filippi M, Banwell B, Cohen J, Freedman M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler.* nov 2008;14(9):1157-74.
35. McAlpine D. McAlpine's multiple sclerosis. Elsevier Health Sciences. 2005. 992 p.
36. Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston DA. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* nov 1999;246(11):1027-32.
37. Zéphir H. Fatigue et sclérose en plaques. *Pratique Neurologique - FMC.* févr 2014;5(1):49-56.
38. Khellaf S, Benhamada S, Boulefkhad A, Nemer MR, Sifi Y, Mzahem A, et al. Évaluation de la fatigue dans la sclérose en plaques. *Revue Neurologique.* mars 2017;173:S112-3.
39. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain.* mai 2013;154(5):632-42.
40. McIntosh-Michaelis SA, Roberts MH, Wilkinson SM, Diamond ID, McLellan DL, Martin JP, et al. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol.* nov 1991;30(4):333-48.
41. Eljia LB, Khefifi A, Asma N, Bouthouri A, Sana BA, Soufien BA. Qualité de vie dans la sclérose en plaques et relations avec l'anxiété et la dépression. *Revue Neurologique.* avr 2016;172:A43.
42. Chahraoui K, Bonin B, Couvreur G, Fromont A, Viegas N, Moreau T. Profil de qualité de vie subjective chez les sujets atteints de sclérose en plaques. *Revue Neurologique.* août 2010;166(8-9):745-9.
43. Aidi A, Oudrer N, Oubaiche ML. Troubles cognitifs dans la sclérose en plaques : rôle de la dépression. *Revue Neurologique.* avr 2019;175:S87-8.
44. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* janv 2007;13(1):67-72.

45. Pfaff L. Modifications émotionnelles dans la sclérose en plaques: étude en neuropsychologie et neuroimagerie. :248.
46. Les troubles de l'humeur et des émotions dans la sclérose en plaques : une revue de la littérature. *Revue Neurologique*. 1 janv 2007;163(1):27-37.
47. Gargouri MA, Patry I, Chausson N, Smadja D. Sclérose en plaques et colère : l'association morbide. *Revue Neurologique*. mars 2017;173:S130.
48. Number of people with MS | Atlas of MS [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms#about>
49. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews*. 1 mars 2010;9(5):A387-94.
50. Foulon S, Weill A, Maura G, Dalichampt M, Debouverie M, Moreau T. Prévalence de la sclérose en plaques en France en 2012 et mortalité associée en 2013 à partir des données du Sniiram-PMSI. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 mars 2015;63:S17-8.
51. Fromont A, Biquet C, Clerc L, Moreau T. Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française. *Revue Neurologique*. 1 août 2009;165(8):671-5.
52. Blein C, Chamoux C, Reynaud D, Lepage V. Diversité des prises en charge des patients atteints de sclérose en plaques entre régions françaises. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 nov 2018;66(6):385-94.
53. Admin S, Admin S. La sclérose en plaques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-sclerose-en-plaques>
54. Sawcer S, Franklin RJM, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. juill 2014;13(7):700-9.
55. Ramagopalan SV, Knight JC, Ebers GC. Multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. *Curr Opin Neurol*. juin 2009;22(3):219-25.
56. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 21 avr 2018;391(10130):1622-36.
57. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med*. 30 août 2007;357(9):851-62.
58. Chouraki V. Études d'association pangénomique appliquées à la recherche de nouveaux facteurs de risque génétique de la maladie d'Alzheimer. :138.
59. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol*. juin 2017;264(6):1035-50.
60. Kurtzke JF. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain*. sept 2013;136(Pt 9):2904-17.

61. Cabre P, Signate A, Olindo S, Merle H, Caparros-Lefebvre D, Béra O, et al. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain*. déc 2005;128(Pt 12):2899-910.
62. McLeod JG, Hammond SR, Kurtzke JF. Migration and multiple sclerosis in immigrants to Australia from United Kingdom and Ireland: a reassessment. I. Risk of MS by age at immigration. *J Neurol*. juin 2011;258(6):1140-9.
63. Allal S, Bedrane ZB, Benabadji S, Merad A, Reguig A, Saadi K, et al. Sclérose en plaques et Vitamine D—Étude prospective d'une cohorte de patients au CHU de Tlemcen. *Revue Neurologique*. 1 mars 2017;173:S126.
64. Neau J-P, Artaud-Uriot M-S, Lhomme V, Bounaud J-Y, Lebras F, Boissonnot L, et al. Vitamine D et sclérose en plaques. Étude prospective d'une cohorte de patients de la région Poitou-Charentes. *Revue Neurologique*. 1 avr 2011;167(4):317-23.
65. Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*. mai 2009;132(Pt 5):1146-60.
66. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. juill 2010;133(Pt 7):1869-88.
67. Smolders J, Damoiseaux J. Vitamin D as a T-cell modulator in multiple sclerosis. *Vitam Horm*. 2011;86:401-28.
68. Lysandropoulos AP, Jaquiéry E, Jilek S, Pantaleo G, Schlupe M, Du Pasquier RA. Vitamin D has a direct immunomodulatory effect on CD8+ T cells of patients with early multiple sclerosis and healthy control subjects. *J Neuroimmunol*. avr 2011;233(1-2):240-4.
69. Hernández-Pedro NY, Espinosa-Ramirez G, de la Cruz VP, Pineda B, Sotelo J. Initial immunopathogenesis of multiple sclerosis: innate immune response. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:413465.
70. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One*. 13 janv 2011;6(1):e16149.
71. Girouard E, Ludivine CW, Magalhaes S, Richard D, Patrick G, Lyle W. Facteurs de risques environnementaux de Sclérose en Plaques au Nouveau-Brunswick, Canada. *Revue Neurologique*. 1 sept 2020;176:S117-8.
72. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S, KIDSEP study group. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*. oct 2007;130(Pt 10):2589-95.
73. Leibowitz U, Antonovsky A, Medalie JM, Smith HA, Halpern L, Alter M. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 1966;29(1):60-8.
74. Correale J, Farez MF. Smoking worsens multiple sclerosis prognosis: two different pathways are involved. *J Neuroimmunol*. 15 avr 2015;281:23-34.

75. Ramanujam R, Hedström A-K, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol.* oct 2015;72(10):1117-23.
76. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology.* 1 sept 2009;73(9):696-701.
77. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *Eur J Epidemiol.* nov 2013;28(11):867-74.
78. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS One.* 1 sept 2010;5(9).
79. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 avr 2019;9(4).
80. Pohl D, Krone B, Rostasy K, Kahler E, Brunner E, Lehnert M, et al. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology.* 12 déc 2006;67(11):2063-5.
81. Cabre P, Signate A, Olindo S, Merle H, Caparros-Lefebvre D, Béra O, et al. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain.* 1 déc 2005;128(12):2899-910.
82. Jörg S, Grohme DA, Erzler M, Binsfeld M, Haghikia A, Müller DN, et al. Environmental factors in autoimmune diseases and their role in multiple sclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 1 déc 2016;73(24):4611-22.
83. Mokry LE, Ross S, Timpson NJ, Sawcer S, Davey Smith G, Richards JB. Obesity and Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med.* juin 2016;13(6):e1002053.
84. Lévy G, Thouvenot E, Rodier M, Donici I, Taillard V. La sleeve gastrectomy, un facteur de risque de la sclérose en plaques ? *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 1 sept 2016;30(3):264.
85. Skarlis C, Anagnostouli M. The role of melatonin in Multiple Sclerosis. *Neurol Sci.* avr 2020;41(4):769-81.
86. Banati M, Csecsei P, Koszegi E, Nielsen HH, Suto G, Bors L, et al. Antibody response against gastrointestinal antigens in demyelinating diseases of the central nervous system. *Eur J Neurol.* nov 2013;20(11):1492-5.
87. Yong VW, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology.* sept 1998;51(3):682-9.
88. Moalem G, Leibowitz-Amit R, Yoles E, Mor F, Cohen IR, Schwartz M. Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nat Med.* janv 1999;5(1):49-55.
89. Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, Lisak R, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year

- analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler.* mars 2010;16(3):342-50.
90. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* oct 2009;8(10):889-97.
 91. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* oct 2008;7(10):903-14.
 92. Fernández O, Fernández V, De Ramón E. Azathioprine and methotrexate in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences.* 15 août 2004;223(1):29-34.
 93. Ashtari F, Savoj MR. Effects of low dose methotrexate on relapsing-remitting multiple sclerosis in comparison to Interferon β -1 α : A randomized controlled trial. *J Res Med Sci.* avr 2011;16(4):457-62.
 94. Vukusic S, Renoux C, Gignoux L, Durand-Dubief F, Achiti I, Blanc S, et al. Mitoxantrone et sclérose en plaques : efficacité et tolérance chez 123 patients. *Revue Neurologique.* janv 2004;160(1):34.
 95. Résumé des Caractéristiques du Produit : Elsep [Internet]. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0285191.htm>
 96. Résumé des Caractéristiques du Produit : Endoxan [Internet]. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0139134.htm>
 97. Brandstadter R, Katz Sand I. The use of natalizumab for multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 28 juin 2017;13:1691-702.
 98. Michel L. Mécanismes immunologiques des traitements de fond de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique - FMC.* avr 2016;7(2):159-65.
 99. Chardain A, Stankoff B. Mécanisme d'action et applications thérapeutiques du fingolimod. *MISE AU POINT.* :5.
 100. Résumé des caractéristiques du produit - Aubagio. *anx_149886_fr.pdf* [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201118149886/anx_149886_fr.pdf
 101. TECFIDERA 240 mg gél gastrorésis [Internet]. VIDAL. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
 102. Fiche info - LEMTRADA 12 mg, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60779773>

103. Lemtrada_synthese_ct14394.pdf [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-04/lemtrada_synthese_ct14394.pdf
104. Sarvepalli D, Rashid MU, Ullah W, Zafar Y, Khan M. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura : A Rare Syndrome with Alemtuzumab, Review of Monitoring Protocol. Cureus [Internet]. [cité 10 mai 2021];11(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6823085/>
105. Fiche info - OCREVUS 300 mg, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66127361#>
106. OCREVUS (ocrelizumab), immunosuppresseur (SEP d'emblée progressive) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863557/fr/ocrevus-ocrelizumab-immunosuppresseur-sep-d-emblee-progressive
107. MAYZENT (siponimod) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3196679/fr/mayzent-siponimod
108. ZEPOSIA (ozanimod) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3226174/fr/zeposia-ozanimod
109. Brochet B. Mise sur le marché du Mavenclad (cladribine). déc 2020;(163):9;10.
110. MAVENCLAD 10 mg cp [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/mavenclad-10-mg-cp-183881.html>
111. CT-19121_KESIMPTA_PIC_INS_AvisDef_CT19121_EPI728.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19121_KESIMPTA_PIC_INS_AvisDef_CT19121_EPI728.pdf
112. SEP : mise à disposition de KESIMPTA en ville et à l'hôpital [Internet]. VIDAL. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/27848-sep-mise-a-disposition-de-kesimpta-en-ville-et-a-l-hopital.html>
113. KESIMPTA 20 mg sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/kesimpta-20-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-224456.html>
114. Sclerose3.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/sclerose3.pdf>
115. Bodiguel E, Bensa C, Brassat D, Laplaud D, Le Page E, Ouallet J-C, et al. Multiple sclerosis and pregnancy. Revue Neurologique. avr 2014;170(4):247-65.
116. Recommandations Sclérose en plaques [Internet]. VIDAL. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/>
117. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with

multiple sclerosis (COPOUSEP) : a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. sept 2015;386(9997):974-81.

118. El Alaoui S, Brochet B, Ouallet J-C. Maladies démyélinisantes fulminantes du système nerveux central : enquête internationale sur les prises en charge thérapeutiques auprès des centres experts de la Sclérose en Plaques en France et à l'étranger. Editions universitaires européennes. 2010. 132 p. (OMN.UNIV.EUROP).
119. Carter JH. Concerns regarding the methodology, reporting and interpretation of the therapeutic plasma exchange in multiple sclerosis randomized sham-controlled (PLASMASEP) trial. *J Clin Apher*. 13 janv 2021;
120. Faissner S, Nikolayczik J, Chan A, Hellwig K, Gold R, Yoon M-S, et al. Plasmapheresis and immunoabsorption in patients with steroid refractory multiple sclerosis relapses. *J Neurol*. juin 2016;263(6):1092-8.
121. Fazekas F, Sørensen PS, Filippi M, Ropele S, Lin X, Koelmel HW, et al. MRI results from the European Study on Intravenous Immunoglobulin in Secondary Progressive Multiple Sclerosis (ESIMS). *Mult Scler*. août 2005;11(4):433-40.
122. Fazekas F, Lublin FD, Li D, Freedman MS, Hartung HP, Rieckmann P, et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology*. 22 juill 2008;71(4):265-71.
123. Andersson K-E. Antimuscarinic Mechanisms and the Overactive Detrusor: An Update. *EUROPEAN UROLOGY*. 2011;10.
124. Nicholas R, Young C, Friede T. Bladder symptoms in multiple sclerosis : a review of pathophysiology and management. *Expert Opinion on Drug Safety*. 1 nov 2010;9(6):905-15.
125. Fredrikson S. Nasal spray desmopressin treatment of bladder dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. juill 1996;94(1):31-4.
126. Résumé des Caractéristiques du Produit - Botox [Internet]. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0283754.htm>
127. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, Seze MD, Game X, Haab F, et al. Botulinum Toxin A (BotoxW) Intradetrusor Injections in Adults with Neurogenic Detrusor Overactivity/Neurogenic Overactive Bladder: A Systematic Literature Review. *European urology*. 2008;13.
128. Khan S, Game X, Kalsi V, Gonzales G, Panicker J, Elneil S, et al. Long-term effect on quality of life of repeat detrusor injections of botulinum neurotoxin-A for detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis. *J Urol*. avr 2011;185(4):1344-9.
129. Panicker JN, de Sèze M, Fowler CJ. Rehabilitation in practice : neurogenic lower urinary tract dysfunction and its management. *Clin Rehabil*. juill 2010;24(7):579-89.
130. Recommandations Cystite aiguë de la femme [Internet]. VIDAL. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/cystite-aigue-de-la-femme-1566.html>

131. Recommandations Infections urinaires masculines [Internet]. VIDAL. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/infections-urinaires-masculines-3753.html>
132. Foley FW, LaRocca NG, Sanders AS, Zemon V. Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. *Mult Scler.* déc 2001;7(6):417-21.
133. Safarinejad MR. Evaluation of the safety and efficacy of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol.* janv 2009;181(1):252-8.
134. Bilan et traitement des troubles de l'érection [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/troubles-erectiles-erection/consultation-traitement>
135. Dasgupta R, Wiseman OJ, Kanabar G, Fowler CJ, Mikol DD. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. *J Urol.* mars 2004;171(3):1189-93; discussion 1193.
136. Heinzlef O, Monteil-Roch I. Traitement médicamenteux de la spasticité dans la sclérose en plaques. *Revue Neurologique.* avr 2012;168:S62-8.
137. Résumé des Caractéristiques du Produit - Baclofène [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232890.htm>
138. SIRDALUD 4 mg, comprimé sécable - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/SIRDALUD-4-mg-comprime-secable>
139. Résumé des caractéristiques du produit - DANTRIUM 100 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60385682&typedoc=R>
140. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung H-P, Soelberg Sørensen P, Thompson AJ, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult Scler.* oct 2016;22(11):1386-96.
141. Résumé des Caractéristiques du Produit - Sativex [Internet]. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242579.htm>
142. Commercialisation bloquée de SATIVEX : les patientsexperts SEP interpellent Marisol Touraine [Internet]. VIDAL. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/18759-commercialisation-bloquee-de-sativex-les-patients-experts-sep-interpellent-marisol-touraine.html>
143. Olivier Véran donne le feu vert au cannabis médical en France : une expérimentation menée dans 215 structures de soin volontaires sur l'ensemble du territoire [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 11 mai 2021]. Disponible sur :

<https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/olivier-veran-donne-le-feu-vert-au-cannabis-medical-en-france>

144. Taus C, Giuliani G, Pucci E, D'Amico R, Solari A. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002818.
145. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Zakeri H. Comparison of the effect of aspirin and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a randomized, blinded, crossover study. *Neurol Res.* nov 2012;34(9):854-8.
146. Ledinek AH, Sajko MC, Rot U. Evaluating the effects of amantadin, modafinil and acetyl-l-carnitine on fatigue in multiple sclerosis – result of a pilot randomized, blind study. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* déc 2013;115:S86-9.
147. Rammohan K, Rosenberg J, Lynn D, Blumenfeld A, Pollak C, Nagaraja H. Efficacy and safety of modafinil (Provigil®) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 2002;72(2):179-83.
148. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology.* 12 avr 2005;64(7):1139-43.
149. Möller F, Poettgen J, Broemel F, Neuhaus A, Daumer M, Heesen C. HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* août 2011;17(8):1002-9.
150. Inc MG. Results from a randomized double-blind crossover study comparing... by Dr. Jean Christophe ouallet [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2014/ACTRIMS-ECTRIMS2014/63763/jean.christophe.ouallet.results.from.a.randomized.double-blind.crossover.study.html>
151. Lovera JF, Frohman E, Brown TR, Bandari D, Nguyen L, Yadav V, et al. Memantine for cognitive impairment in multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler.* juin 2010;16(6):715-23.
152. Peyro Saint Paul L, Creveuil C, Heinzlef O, De Seze J, Vermersch P, Castelnovo G, et al. Efficacy and safety profile of memantine in patients with cognitive impairment in multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled study. *J Neurol Sci.* 15 avr 2016;363:69-76.
153. Brissart H, Leroy M, Debouverie M. Première évaluation d'un programme de remédiation cognitive chez des patients atteints de sclérose en plaques : PROCOG-SEP. *Revue Neurologique.* avr 2010;166(4):406-11.
154. Vandembark AA, Culbertson NE, Bartholomew RM, Huan J, Agotsch M, LaTocha D, et al. Therapeutic vaccination with a trivalent T-cell receptor (TCR) peptide vaccine restores deficient FoxP3 expression and TCR recognition in subjects with multiple sclerosis. *Immunology.* janv 2008;123(1):66-78.
155. Fox RJ, Coffey CS, Conwit R, Cudkowicz ME, Gleason T, Goodman A, et al. Phase 2 Trial of Ibudilast in Progressive Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 29

août 2018 [cité 12 mai 2021]; Disponible sur:
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1803583>

156. Montalban X, Arnold D, Weber MS, Martin E, Syed S, Dangond F, et al. Analyse primaire d'une étude de Phase 2 randomisée, contrôlée par placebo évaluant l'évobrutinib (M2951), un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, chez des patients atteints d'une forme récurrente de sclérose en plaques. *Revue Neurologique*. 1 avr 2019;175:S100.
157. Montalban X, Shaw J, Dangond F, Martin E, Grenningloh R, Weber MS, et al. Effet de l'Evobrutinib, inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, sur les taux de cellules immunitaires et d'immunoglobulines sur 48 semaines dans le cadre d'une étude de phase 2 sur la sclérose en plaques récurrente. *Revue Neurologique*. 1 sept 2020;176:S81.
158. Vermersch P, Benrabah R, Schmidt N, Zéphir H, Clavelou P, Vongsouthi C, et al. Masitinib treatment in patients with progressive multiple sclerosis: a randomized pilot study. *BMC Neurol*. 12 juin 2012;12:36.
159. Zheng J, Wu J, Ding X, Shen HC, Zou G. Small molecule approaches to treat autoimmune and inflammatory diseases (Part I): Kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 15 avr 2021;38:127862.
160. Qizenday-fiche-conseil-professionnel.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur : <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/19058/qizenday-fiche-conseil-professionnel.pdf>
161. ATU/RTU - QIZENDAY 100 mg, gélule - ANSM [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/qizenday-100-mg-gelule>
162. Cadavid D, Mellion M, Hupperts R, Edwards KR, Calabresi PA, Drulović J, et al. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 1 sept 2019;18(9):845-56.
163. Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, Bevan C, Boscardin WJ, Mei F, et al. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *The Lancet*. 2 déc 2017;390(10111):2481-9.
164. Shirani A, Okuda DT, Stüve O. Therapeutic Advances and Future Prospects in Progressive Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. janv 2016;13(1):58-69.
165. Goujon C, Consigny P, Mrejen S, Bouchaud O, Rosenheim M. Vaccination et sclérose en plaques : les résultats d'une enquête Delphi. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juin 2017;47(4, Supplement):S131-2.
166. Moal JML. Vaccination and demyelination: Is there a link? Examples with anti-hepatitis B and papillomavirus vaccines. :258.
167. Lebrun-Fréney C, Mathey G, Casez O, Cohen M, Rico-Lamy A, Pourcher V, et al. Recommandations de la Société francophone de la sclérose en plaques « Vaccinations et Sclérose En Plaques » : aspects pratiques. *Pratique Neurologique - FMC*. 1 nov 2019;10(4):213-21.

168. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=322>
169. Vaccins vivants atténués [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-vivants-attenués>
170. Donzé C, Papeix C, Dinh A, De Sèze M, Even A, Scheiber-Nogueira MC, et al. Recommandations de la Société française de la sclérose en plaques « infections urinaires et sclérose en plaques » : aspects pratiques. *Pratique Neurologique - FMC*. 1 sept 2020;11(3):196-201.
171. La SEP et le phénomène d'Uhthoff | Sep Ensemble [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur : <https://www.sep-ensemble.fr/symptomes-diagnostic/sep-phenomene-uhthoff>
172. Davis SL, Jay O, Wilson TE. Thermoregulatory dysfunction in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2018;157:701-14.
173. Audrey Hochard. Désir d'enfant et grossesse. *Le courrier de la sclérose en plaque*. nov 2018;(154):12 à 17.
174. Vukusic S, Confavreux C. Sclérose en plaques et grossesse. :11.
175. Sawcer S, Franklin RJM, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *The Lancet Neurology*. juill 2014;13(7):700-9.
176. Amato MP, Portaccio E. Fertility, Pregnancy and Childbirth in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs*. mars 2015;29(3):207-20.
177. Langer-Gould AM. Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis: CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. juin 2019;25(3):773-92.
178. FAI2R /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis*. avr 2021;80(4):527-38.
179. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, Giannesini C, Papeix C, Bensa C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. sept 2020;77(9):1-10.
180. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, Carmisciano L, Cordioli C, Moiola L, et al. Disease-Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. avr 2021;89(4):780-9.
181. Sormani MP, Salvetti M, Labauge P, Schiavetti I, Zephir H, Carmisciano L, et al. DMTs and Covid-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France. *Ann Clin Transl Neurol*. 7 juill 2021;8(8):1738-44.

182. COPAXONE 40 mg/ml sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/copaxone-40-mg-ml-sol-inj-en-seringue-preremplie-165521.html>
183. PLEGRIDY 125 µg sol inj en seringue préremplie SC [Internet]. VIDAL. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/plegridy-125-g-sol-inj-en-seringue-preremplie-sc-146085.html>
184. AVONEX 30 µg/0,5 ml sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/avonex-30-g-0-5-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-107801.html>
185. BETAFERON 250 µg/ml pdre/solv p sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/betaferon-250-g-ml-pdre-solv-p-sol-inj-en-seringue-preremplie-76142.html>
186. EXTAVIA 250 µg/ml pdre/solv p sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/extavia-250-g-ml-pdre-solv-p-sol-inj-87171.html>
187. REBIF 44 µg sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/rebif-44-g-sol-inj-en-stylo-prerempli-100470.html>
188. Voirin M. Dispensation des traitements de fond de la sclérose en plaques à l'officine. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 févr 2018;57(573):26-30.
189. AUBAGIO 14 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/aubagio-14-mg-cp-pellic-133438.html>
190. SEP-fiche-Aubagio-2017.pdf [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur : <http://www.rhone-alpes-sep.org/wp-content/uploads/2013/02/SEP-fiche-Aubagio-2017.pdf>
191. Tecfidera-fiche-patient05112015-4135.pdf [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/recherche/location.href='/media-files/12217/tecfidera-fiche-patient05112015-4135.pdf'>
192. GILENYA 0,5 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gilenya-0-5-mg-gel-106377.html>
193. Fingolimod-gilenya-fiche-patient-2020.pdf [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/recherche/location.href='/media-files/21053/fingolimod-gilenya-fiche-patient-2020.pdf'>
194. Nutrition et sclérose en plaques : le point de la littérature. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 1 févr 2018;32(1):67-80.
195. Fitzgerald KC, Munger KL, Hartung HP, Freedman MS, Montalbán X, Edan G, et al. Sodium intake and multiple sclerosis activity and progression in BENEFIT. *Ann Neurol*. juill 2017;82(1):20-9.

196. Viande : limiter sa consommation | Manger Bouger [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur : <https://www.mangerbouger.fr/Les-recommandations/Reduire/La-viande-porc-boeuf-veau-mouton-agneau-abats>
197. Riccio P. The proteins of the milk fat globule membrane in the balance. *Trends in Food Science & Technology*. 1 sept 2004;15(9):458-61.
198. Liuzzi GM, Latronico T, Rossano R, Viggiani S, Fasano A, Riccio P. Inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on MMP-9 release from microglial cells--implications for complementary multiple sclerosis treatment. *Neurochem Res*. déc 2007;32(12):2184-93.
199. Riccio P, Rossano R. Nutrition Facts in Multiple Sclerosis. *ASN Neuro* [Internet]. 9 févr 2015 [cité 17 mai 2021];7(1). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4342365/>
200. Fontán-Lozano A, López-Lluch G, Delgado-García JM, Navas P, Carrión AM. Molecular bases of caloric restriction regulation of neuronal synaptic plasticity. *Mol Neurobiol*. oct 2008;38(2):167-77.
201. Piccio L, Stark JL, Cross AH. Chronic calorie restriction attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Leukoc Biol*. oct 2008;84(4):940-8.
202. Sélénium - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/selenium.html>
203. Microbiote et SEP | Sep Ensemble [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.sep-ensemble.fr/la-sep-au-quotidien/microbiote-sep>
204. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
205. Joffre C, Diné A-L, Layé S. Neuro-inflammation dans les maladies neurologiques. Rôle des probiotiques. *Phytothérapie*. 1 déc 2018;16.
206. Mowry EM, Glenn JD. The Dynamics of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis in Relation to Disease. *Neurologic Clinics*. 1 févr 2018;36(1):185-96.
207. A. Hochard - Contribution naturopathique au suivi d'une femme de 38 ans atteinte de sclérose en plaques rémittente depuis 10 ans ; 2017.
208. Baudoux D, Breda ML. Huiles essentielles chémotypées. *Amyris*. 2018. 98 p. (Aromathérapie scientifique).
209. Baudoux D. Aromathérapie [Internet]. Dunod; 2017 [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/aromatherapie--9782100754557.htm>
210. Laville P. Place de l'homéopathie dans la prise en charge de la sclérose en plaques : à propos de quatre observations. *La Revue d'Homéopathie*. 1 mars 2012;3(1):15-9.

211. LPP : Cannes et béquilles [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/tips//chapitre/index_chap.php?p_ref_menu_code=261&p_site=AMELI
212. De Sèze M, Raibaut P, Gallien P, Even-Schneider A, Denys P, Bonniaud V, et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for treatment of the overactive bladder syndrome in multiple sclerosis: results of a multicenter prospective study. *NeuroUrol Urodyn*. mars 2011;30(3):306-11.
213. Lúcio AC, Perissinoto MC, Natalin RA, Prudente A, Damasceno BP, D'ancona CAL. A comparative study of pelvic floor muscle training in women with multiple sclerosis: its impact on lower urinary tract symptoms and quality of life. *Clinics (Sao Paulo)*. sept 2011;66(9):1563-8.
214. Traitements non médicamenteux de la spasticité dans la sclérose en plaques. *Revue Neurologique*. 1 avr 2012;168:S57-61.
215. [apf_sep_communication_et_sep_avril_2002.pdf](#) [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/IMG/pdf/apf_sep_communication_et_sep_avril_2002.pdf?fbclid=IwAR3yhXAuxNGlJmJmop7r3D7H0KaccOdMZnR15VJQTEVo1iFTh7v54cqsivU
216. [Sclerose-en-plaques-dossier-orthophoniste-308-1.pdf](#) [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://fno.fr/wp-content/uploads/2018/09/sclrose-en-plaques-dossier-orthophoniste-308-1.pdf?fbclid=IwAR06TVUWS2i24TkyoFxRD4dwUU3hkw8lly8fp9PdCPjSgagctLu1u9KStw>
217. L'ergothérapie [Internet]. Mieux vivre avec la SEP. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur : <https://www.mieux-vivre-avec-la-sep.com/quotidien/bien-etre/ergotherapie/>
218. L'acupuncture est-elle efficace dans la SEP ? | Sep Ensemble [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur : <https://www.sep-ensemble.fr/chroniques-charlotte/acupuncture-sclerose-en-plaques-efficace>
219. Dr Charbonnier N. Mieux connaître l'usage de la réflexologie dans la SEP. *Le courrier de la sclérose en plaque*. févr 2012;(130):1.
220. Unité d'exploration et de traitement des troubles du sommeil - CHU de Caen [Internet]. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-caen.fr/sommeil.html>
221. Guyot M-M, Agnani M-O, Hauteœur P, Donzé C. Consultation pluridisciplinaire spécialisée : activité physique adaptée et sclérose en plaques. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 1 oct 2011;54:e175.
222. Kerdoncuff V, Durufle A, Le Tallec H, Lassalle A, Petrilli S, Nicolas B, et al. Activité sportive et sclérose en plaques. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. 1 févr 2006;49(1):32-6.
223. Sport | Ligue française contre la sclérose en plaques [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ligue-sclerose.fr/Vivre-avec-la-SEP/Sport>

224. Siel Bleu - La santé par l'activité physique adaptée ! [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.sielbleu.org>
225. Allocation aux adultes handicapés (AAH) [Internet]. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F12242>
226. Anonyme. L'allocation aux adultes handicapés (Aah) [Internet]. Caf.fr. 2021 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.caf.fr/allocataires/droits-et-prestations/s-informer-sur-les-aides/solidarite-et-insertion/l-allocation-aux-adultes-handicapes-aah>
227. Handicapées S d'État auprès du P ministre chargé des P, handicapées S d'État auprès du P ministre chargé des P. La carte mobilité inclusion (CMI) [Internet]. Secrétariat d'État auprès du Premier ministre chargé des Personnes handicapées. 2021 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://handicap.gouv.fr/les-aides-et-les-prestations/prestations/article/la-carte-mobilite-inclusion-cmi>
228. Travail M du, l'Insertion de l'Emploi et de, Travail M du, l'Insertion de l'Emploi et de. Emploi et handicap : la reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) [Internet]. Ministère du Travail, de l'Emploi et de l'Insertion. 2021 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur : <https://travail-emploi.gouv.fr/emploi-et-insertion/emploi-et-handicap/rqth>
229. handicapées S d'État auprès du P ministre chargé des P, handicapées S d'État auprès du P ministre chargé des P. Prestation de compensation du handicap (PCH) [Internet]. Secrétariat d'État auprès du Premier ministre chargé des Personnes handicapées. 2021 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur : <https://handicap.gouv.fr/les-aides-et-les-prestations/prestations/article/prestation-de-compensation-du-handicap-pch>
230. Accueil [Internet]. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur : <http://www.rbn-sep.org/>
231. La SEP en Basse Normandie [Internet]. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur : <http://www.rbn-sep.org/index.php/la-sep-en-basse-normandie>
232. Qui sont ces proches aidants ? | Sep Ensemble [Internet]. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur : <https://www.sep-ensemble.fr/rapprochons-nous/sondage-qui-sont-ces-aidants>
233. Aidant : Un rôle important mais pas facile | Sep Ensemble [Internet]. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur : <https://www.sep-ensemble.fr/role-de-l-entourage/aidant-role-pas-facile>
234. SFSEP_SEP-59.pdf [Internet]. [cité 3 oct 2021]. Disponible sur : https://sfsep.org/wp-content/uploads/documents/SFSEP_SEP-59.pdf

ANNEXES

Annexe 1: Critère de McDonald 2017 pour la forme RR de la SEP, extrait de "L'actualisation des aspects cliniques et des critères diagnostiques de la sclérose en plaque", A. Kwiatkowski.(5)

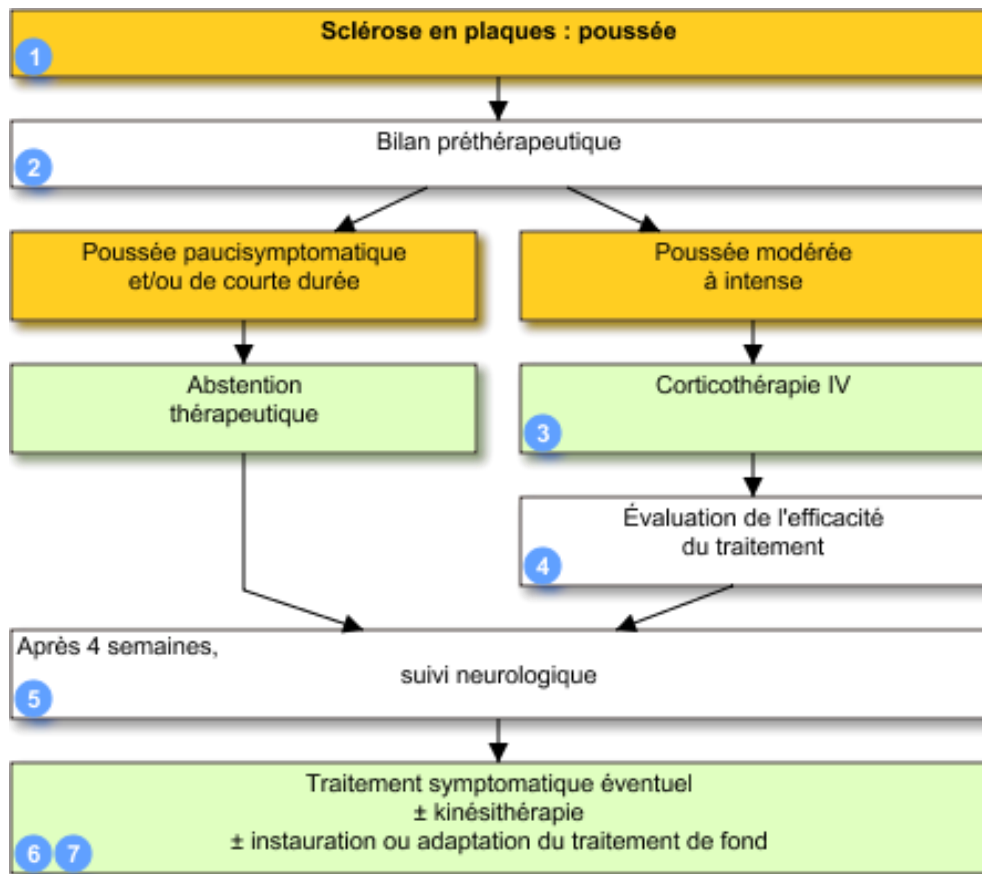
Présentation clinique	Données complémentaires indispensables au diagnostic de SEP rémittente
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'au moins 1 lésion	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM
1 poussée clinique, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par la présence d'une synthèse intrathécale d'IgG
1 poussée clinique, données cliniques témoignant d'une seule lésion	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par la présence de bandes oligoclonales surnuméraires dans la liquide cébrospinal (LCS)

Typique pour la SEP	Atypique pour la SEP
Névrite optique unilatérale, modérée avec récupération partielle ou complète	Névrite optique bilatérale, névrite optique sévère, séquelle majeure après une névrite optique
Diplopie due à une ophtalmoplégie internucléaire	Céphalée +/- diplopie ou flou visuel
Déficit facial sensitif ou névralgie trigéminal chez un sujet jeune	Atteinte cognitive aiguë et subaiguë
Syndrome cérébelleux incluant ataxie et nystagmus	Sensation vertigineuse ou de malaise sans signe d'atteinte du tronc cérébral ou du cervelet
Syndrome médullaire sensitif ou moteur avec récupération partielle ou incomplète	Hypoesthésie distale non évocatrice d'une atteinte centrale
	Myélopathie transverse complète

Annexe 3: Tableau récapitulatif des types de patrons de lésions actives, d'après Lucchinetti et al., 2000

Aspect	Patron I	Patron II	Patron III	Patron IV
Fréquence	12% surtout les SEP « aiguës »	53% pour toutes les formes	30% surtout SEP « aiguës »	3% pour l'ensemble, mais 30% des formes PP
Inflammation	Lymphocytes T et macrophages	Lymphocytes T et macrophages	Lymphocytes T, macrophages, microglie activée	Lymphocytes T et macrophages
IgG et complément	Absents	Présents	Absents	Absents
Démyélinisation	Périveineuse, limite nette	Périveineuse limite nette	Concentrique, pas périveineuse, limite floue	Mort des oligodendrocytes en périphérie de la plaque
Pertes de protéines myéliniques	Toutes ensembles	Toutes ensembles	Surtout la MAG	Toutes ensembles
Raréfaction des oligodendrocytes	Non	Non	Oui	Oui
Remyélinisation dans les shadow plaques associées	Oui	Oui	Non	Non

0	Normalité
1	- Signes anormaux sans handicap
2	- Handicap minimum, fatigabilité dans les tâches motrices, ou - Monoparésie discrète (cotation musculaire à 4 sur 1 ou 2 groupes musculaires)
3	- Paraparésie légère à modérée (cotation à 3-4 sur plusieurs groupes musculaires), ou - Monoparésie sévère (cotation à 2 sur un ou deux groupes musculaires)
4	- Paraparésie ou hémiparésie sévère (cotation à 2-3 sur plusieurs groupes musculaires), ou - Quadriparésie modérée (cotation à 3-4 sur les groupes musculaires des 4 membres), ou - Monoplégie (cotation à 0-1 sur des groupes musculaires de ce membre)
5	- Paraplégie (cotation à 0-1 sur des groupes musculaires de ces membres), ou - Hémiplégie (cotation à 0-1 sur des groupes musculaires de ces membres), ou - Quadriparésie sévère (cotation à 2-3 sur les groupes musculaires de ces 4 membres)
6	- Tétraplégie (cotation à 0-1 sur des groupes musculaires des 4 membres)





Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

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

TITRE

ACCOMPAGNEMENT DES PATIENT(E)S ATTEINT(E)S DE SCLEROSE EN PLAQUES A L'OFFICINE

Résumé

La Sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative chronique, inflammatoire et démyélinisante affectant le SNC. C'est la première cause de handicap non traumatique chez le jeune adulte. Les causes de cette maladie ne sont pas clairement définies, mais des facteurs génétiques et environnementaux ont été identifiés. Nous savons que les mécanismes de démyélinisation impliquent le système immunitaire. Cette maladie s'exprime à travers des symptômes variables en fonction des régions du SNC affectées, impactant la vie des patients en affectant leurs capacités physiques (trouble de l'équilibre, spasticité musculaire...) et mentales (troubles cognitifs, anxiété, dépression...). Bien que la maladie soit incurable, les recherches récentes ont permis d'étendre considérablement l'arsenal thérapeutique, notamment pour les traitements de fond, dont un certain nombre est disponible en ville. Cette thèse fait état des connaissances actuelles concernant la SEP, ses symptômes et ses traitements afin de clarifier le champ d'action possible à l'échelle officinale pour améliorer la prise en charge et l'accompagnement des patients atteints de SEP.

TITLE

SUPPORT OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN THE PHARMACY

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic neurodegenerative disease, inflammatory and demyelinating, affecting the central nervous system. MS is the leading cause of non-traumatic handicap among young adults. The underlying cause of MS is not clear, however, genetic and environmental factors have been identified. We know that the immune system is involved in the mechanisms of demyelination. The disease occurs through varying symptoms depending on the affected regions of the central nervous system, which can negatively influence patient's physical (impaired balance, muscle spasticity...) and mental abilities (cognitive impairment, anxiety, depression ...). While there is no cure for MS, recent studies have considerably broadened the therapeutic arsenal, notably background treatments, a certain number of which are readily available in pharmacies. This thesis is an assessment of the state-of-the-art concerning MS, its symptoms and associated treatments in order to define the scope of possibilities at the officinal level in the hopes of improving care and management of MS patients.

Mots-clés

Sclérose en plaques, facteurs, traitements, conseil, officine, vaccination, proches, alimentation, Covid-19, grossesse