



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



N° de thèse : 3

THÈSE

Présentée
à la Faculté de Pharmacie
de Dijon

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

soutenue publiquement le 16 mars 2017

par

VESCOVO Julie

Le 02 septembre 1991 à Dole

**SUIVI D'ADHESION A L'OFFICINE DES PATIENTS ATTEINTS DE
SCLEROSE EN PLAQUES SOUS NOUVEAU TRAITEMENT ORAL
TECFIDERA®**

JURY :	Madame CHRISTINE Marie	(Président)
	Monsieur MICHIELS Yves	(Directeur)
	Madame GENTET Anne	(Membre invité)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



N° de thèse : 3

THÈSE

Présentée
à la Faculté de Pharmacie
de Dijon

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

soutenue publiquement le 16 mars 2017

par

VESCOVO Julie

Le 02 septembre 1991 à Dole

**SUIVI D'ADHESION A L'OFFICINE DES PATIENTS ATTEINTS DE
SCLEROSE EN PLAQUES SOUS NOUVEAU TRAITEMENT ORAL
TECFIDERA®**

JURY :	Madame MARIE Christine	(Président)
	Monsieur MICHIELS Yves	(Directeur)
	Madame GENTET Anne	(Membre invité)

LISTE DU PERSONNEL

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé - Pharmacie
ANNEE 2016-2017
Vice-Doyen : M. Yves ARTUR

Professeurs

ARTUR Yves
CHAMBIN Odile
GROS Claude
HEYDEL Jean-Marie
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth
LESNIEWSKA Eric
MARIE Christine
OFFER Anne-Claire
TESSIER Anne
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique
Pharmacotechnie
Chimie organique
Biochimie, biologie moléculaire
Pharmacognosie
Biophysique
Physiologie
Pharmacognosie
Physiologie
Physiopathologie, génétique

PU-PH

KOHLI Evelyne
GIRODON François

Immunologie, Virologie
Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc
BELON Jean-Paul

Physiologie
Pharmacologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille
ASSIFAOUÏ Ali
BASSET Christelle
BERARD Véronique
BETELLI Laetitia
BOUYER Florence
BOUYER Frédéric
CACHIA Claire
COLLIN Bertrand
DESBOIS Nicolas
FAURE Philippe
GUELDRY Serge
LEMAITRE Jean-Paul
NEIERS Fabrice
enzymologie
ROCHELET Murielle
SEGUY Nathalie
SEIGNEURIC Renaud
TABUTIAUX Agnès

Pharmacotechnie
Pharmacotechnie
Immunologie, hématologie
Pharmacotechnie
Chimie analytique
Pharmacologie
Chimie physique, Chimie générale
Biomathématiques
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
Chimie organique
Biochimie générale et clinique
Biologie cellulaire
Bactériologie
Biochimie, biologie moléculaire,

Chimie analytique
Mycologie médicale, botanique
Biophysique
Droit et Economie de la Santé

VIENNEY Fabienne
WENDREMAIRE Maëva

Biophysique
Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu
FAGNONI Philippe
LIRUSSI Frédéric
SAUTOUR Marc
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique
Pharmacie clinique
Toxicologie, toxicovigilance
Biodiversité végétale et fongique
Pharmacologie, Pharmacocinétique

PRCE

ROUXEL Virginie

Anglais

AHU

GOULARD DE CURRAIZE Claire
CRANSAC Amélie

Bactériologie
Pharmacie Clinique

PAST Officine

MACE Florent
MORVAN Laetitia

Enseignants Contractuels Officine

MICHIELS Yves
SOLARI Marie-Alexandra



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



NOTE

L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, **Monsieur Michiels** pour la confiance et la liberté qu'il a su m'accorder tout au long de mon travail. Je tiens à le remercier également pour son soutien moral, la grande disponibilité dont il a toujours fait preuve et pour m'avoir fait bénéficier de son savoir dans le domaine de la sclérose en plaques.

Je tiens à exprimer ma gratitude à **Madame Marie** de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse, ainsi que pour ses conseils et son aide si précieuse.

Une pensée et un grand merci à **Madame Gentet** de m'avoir soutenue dans mon projet du début jusqu'à la fin, et de m'avoir accueillie lors de mon stage de sixième année ainsi que l'ensemble de l'équipe.

Je tiens également à remercier, mes amis : **Aude Le Corgne, Marion Barberet, Bérengère Goy, Alexandre Jay, Kadder Mahi-Moussa et Pauline Prévitali** pour leur soutien et leur amitié pendant ces sept longues années de dur labeur.

Un merci tout particulier à **Sébastien Guillaume** pour sa patience et son soutien au quotidien pendant la préparation de cette thèse mais également pour l'amour qu'il a su me porter.

Je remercie également, les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce projet, érudits ou parents, ainsi qu'une pensée pour mon **frère Valentin et ma sœur Louise**.

Enfin, je remercie tout particulièrement, mes parents **Sylvie et Olivier**, pour tout ce qu'ils m'ont apporté durant cette année mais également pour toutes les autres depuis ma naissance. Je les remercie pour leur soutien sans failles ainsi que pour la personne qu'ils ont fait de moi aujourd'hui.

SERMENT

En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

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

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

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

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

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

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	13
Chapitre 1 : Présentation de la pathologie.....	14
1. Définition et Epidémiologie.....	14
2. Etiologies	15
2.1 Facteurs génétiques.....	15
2.1.1 Système majeur d’histocompatibilité et la SEP	16
2.1.2 Les études de jumeaux	16
2.2 Facteurs environnementaux	17
2.2.1 Facteurs de risque infectieux.....	17
2.2.2 Facteurs de risque non infectieux.....	19
3. Physiopathologie (50).....	27
4. Formes d’évolution	30
4.1 La forme Récurrente-Rémittente (R-R).....	31
4.2 La forme secondairement progressive	31
4.3 La forme primaire progressive (PP)	32
4.4 Forme progressive avec poussées.....	33
5. Symptômes (1).....	33
5.1 Signes sensitifs :	33
5.2 Signes moteurs :.....	34
5.3 Signes visuels :	34
5.4 Troubles de l’équilibre :.....	35
5.5 Troubles génito-urinaires :.....	35
5.6 Troubles divers	35
5.7 Autres symptômes :	35
6. Diagnostic (1).....	36
6.1 L’Imagerie par résonance magnétique.....	36
6.2 La dissémination temporelle.....	37
6.3 La dissémination spatiale.....	37
6.4 Examens complémentaires :	40
6.4.1 Bilan biologique	40
6.4.2 Analyse du liquide cérébro-spinal par ponction lombaire.....	40
7. Diagnostic différentiel (1).....	40
8. Grossesse et SEP (68)	41
9. Approche psychologique du patient.....	43
9.1 Le processus d’acceptation.....	43

9.1.1	Le choc initial.....	43
9.1.2	La dénégation	43
9.1.3	La révolte.....	43
9.1.4	Le marchandage	43
9.1.5	La tristesse, le retour sur soi.....	44
9.1.6	L'acceptation.....	44
9.2	Les blocages dans le processus d'acceptation	44
9.2.1	La résignation.....	45
9.2.2	La pseudo-acceptation.....	45
Chapitre 2 : Traitements de la Sclérose en Plaques		46
1.	Prise en charge des poussées (1).....	47
2.	Traitement de fond.....	48
2.1	Les biothérapies.....	48
2.1.1	Les interférons.....	49
2.1.2	Plegridy- interféron bêta 1-a.....	52
2.1.3	Acétate de glatiramère : Copaxone®	53
2.1.4	Les immunosuppresseurs spécifiques de la SEP	55
2.2	Les traitements oraux.....	59
2.2.1	Fingolimod (Gilenya®) (72)	59
2.2.2	Teriflunomide (Aubagio®)(73).....	62
2.3	Schéma récapitulatif	63
2.4	Les traitements symptomatiques(1).....	64
2.4.1	La spasticité.....	64
2.4.2	Les troubles vésico-sphinctériens.....	64
2.4.3	Les douleurs paroxystiques	64
2.4.4	Autres	64
CHAPITRE 3 : Suivi d'adhésion des patients sous Tecfidera® : mise en place d'entretiens pharmaceutiques à l'officine		65
1.	Tecfidera® (Diméthylfumarate) : Définition et efficacité du traitement.....	66
1.1	Qu'est-ce que Tecfidera® ? (76)	66
1.2	Pharmacocinétique et Mécanisme d'action	66
1.3	Schéma d'administration	66
1.4	Effets indésirables.....	67
1.5	Précautions d'emploi (78)	68
1.6	Efficacité du Tecfidera®	68
1.7	Conseils au patient lors de la première dispensation.....	69

2. Etude réalisée à l'officine : Mise en place d'entretiens pharmaceutiques ; suivi d'adhésion au traitement	70
2.1 Les moyens mis en œuvre pour réaliser ces entretiens.....	70
2.1.1 La réalisation d'un rétro- planning	70
2.1.2 La recherche bibliographique	71
2.1.3 L'équipe officinale	71
2.1.4 La plateforme informatique (ANNEXE 6).....	71
2.2 Déroulement de la mission	72
2.2.1 Le nombre d'entretiens réalisés.....	72
2.2.2 Type d'entretien proposé.....	72
2.2.3 La thématique des entretiens	73
2.2.4 La place de l'interprofessionalité	74
2.3 Résultats.....	75
2.4 Discussion.....	78
Bibliographie	84
Annexe n°1 : Exemple d'une ordonnance de Tecfidera®	90
Annexe n°2 : Fiche médicament	91
Annexe n°3 : Lettre adressée au médecin traitant	92
Annexe n°4 : Lettre adressée au neurologue	93
Annexe n°5 : Fiche d'informations sur le traitement donnée au patient	94
Annexe n°6 : Exemple des items de la plateforme informatique	95
Annexe n°7 : Fiche procédure	96
Annexe n° 8 : Entretien n°1.....	97
Annexe n°10 : Entretien n°3.....	104
Annexe n° 11 : Entretien n°4.....	106

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition géographique mondiale de la SEP(2).....	14
Figure 2: Plaque de démyélinisation (60).....	28
Figure 3: La phase inflammatoire	29
Figure 4: Les différents modes d'évolution de la sclérose en plaques(63).....	30
Figure 5: Forme rémittente-récurrente(64).....	31
Figure 6: Forme secondairement progressive(64).....	32
Figure 7: Forme primaire progressive(64)	32
Figure 8: Grossesse et SEP(68).....	42
Figure 9: Les stades de changement : stades de Prochaska.....	44
Figure 10: Structure protéique de l'interféron bêta.....	49
Figure 11: Actions multiples des thérapies utilisées dans la SEP (59)	63
Figure 12: Rétro-planning du mois de janvier 2016 à avril 2016	70
Figure 13 : Arbre décisionnel d'un programme d'accompagnement de patients.....	73

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les critères de McDonald.....	39
Tableau 2: Signes typiques de la Sclérose en Plaques et "drapeaux rouges" évoquant un autre diagnostic	41
Tableau 3: Schéma d'administration des interférons.....	50
Tableau 4: Résumé de l'entretien	77
Tableau 5:Eléments facilitateurs et limites du projet	79

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique
AFFSAPS : Agence Française
AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
ALAT : Alanine-Aminotransférase
ALD : Affection Longue Durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de la Santé et du Médicament
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ARN : Acide Ribo-Nucléique
ARNm : Acide Ribo-Nucléique Messenger
ASAT : Aspartate-Aminotransférase
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
CMH : Complexe Majeur d'histocompatibilité
CNATMS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
DDE : Direction Départementale des Equipements
EBV : Virus d'Epstein Barr
ECTRIMS: European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis
EMA : Agence Européenne du Médicament
HAS : Haute Autorité de Santé
HERV : Rétrovirus Endogène Humain
HHV : Virus Herpès 6 Humain
IFN : Interférons
Il : Interleukine
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LEMP : Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive
MBP: Myeline Binding Protein
NO: Monoxyde d'azote
NORB : Névrite Optique Rétrobulbaire
PCR : Polymerase Chain Reaction
PLOS : Public Library Of Sciences
PMU : Policlinique Médicale Universitaire
PP : Primairement- Progressive
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RR : Rémittente- Récurrente
SCI : Syndrome Cliniquement Isolé
SEP : Sclérose en Plaques
SNC : Système Nerveux Central
SP : Secondairement Progressive
TCR : T Cell Receptor
TSQM : Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
UV : Ultra-Violets

INTRODUCTION

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire chronique d'origine auto-immune durant laquelle la gaine de myéline du système nerveux central subit l'attaque du système immunitaire. Le dérèglement du système immunitaire résulterait d'une prédisposition génétique associée à des facteurs environnementaux. Elle se manifeste cliniquement par une atteinte motrice, sensitive et cognitive évoluant le plus souvent par poussées avec récupération totale ou partielle entre les poussées. A plus ou moins long terme, la maladie s'accompagne d'un handicap irréversible, témoin de la lésion irréversible des neurones.

La maladie touche 70000 à 90000 personnes en France et représente la première cause de handicap non traumatique du sujet jeune, le diagnostic étant posé le plus souvent entre 20 et 40 ans. Les femmes représentent la population la plus touchée, le sexe ratio étant de trois femmes pour un homme.

Le traitement des poussées fait appel à des corticoïdes et la prévention des poussées à un traitement de fond qui incluent mais que depuis quelques années des médicaments actifs par voie orale. Malheureusement, même si des pistes prometteuses sont à l'étude, il existe actuellement aucun médicament capable d'enrayer la progression de la maladie.

Le pharmacien d'officine joue un rôle très important dans le suivi thérapeutique des patients souffrant de SEP. Aussi, le travail se divise en deux parties :

- Une première partie consacrée à la présentation (chapitre I) et aux médicaments (chapitre II) de la SEP
- Une seconde partie (chapitre III) qui expose le travail personnel que j'ai réalisé pendant mon stage de sixième année et dont l'objectif a été de suivre l'adhésion d'un patient à un nouveau médicament efficace par voie orale ainsi que la satisfaction de son nouveau traitement.

Chapitre 1 : Présentation de la pathologie

1. Définition et Epidémiologie

La sclérose en plaques est une maladie chronique du système nerveux central (encéphale, tronc cérébral et moelle épinière) qui se caractérise par une attaque de la substance blanche et plus précisément de la myéline par les cellules immunitaires.(1)

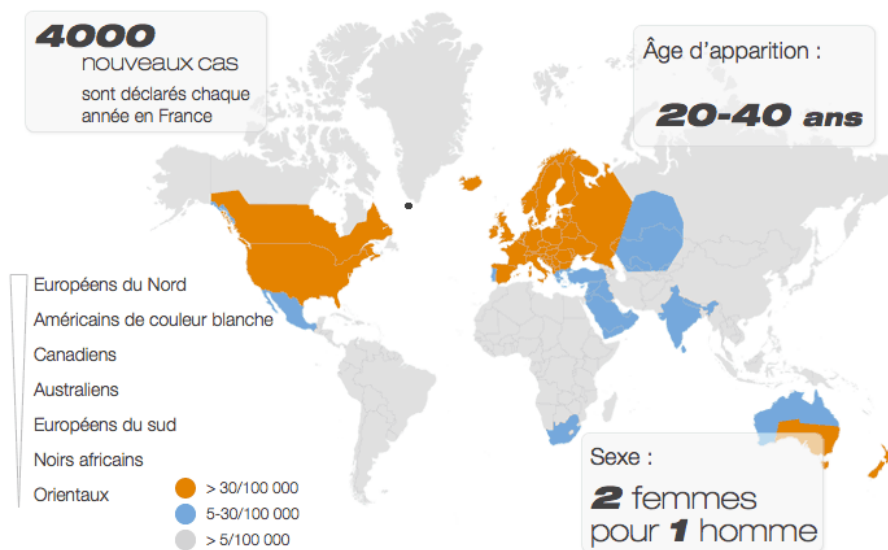


Figure 1 : Répartition géographique mondiale de la SEP(2)

La Sclérose en Plaques est une maladie fréquente qui affecte deux millions de personnes à travers le monde et 90000 personnes en France. Son incidence en France est de 8 cas pour 100 000 habitants et par an. C'est la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. En effet, les premières manifestations cliniques ont lieu le plus souvent entre 20 et 40 ans. De façon similaire à la plupart des maladies auto-immunes humaines, les femmes sont les plus fréquemment touchées (avec un sexe ratio de trois femmes pour un homme).(1)

On note une répartition géographique inégale, avec une différence entre le Nord et le Sud des hémisphères. En effet, plus on s'éloigne de l'équateur plus sa prévalence augmente. Maladie commune en Europe du Nord ou encore en Amérique du Nord, la SEP est rare en Orient, dans les pays Arabes, en Afrique, en Amérique du Sud ou en Inde. La race caucasienne semble plus exposée à la maladie que les asiatiques, les aborigènes ou les esquimaux.

La France est située dans la zone à risque élevé. La première évaluation nationale de l'incidence de la SEP en France a été réalisée en 1999 par la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) par le biais des données d'exonération du ticket modérateur. Cette incidence nationale était estimée à 7,91 pour 100 000 personnes affiliées à la CNAMTS avec des disparités interrégionales et la mise en évidence d'un gradient Nord-est – Sud-ouest.(3) Ces études ont été menées alors que les traitements de fond, les immunomodulateurs utilisés aujourd'hui, venaient juste d'obtenir l'autorisation de mise sur la marché (AMM). Il est donc probable que le nombre de déclarations ALD n'était pas un reflet exact de l'incidence par ce phénomène de rattrapage. Puis, plusieurs études à l'échelle régionale ont été réalisées. Ainsi en Lorraine, le taux d'incidence standardisé par âge et par sexe entre 1990 et 2002 était de 5,5 pour 100 000 habitants(4) ; en Bretagne l'incidence était calculée à 4,17 pour 100 000 habitants entre 2000 et 2001 et l'incidence annuelle en Auvergne entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2005 était estimée à 4,22 pour 100 000 habitants.(5)

2. Etiologies

Les causes exactes de la SEP, c'est-à-dire l'élément responsable de la dérégulation du système immunitaire restent inconnues à ce jour ; infection virale, polymorphisme génétique, facteurs environnementaux.(6)

2.1 Facteurs génétiques

La sclérose en plaques est une maladie complexe dont l'origine reste mystérieuse malgré le travail important réalisé. L'étude anatomo-pathologique des lésions de SEP est essentielle pour mieux comprendre la physiopathologie de la maladie. Savoir si la SEP est ou non une maladie génétique dépend du sens donné au terme « maladie génétique ». Il est clair que la SEP n'est pas génétiquement déterminée à la naissance ni par la mutation rare d'un gène, ni même par une combinaison donnée de facteurs génétiques comme en atteste un taux de concordance modeste chez les jumeaux monozygotes. En effet, il existe un taux de concordance plus élevé chez les jumeaux homozygotes que chez les jumeaux dizygotes de même sexe.(7) Chez les jumeaux homozygotes, il existe un taux de concordance maximum de 25%. La prévalence de la sclérose en plaques dans la population générale est de 0,1% ; de 2,75% lorsqu'un des parents est atteint, et de 4% lorsqu'un frère ou une sœur est touché. Les

formes familiales de SEP représentent 10% des cas. Le premier facteur génétique identifié a été le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).(8) Plus récemment des études ont permis de montrer l'implication d'une centaine de gènes par exemple HLA DRB1 15μ01.

2.1.1 Système majeur d'histocompatibilité et la SEP

Les associations de la SEP avec des gènes du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) sont connues depuis les années 1970. Elles ont d'abord été montrées avec les gènes de classe 1(9) puis de classe 2 Jersild et al montrent que le Dw2 est présent chez 70% des malades danois alors que la fréquence de cet antigène au Danemark est seulement de 16%.(10) Depuis, de nombreuses études ont été publiées, montrant de façon répétée l'association avec l'antigène HLA DRB1 15μ01. Dans la population française, cette association est montrée de manière significative.(11) D'une manière générale, le risque pour un individu porteur de l'allèle HLA DRB1 15μ01 est trois fois plus élevé que pour quelqu'un qui ne le porte pas et même neuf fois plus élevé s'il porte l'allèle HLA DRB1 15μ01 en double. Notons que si le risque relatif peut sembler important, le risque absolu pour un porteur de HLA DRB1 15μ01 reste inférieur à 1% et cette information n'a donc pas de valeur prédictive en population générale.

Au passage, il est intéressant de noter que, dans certaines populations, l'association principale n'est pas avec HLA DRB1 15μ01. En Sardaigne, par exemple, la SEP est essentiellement associée à HLA-DRB1μ04.

A la fin des années 1970 et au début des années 1980, on voit publier les premières études de co-ségrégation familiale des gènes du CMH et de la SEP (12), y compris des analyses de paires de germains.(13)

Le fait que 20% des germains atteints n'ont pas hérité des mêmes allèles du CMH que leurs parents et à l'inverse que les germains d'un malade ayant hérité de leurs parents les mêmes allèles du CMH, ont un risque plus faible d'être atteints, montre que les facteurs du CMH impliqués dans la susceptibilité à la SEP ont une fréquence élevée en population générale, mais que leurs porteurs ont un risque faible de développer la maladie.

2.1.2 Les études de jumeaux

Les résultats obtenus à partir d'études de jumeaux donnent une argumentation plus solide à l'implication de facteurs génétiques. En général, les taux de concordance rapportés

pour la SEP avoisinent les 15-25% chez des jumeaux monozygotes et sont de 3-5% chez les jumeaux dizygotes. Il faut noter cependant une très grande variabilité d'une étude à l'autre. Dans la population française, une étude portant sur 54 paires de jumeaux montre qu'une seule paire monozygote sur 17 est concordante pour la SEP (taux de concordance de 6%), et une paire de dizygote sur 37 (taux de concordance de 3%).(14) En revanche, le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 25% dans une étude canadienne(15) et dans une étude anglaise.(16)

2.2 Facteurs environnementaux

2.2.1 Facteurs de risque infectieux

Depuis une trentaine d'années, de nombreuses études se sont penchées sur la présence de virus dans le système nerveux de personnes atteintes de SEP.

Sur la base de la présence plus fréquente chez les malades que chez les sujets contrôles de virus ou d'anticorps dirigés contre un virus, différents virus ont été incriminés : virus de la rougeole, le virus de la maladie de Carré du chien, les coronavirus, certains herpès ou d'autres encore. Plus récemment, les études se sont portées sur l'association de la SEP avec des séquences rétrovirales endogènes ainsi qu'avec deux virus herpès particuliers, le virus HHV-6 et le virus d'Epstein-Barr.

2.2.1.1 Virus d'Epstein-Barr

Le virus d'Epstein-Barr infecte plus de 90% de la population mondiale. L'infection primaire est le plus souvent asymptomatique, mais peut aussi se manifester sous forme de mononucléose infectieuse. Ce virus a un tropisme particulier pour les lymphocytes B. Après une primo-infection, qui est généralement rapidement résolue par la réponse immunitaire, le virus reste à l'état latent dans les lymphocytes B, et ce, pour la vie entière. La présence du virus dans les lymphocytes B peut provoquer l'expansion et l'immortalisation de ces cellules. In vivo, cette multiplication est contrecarrée par la réponse immunitaire. Néanmoins, l'infection par EBV est occasionnellement associée au déclenchement de lymphomes B (lymphome de Burkitt), mais aussi des lymphocytes T (hemophagocystic syndrome cell lymphoma) et des tumeurs épithéliales (carcinome du nasopharynx).

Récemment, plusieurs travaux ont montré une association étroite entre SEP et activité du virus Epstein-Barr. La première indication de cette association remonte aux années 1980,

lorsque Sumaya et al détectent une prévalence plus importante de l'infection et des titres d'anticorps anticapside accrus dans le sérum de patients atteints de SEP.(17) Des études ultérieures fondées sur la détection d'anticorps anti-EBNA1 ont confirmé ces observations, plus particulièrement dans le cas de jeunes patients.(18) Les faits les plus marquants en faveur d'une association entre EBV et SEP sont sans doute l'extrême rareté des cas de SEP chez des personnes séronégatives pour EBV et l'accroissement net (multiplication par deux) du risque de développer une SEP chez les individus qui ont eu une mononucléose infectieuse.(19)

Enfin, une étude a décrit la présence, dans les cerveaux de patients atteints de SEP, de nodules lymphoïdes intrathécaux, dans lesquels des lymphocytes B exprimeraient des gènes associés à la latence mais aussi à la réactivation de l'EBV.

2.2.1.2 Virus Herpès-6- humain (HHV-6)

Le virus Herpès-6-humain (HHV-6) a été détecté à la fin des années 1980 chez des patients atteints de syndrome lymphoprolifératif, puis chez des patients VIH-positifs. La séroprévalence de HHV-6 virus est très élevée à l'échelle mondiale, et dépasse 95% de nos régions. Il existe deux variants du virus HHV-6 : HHV-6A et HHV-6B, qui ne se distinguent pas par les tests sérologiques classiques. HHV-6B provoque l'exanthème subit, tandis qu'aucune pathologie n'a été clairement associée à HHV-6A.(20) In vivo, le virus présente un tropisme assez marqué pour les lymphocytes T CD4+, mais il infecte également d'autres types cellulaires. De plus, il possède un certain neurotropisme, car il a été détecté par PCR dans différentes régions du SNC dans une proportion importante d'individus(21), et quelques cas d'encéphalites et d'encéphalopathies aiguës caractérisées par des lésions multifocales démyélinisantes dues à ce virus ont été rapportées chez des individus immunodéprimés.

L'association de HHV-6 avec la SEP a été suggérée par Challoner et al.(22) Cette étude montre que l'ADN du virus HHV-6 peut être amplifié par PCR à partir du SNC dans 70% des patients SEP mais aussi des patients contrôles, ce qui confirme le neurotropisme du virus.

D'autres observations confortent l'hypothèse d'une association de l'infection par HHV-6 avec la SEP, notamment le fait qu'une virémie HHV-6 soit détectée dans certains cas, aux stades précoces de la maladie.

2.2.1.3 Rétrovirus endogène de type HERV-W

Plusieurs études ont proposé une association entre l'activité d'un rétrovirus endogène humain (HERV-W) et la SEP. Les rétrovirus sont des virus à ARN qui ont la particularité de copier leur génome sous forme d'ADN double brin, puis d'intégrer cet ADN dans le matériel génétique de la cellule infectée. Certains gènes d'origine rétrovirale semblent avoir été mis à profit par l'hôte pour remplir des fonctions importantes. Ainsi, la protéine d'enveloppe d'un rétrovirus endogène appelée la syncytine, interviendrait dans la formulation du feuillet trophoblastique du placenta.(23) On sait aussi que l'expression de la protéine d'enveloppe d'un autre rétrovirus endogène peut activer le système immunitaire inné, en interagissant avec le récepteur Toll-like 4 (TLR-4).(24)

Cependant, la vaste majorité des séquences rétrovirales endogènes sont inactives chez un individu sain. Il semble, en revanche, qu'il existe une expression de certains gènes rétroviraux chez les patients atteints de SEP. De plus, il existerait une corrélation entre la détection d'ARN viraux dans le liquide céphalo-rachidien ou le sang des patients et l'évolution de la maladie.(25) Cependant, jusqu'ici aucun lien de causalité n'a pu être établi entre l'activité des rétrovirus endogènes dans la SEP, ceci serait la conséquence d'une anomalie épigénétique. L'expression des séquences rétrovirales serait due à un défaut plus global de la régulation de l'expression de régions chromosomiques, normalement régulées par des phénomènes de méthylation de l'ADN ou de modification des histones qui maintiennent la structure de la chromatine. L'expression de séquences rétrovirales pourrait ensuite influencer la pathologie par leurs propriétés immunomodulatrices.

2.2.2 Facteurs de risque non infectieux

2.2.2.1 La vitamine D et l'ensoleillement

Parmi les facteurs environnementaux impliqués dans la physiopathogénie de la SEP, le rôle de l'ensoleillement (et donc de l'impact des UV) et surtout puisque lié à lui directement et indirectement (du fait d'autres sources possibles) celui de la vitamine D sont indiscutablement ceux qui ont fait l'objet ces dernières années d'un engouement particulier.

Des études ont trouvé une liaison entre SEP et exposition solaire avant le début de la maladie.(26) Si l'exposition solaire diminue le risque de SEP, sa fréquence devrait être moindre chez les individus travaillant en extérieur. Deux études s'intéressant aux activités et la mortalité due à la SEP ont retrouvé une telle liaison.(27) Cependant, la maladie et ses

symptômes (fatigue) peuvent conduire les individus à éviter les activités professionnelles ou annexes en extérieur, précisément dans les régions à fort ensoleillement.

La forme primaire de vitamine D (D3) ou cholécalciférol (transformé ensuite dans le foie en 25(OH) D3 et dans le rein en 1,25(OH) 2D3) est issue de deux sources : la première cutanée sous l'action des ultraviolets B, la seconde alimentaire et proportionnellement beaucoup plus faible, en l'absence d'enrichissement. Cependant, la pigmentation cutanée, l'âge, l'utilisation des produits protecteurs, les habitudes vestimentaires, les facteurs climatiques et la pollution sont de multiples facteurs réduisant significativement cette production cutanée expliquant pour partie l'hypovitaminose D sanguine observée dans nombre de populations occidentales. En effet, les besoins quotidiens en vitamine D ont été évalués ces dernières années à 2000 UI/j pour obtenir une concentration sanguine supérieure à 75 nmol/L de 25(OH) D3, seuil adéquat au-delà duquel les fonctions essentielles de cette vitamine sur le métabolisme calcique et osseux semblent remplies.(28) Malheureusement, l'alimentation, même riche en huile de poisson ou enrichie en vitamines, n'apporte au maximum que quelques centaines d'UI/j, ce qui indique que l'exposition solaire doit habituellement couvrir 80 à 90% des besoins.

Toutefois, une très large étude prospective sur 200 000 femmes aux Etats-Unis évaluant régulièrement leur consommation de vitamine D par un questionnaire semi-quantitatif, a montré que les femmes dans le quartile supérieur de consommation avaient les taux sanguins de vitamine D les plus élevés et un risque inférieur de fracture du col du fémur.(29) De plus, l'incidence de la SEP après 30 ans de suivi diminuait avec l'augmentation de la prise de vitamine D (33% pour le plus haut versus le plus bas quartile) avec une incidence réduite de 41% chez les femmes prenant 400 UI/j ou plus par des suppléments comparativement aux non-consommatrices.(30)

De nombreuses études se sont intéressées au taux sanguin de vitamine D dans les formes rémittentes de SEP, y compris au stade initial de la maladie, identifiant des concentrations basses chez la majorité des patients.(28) Il a été aussi noté dans certaines études, que les concentrations en vitamine D étaient plus basses lors des poussées que pendant les périodes de rémission. Cependant, en parallèle à ces constatations, il a été montré que les taux sanguins de 25(OH) diminuaient après le début de la maladie et que de nombreux facteurs confondants pouvaient être évoqués, ce qui rend l'interprétation des données précédentes délicates.(31)

Une seule étude cas témoin prospective menée dans l'armée américaine a évalué la liaison entre taux de 25(OH) D et développement ultérieur de SEP. L'étude a montré que ce

taux était un facteur prédictif significatif du risque de SEP chez de jeunes adultes de race blanche, ce indépendamment du lieu de naissance et de la latitude de résidence.(32)

Un grand nombre d'études épidémiologiques avec des méthodologies variées se sont intéressées au lien potentiel entre latitude, exposition solaire, vitamine D et risque de SEP suspecté incluent(33) :

- L'augmentation de la fréquence de la maladie avec la latitude inversement corrélée avec quantité et durée d'exposition solaire et concentration en vitamine D.(34)
- La prévalence inférieure aux prédictions dans les régions de haute latitude chez les sujets ayant une consommation de poisson riche en vitamine D et une réduction du risque lors d'une migration d'une forte latitude vers une région de latitude moindre.(35)

Cependant, une récente étude génétique a été publiée le 25 août 2015 dans la revue médicale américaine PLOS (Public Library Of Science) a confirmé un lien entre un faible niveau de vitamine D et un risque plus élevé de développer la sclérose en plaques.

Les études précédentes exposées plus haut, avaient montré un lien entre le niveau de vitamine D, généré par la lumière (ensoleillement) ou par certains aliments et la sclérose en plaques. Mais ces études n'avaient pas pu démontrer que le faible niveau de vitamine D provoquait la sclérose en plaques. L'étude a été réalisée sous la direction de Brent Richards, de l'université de McGill au Canada. Il s'est intéressé aux liens entre le niveau de vitamine D et la probabilité de développer une SEP parmi 14 498 malades et 24 091 personnes en bonne santé. Cette étude a mis en évidence que les personnes ayant des niveaux de vitamine D moindres, du fait de particularités génétiques, ont un risque deux fois plus grand de développer une SEP. Par contre les chercheurs ne savent pas encore si donner de la vitamine D à des enfants et des adultes en bonne santé diminuera leur risque de développer une SEP, mais des essais cliniques sont actuellement en cours pour l'étudier.(36)

2.2.2.2 Le tabac

Les méfaits du tabagisme sur la santé comme sur la qualité de vie ne sont plus à démontrer. Les nombreuses études focalisant sur le lien entre tabac et SEP n'échappent pas à la démonstration. En effet, parmi les facteurs environnementaux suspectés d'être en lien avec la SEP, le tabagisme apparait comme un agent susceptible :

- De déclencher de manière plus précoce la conversion du syndrome cliniquement isolé (SCI) en SEP cliniquement avérée.

- De favoriser la progression et l'aggravation de la maladie (ex : passage de la forme rémittente-récurrente en forme secondairement progressive, ou aggravation de la charge lésionnelle).

Plusieurs études ont mis en relation une augmentation du risque de survenue de SEP avec la consommation de tabac et/ou le tabagisme passif. Ghadirian et al (2001) ont comparé la consommation de tabac chez 197 patients versus 202 sujets contrôles, au cours de l'année précédant la survenue de SEP, est 1,6 fois plus élevée chez les patients fumeurs en comparaison des non-fumeurs. De plus, ce risque est d'autant plus élevé que la consommation de tabac est importante, en particulier chez les gros fumeurs de plus de 40 cigarettes par jour. (37)

Depuis peu, on connaît mieux l'impact du tabagisme sur la conversion de la maladie (c'est-à-dire passage d'un SCI à une forme cliniquement avérée), sur sa progression et celle du handicap, ou encore sur l'évolution de la charge lésionnelle grâce à des études focalisant leur intérêt sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Di Pauli et al. (2008) ont suivi pendant près de 3 ans 129 patients atteints d'un SCI et ont établi que le risque relatif de conversion en une forme cliniquement avérée de SEP est 1,8 fois plus élevé chez les fumeurs en comparaison des non-fumeurs.(38) De plus, ces patients ont présenté un délai de survenue de deuxième poussée significativement plus court après une première manifestation de la maladie en comparaison des non-fumeurs.

Deux études encore plus récentes, ont appuyé ces résultats. En effet une première étude a divisé des personnes atteintes de sclérose en plaques en trois : les fumeurs précoces (ayant commencé avant 17 ans), les fumeurs tardifs (après 17 ans) et les non-fumeurs. Les données de chaque groupe ont ensuite été comparées avec celles de personnes qui n'ont pas la sclérose en plaques. Les résultats ont démontré que les fumeurs précoces ont 2,7 fois plus de risque de développer la sclérose en plaque que la normale.(39)

Une autre étude a comparé 902 patients SEP à un groupe de 1855 personnes non malades, âgées de 16 à 70 ans. Cette étude a mis en évidence que les patientes SEP fumeuses ont 1,5 fois plus de risque de développer une SEP que les femmes non fumeuses. Chez les hommes, les fumeurs voient leur risque de développer une SEP deux fois plus élevé que chez les non-fumeurs.(40)

Les mécanismes par lesquels le tabac présiderait à l'apparition, à la conversion ou à la progression de la SEP sont encore mal élucidés. De manière générale, le tabac de par ses propriétés immunotoxiques, est un facteur incriminé dans la survenue d'autres maladies auto-immunes que la SEP (ex : lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde...).(41) Diverses

hypothèses mettant en jeu différents acteurs plus ou moins ciblés (nicotine, composés cyanidiques, fumée de cigarette, NO) ont été avancées. Parmi ces acteurs, la nicotine a fait l'objet de multiples investigations suggérant que cette dernière modifierait la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) dont on sait qu'elle est susceptible d'être altérée au cours de la SEP. Ainsi, l'infiltration des lymphocytes vers le tissu cérébral et/ou des composés toxiques ciblant la myéline serait favorisée. La nicotine stimulerait la production du NO endogène susceptible d'être impliqué dans la pathogénèse de la SEP.(42)

En revanche, une étude récente a démontré chez des patients suédois prenant du tabac à priser, que ces individus n'avaient pas un risque plus élevé de déclarer une SEP(43), ce qui de facto exclurait le rôle de la nicotine dans la physiopathologie de la SEP. Les composés cyanidiques libérés lors de la combustion de la cigarette sont suspectés de participer à la dégénérescence de la gaine de myéline.(44)

2.2.2.3 Les vaccins

Selon la législation française, plusieurs vaccins sont obligatoires parmi lesquels les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, etc. D'autres vaccins sont recommandés mais non obligatoires, cela concerne certaines maladies chroniques, certaines professions, certains voyageurs...

La SEP est particulière, dans la mesure où il s'agit d'une maladie immunologique au cours de laquelle les patients peuvent être traités par des médicaments qui peuvent fortement interagir avec le système immunitaire. C'est pourquoi il est recommandé de recourir à des vaccins non vivants mais atténués au cours des maladies à tropismes immunitaires.(45)

Les vaccins les plus souvent utilisés :

Le tétanos : le vaccin entier tétanique est le plus souvent donné. Un rappel est préconisé chez l'adulte tous les 20 ans. Dans une analyse conduite entre 1966 et 2005, il n'a été démontré aucun risque d'aggravation ni d'apparition de SEP chez 963 patients comparés à 3126 sujets témoins ; mieux, le risque de survenue d'une SEP était moindre chez les patients vaccinés.(46)(44)

La diphtérie : Le vaccin est habituellement associé à d'autres vaccins (tétanos...). Dans la littérature, aucune grande étude portant de façon spécifique sur les patients atteints de SEP, n'a été trouvée. Cependant, le travail conduit par Confavreux et al. a montré qu'il n'existe aucune majoration du risque de survenue de poussées chez les personnes ayant bénéficié de ce vaccin. Mais également, ce travail a montré que le risque chez les personnes traitées par une

association vaccin antitétanique et vaccin antidiphthérique est moindre par rapport aux patients traités uniquement par le vaccin antitétanique.(46)

Les vaccins chez les patients à risque : indications

- Maladies virales :

Fièvre jaune : Il s'agit d'une vaccination obligatoire pour se rendre dans certains pays. Des maladies inflammatoires démyélinisantes de survenue aiguë ont été décrites après de telles vaccinations.(46) Cette vaccination est déconseillée, voire contre-indiquée chez les personnes atteintes de maladies auto-immunes surtout si elles sont traitées par immunosuppresseurs en raison du risque de survenue d'encéphalites et d'autres effets secondaires pouvant être graves.

Hépatite A : Il s'agit d'un vaccin efficace, qui protège contre les infections transmises par l'alimentation ou les boissons. Il est, de ce fait, recommandé aux personnes à risque. Dans une étude conduite entre 1966 et 2004, il n'a été montré aucun effet secondaire chez les patients atteints de maladies auto-immunes et vaccinées contre l'hépatite A.(45)

Papillomavirus humain : Ce vaccin d'apparition récente est proposé chez la jeune fille, à partir de 11 ans pour protéger du cancer du col de l'utérus. Plusieurs observations isolées montrent la survenue d'encéphalite multifocale ou de syndromes caractérisés par une démyélinisation. A titre d'exemple, Sutton rapporte la survenue de 5 cas apparus 3 semaines après la vaccination (47); plus récemment, à l'ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis) 2010, 5 autres cas ont été décrits.(48)

Grippe (influenzae) : Il est bien connu que la survenue d'une grippe saisonnière peut soit aggraver les patients avec SEP, soit favoriser la survenue de poussées. En revanche, dans les formes rémittentes, De Keyser notait chez 12 patients sur 36 (33%) de survenue d'une poussée dans les 6 semaines après la survenue d'une grippe, mais uniquement chez 4 patients sur 36 (5%) qui avaient été vaccinés.(49) Les vaccins contre le virus de la grippe sont à l'origine d'une réponse immunitaire identique chez les sujets témoins et au cours de la SEP.(50)

Oreillons, rougeole, rubéole : La vaccination contre les oreillons est à recommander chez les malades avec déficit immunitaire, voire chez les personnes en contact avec ces malades. Il n'a pas été démontré d'augmentation de la fréquence des poussées. En revanche, il a été montré des aggravations des patients immunodéprimés vaccinés contre la rougeole. C'est pourquoi il est recommandé d'éviter ce type de vaccination au cours de la SEP avec immunodépression.

Poliomyélite : Il n'y a que très peu de données sur le sujet. A priori, il n'existe pas d'effets néfastes de cette vaccination au cours de la SEP.

Rage : Certains avaient rapporté, il y a quelques années, une absence d'efficacité de ce vaccin au cours de la SEP (51), mais ces observations ne semblent qu'anecdotiques. C'est pourquoi il est recommandé de traiter rapidement le patient exposé à ce virus.

Varicelle : Il s'agit d'une maladie hautement contagieuse. Lors de vaccinations, il ne semble pas exister d'aggravation de SEP.(52) Certains recommandent de vacciner avant une éventuelle immunodépression programmée.

- Maladies bactériennes :

Choléra : Cette vaccination ne concerne qu'un nombre très restreint de patients.

Coqueluche : La maladie réapparaît. Il ne faut naturellement pas oublier de vacciner, le vaccin étant d'ailleurs souvent associé à d'autres vaccins. Aucune référence, quant à la SEP n'a été trouvée.

Méningocoque : Aucune référence n'a été trouvée. Seul un cas de syndrome de type SEP après vaccination de 170 000 patients ou adolescents a été rapporté.(53) Il est recommandé de vacciner les malades à risque.

Pneumocoque : Cette vaccination est à recommander en raison de sa gravité.

Tuberculose : Ristori et al. ont rapporté une diminution aux anomalies IRM chez 57% des patients SEP 6 mois après une telle vaccination.(54)

Typhoïde : Aucune donnée n'est disponible dans la littérature dans le cadre de la SEP, le vaccin non vivant est à privilégier.

- Cas particulier de l'hépatite B :

Il s'agit du type de vaccin le plus rapporté dans la littérature. Il existe une parenté antigénique entre le risque de l'hépatite B et la MBP (myeline basic protein, protéine contre laquelle les anticorps sont dirigés pendant la SEP).(55)

A la suite de signalements de plusieurs cas d'atteintes démyélinisantes centrales ou plus précisément des cas de sclérose en plaques en 1993, l'ANSM (agence nationale du médicament) anciennement appelée AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a initié en 1994 une enquête officielle de pharmacovigilance. De plus de nombreuses publications nationales et internationales se sont intéressées à la relation possible entre vaccination contre l'hépatite B et SEP. Six d'entre elles concernent des études cas-

témoins ; ces études avaient été évaluées par Gout et Lyon-Caen en 2004.(56) A l'époque, les auteurs concluaient à l'existence d'incertitudes liées aux difficultés méthodologiques et à la méconnaissance physiopathologique. Ils concluaient en rappelant que, en l'état actuel des connaissances, il n'y a pas lieu de modifier la stratégie vaccinale préconisée par les autorités de santé : « vaccination de la population à risque et des enfants dès leur plus jeune âge. »

Cependant un nouveau bilan de données de pharmacovigilance recueillies pour plus de 36 millions de personnes vaccinées en France, depuis la mise sur le marché des vaccins contre l'hépatite B jusqu'au 31 décembre 2010 a été examiné par la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 27 septembre 2011. Ces données ont confirmé l'absence de mise en évidence de lien entre vaccination contre l'hépatite B et apparition de sclérose en plaques.(57)

2.2.2.4 Le stress

Le stress désigne à la fois une contrainte exercée sur une personne (bruit, agression, perte, maladie...) et la réaction de l'individu face à cet événement. C'est une réaction normale d'adaptation de l'organisme qui peut avoir une intensité différente selon le traumatisme qui le provoque. Il existe ainsi deux types de stress. Le stress aigu est lié à des événements majeurs de la vie (accidents, divorce, annonce d'une maladie, deuil). Le stress chronique, lui, est associé à des agressions de la vie quotidienne, moins intenses mais répétées. Dans le cas d'une maladie comme la SEP, le stress peut être provoqué par les douleurs, la fatigue, les troubles urinaires mais également la situation inconfortable dans laquelle se trouvent les malades qui ne savent pas comment évoluera leur pathologie.

Dans une étude récente, sur les liens entre stress, traumatismes et sclérose en plaques, les données de 20 études publiées (période de 1965 à 2003) ont été analysées de manière critique. Après un examen approfondi de la qualité de ces études, 14 d'entre elles ont satisfait aux critères permettant de regrouper leurs données (méta-analyse). Dans 13 parmi les 14 études, on découvrit un effet similaire du stress sur les poussées de sclérose en plaques : la probabilité de crise augmente à la suite d'un événement stressant de la vie. L'intensité du phénomène est modérée mais cliniquement significative.

Une étude réalisée en 2009 par Liu et al. a montré que le pourcentage d'évènements négatifs et de problèmes familiaux est plus élevé dans la population SEP ; ils présentent

également plus d'émotions négatives comme des symptômes dépressifs, anxieux, phobiques ou encore des relations sociales tendues.(58)

Enfin dans une autre étude, on a analysé l'état de santé de parents danois qui avaient perdu un enfant de moins de 18 ans. Cet état de santé fut comparé à celui d'un groupe de parents n'ayant pas perdu d'enfant. Le risque de développer la sclérose en plaques, s'avère 50% plus élevé chez les parents ayant perdu un enfant que chez les autres. C'est seulement après 8 ans que ce lien devient clair. Si la perte d'un enfant arrive de manière inattendue, le risque de voir se développer la sclérose en plaques est doublé. Ces résultats suggèrent qu'un événement extrêmement stressant comme la perte d'un enfant augmente le risque de sclérose en plaques.(59)

2.2.2.5 Alimentation

Il n'existe aucun aliment contre-indiqué ou de régime particulier dans le cadre de la sclérose en plaques. Cependant, il est conseillé d'éviter de manger des aliments trop concentrés en acide arachidonique et en acides gras (charcuteries et produits animaliers) et plutôt favoriser les aliments végétaux.

3. Physiopathologie (50)

La SEP est une maladie auto-immune dont les anticorps sont dirigés contre les oligodendrocytes. Il s'agit donc d'une pathologie de la myéline du SNC (encéphale et moelle épinière). En effet, la myéline correspond à l'enroulement des oligodendrocytes autour des axones dits myélinisés. Elle a pour rôle d'accélérer la conduction des potentiels d'action de leur zone d'émission à la terminaison axonale. La transmission de l'influx nerveux est donc bien plus rapide pour les neurones myélinisés que non myélinisés. On peut préciser ici que la myéline du système nerveux périphérique qui met en jeu non pas les oligodendrocytes mais les cellules de Schwann n'est pas altérée dans la SEP. L'attaque des oligodendrocytes conduit à la formation de lésions visibles à l'imagerie et disséminées au hasard au niveau de la substance blanche, appelées « plaques de démyélinisation » qui sont de taille très variable. Ces plaques font l'objet d'une dissémination dite temporo-spatiale (c'est-à-dire qui apparaissent à des moments (temporo) et à des endroits (spatiale) différents pendant la maladie.

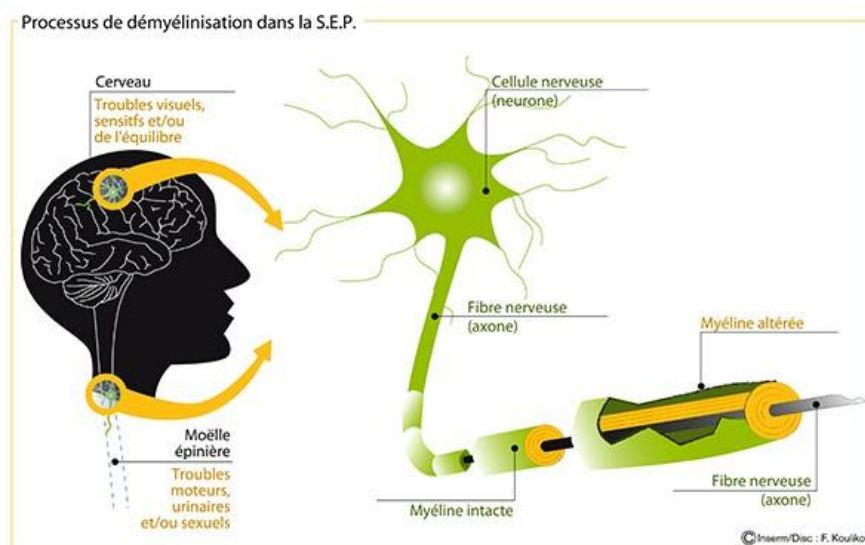


Figure 2: Plaque de démyélinisation (60)

Les plaques de démyélinisations sont actives (ou récentes) ou non actives (anciennes). Elles prédominent essentiellement dans les régions péri ventriculaires des hémisphères cérébraux, au niveau du nerf optique, de la moelle épinière et du cervelet. Les plaques actives sont hyper cellulaires (très riches en lymphocytes T et en cellules mononuclées) et la BHE est perméable au gadolinium et est le site d'une réaction inflammatoire intense. En revanche, les plaques non actives toujours plus anciennes se caractérisent par une hypocellularité (par l'intermédiaire d'une prolifération astrocytaire progressive participant à la constitution d'une cicatrice gliale caractéristique de plaques anciennes) avec perte de la myéline et de réaction inflammatoire.

L'apparition de la plaque est responsable des signes cliniques qui accompagnent la poussée et la localisation de la plaque détermine la nature des signes cliniques. La régression des signes cliniques est le résultat de la remyélinisation des axones et le caractère irréversible des signes cliniques signe la lésion des axones (qui ne peuvent plus conduire l'influx nerveux). Cependant, la démyélinisation observée dans la SEP est généralement suivie d'un processus de remyélinisation, au cours duquel la gaine de myéline des axones démyélinisés est restaurée, même si malheureusement, cette restauration reste incomplète. Les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans cette remyélinisation à partir des précurseurs des oligodendrocytes (ces cellules sont présentes dans la substance blanche et dans la substance grise, à un taux de 5 à 8% de la population cellulaire cérébrale) sont de mieux en mieux connus. (51) Cela a conduit à l'identification de facteurs activateurs et inhibiteurs. Lingo-1 est

l'un de ces facteurs inhibiteurs : son expression par les cellules oligodendrogiales immatures empêche leur différenciation (51). Cependant à l'heure actuelle, les mécanismes intimes conduisant aux dommages de la myéline et des axones ne sont pas connus avec précision.

Par ailleurs, il est acquis que les dommages impliquent l'entrée dans le parenchyme cérébral des lymphocytes T et B et des monocytes. La diapédèse de ces globules blancs nécessite l'expression par les cellules endothéliales formant la barrière hémato encéphalique de protéines spécifiques bien identifiées. Les dommages impliquent également les cellules microgliales (macrophages résidents du SNC) et les astrocytes (cellules les plus nombreuses du SNC impliquées dans le maintien de l'homéostasie du SNC ainsi que les processus de cicatrisation).

Le schéma physiopathologique suivant peut être proposé : (61)(62)

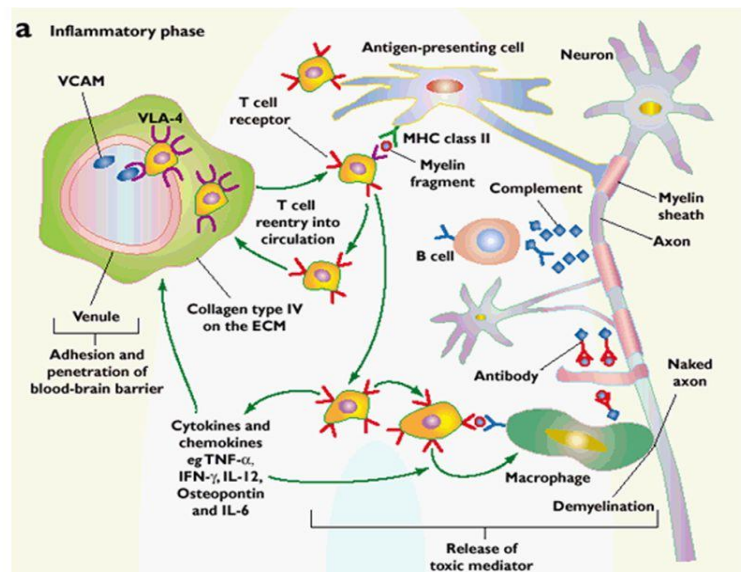


Figure 3: La phase inflammatoire

L'élément initiateur serait l'activation à la périphérie (de mécanisme inconnu) de lymphocytes T CD4+ (ce sont des lymphocytes helper de type Th1, Th2 et Th17) et CD8+ (ce sont des lymphocytes cytotoxiques) auto réactifs. Les lymphocytes T acquièrent ensuite la possibilité de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et d'infiltrer le parenchyme cérébral. La diapédèse des lymphocytes se fait suite à l'expression d'intégrines, protéines membranaires par laquelle les lymphocytes se fixent aux protéines d'adhérence VCAM (vascular cell adhesion molecule) exprimées par les cellules endothéliales et à la destruction de la lame basale des cellules endothéliales par des métalloprotéases, enzymes sécrétées par les lymphocytes. Au sein du parenchyme cérébral, les lymphocytes T sont réactivés par les cellules présentatrices d'antigène (macrophages, cellules microgliales). Th1 secrète TNF

alpha et l'interféron gamma qui activent les macrophages d'origine circulante (monocytes) ou résidents (les cellules microgliales) ainsi que les CD8+, cellules toutes impliquées dans la démyélinisation. Th2 inhibent les cellules présentatrices d'antigène mais activent les lymphocytes B qui produisent des anticorps dirigés contre la gaine de myéline (la myéline est constituée à 30% par la protéine appelée : protéine basique de la gaine de myéline et à 70% par des lipides). L'inflammation locale induit le recrutement de nouveaux monocytes et lymphocytes circulants, l'activation des cellules microgliales qui libèrent des agents cytotoxiques dont radicaux libres de l'oxygène à l'origine d'un stress oxydant, du monoxyde d'azote et des métalloprotéases qui assurent non seulement à l'ouverture de la BHE aux cellules et anticorps circulants mais aussi l'entretien du processus inflammatoire.

4. Formes d'évolution

Deux événements cliniques caractérisent cette pathologie : la poussée et la progression.

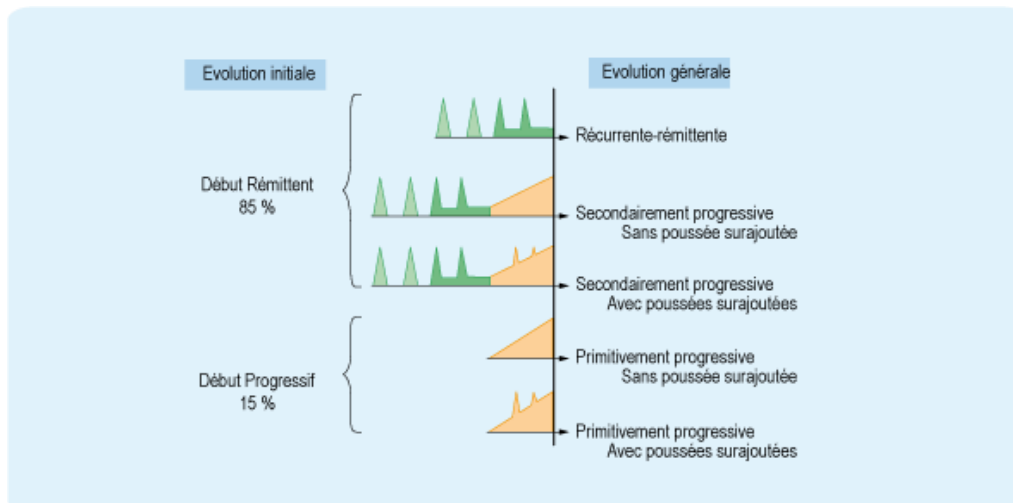


Figure 4: Les différents modes d'évolution de la sclérose en plaques(63)

La poussée correspond à l'apparition de signes neurologiques ou à l'aggravation de signes préexistants, durant plus de 24 heures, en dehors de fièvre, à plus d'un mois de la dernière poussée. La progression est définie par l'aggravation des signes durant 6 mois et plus. L'évolution de la maladie est très variable d'une personne à une autre. Trois principales formes d'évolution de la Sclérose en Plaques peuvent exister, on parle alors de formes évolutives.(1)

4.1 La forme Récurrente-Rémittente (R-R)

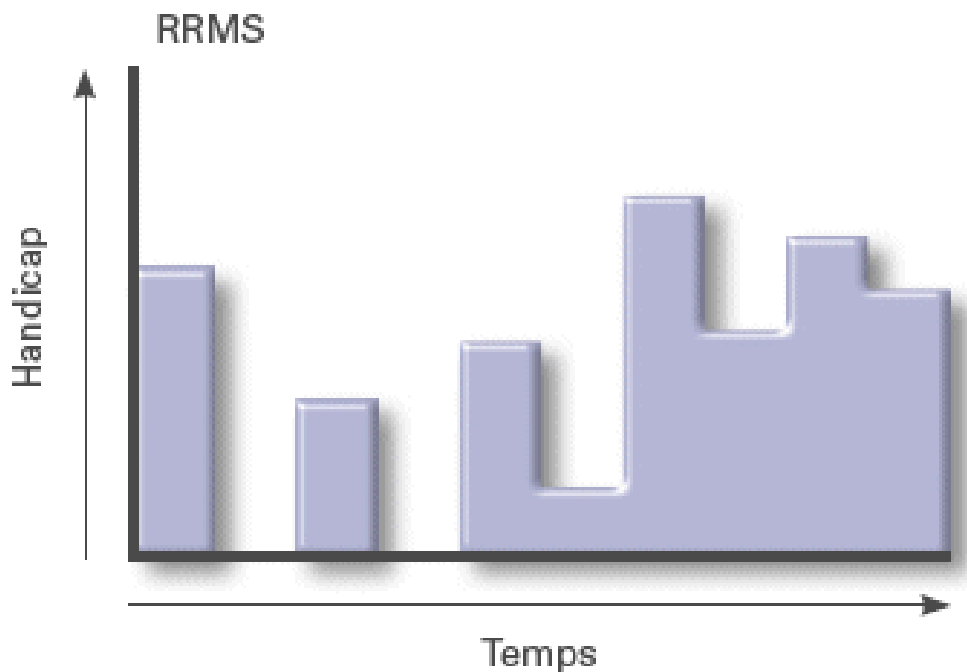


Figure 5: *Forme rémittente-récurrente*(64)

Elle représente la forme de Sclérose en Plaques la plus fréquente. Cette évolution est caractérisée par l'apparition de poussées puis d'une phase de rétablissement. Les poussées peuvent laisser ou non des séquelles. Cette forme touche 85 à 90% des patients au début de la maladie. Il n'y a pas de progression de la maladie pendant la période incluse entre deux rechutes. Cette forme peut toujours évoluer vers une forme secondairement progressive(65)

La forme Récurrente-Rémittente débute par une poussée qui se traduit par des signes neurologiques liés à une inflammation au niveau du système nerveux central. Les troubles s'installent en quelques heures ou quelques jours et peuvent durer jusqu'à trois semaines. Les symptômes ne régressent pas toujours totalement et peuvent générer des séquelles sensitives, motrices ou sensorielles.(1)

4.2 La forme secondairement progressive

Elle est l'évolution naturelle de la forme RR. Avec le temps, la phase de poussées exclusives est suivie d'une phase d'accumulation progressive du handicap (progression secondaire), à laquelle peuvent se surajouter des poussées. Au sein d'une population de malades de SEP-RR, on peut estimer que, chaque année, 2 à 3% des patients passent de

l'évolution par poussées et rémissions à la phase secondairement progressive. Selon les séries, la médiane de survenue de cette transition du stade RR au stade SP est estimée entre 15 et 20 ans après le début de la maladie.(66)

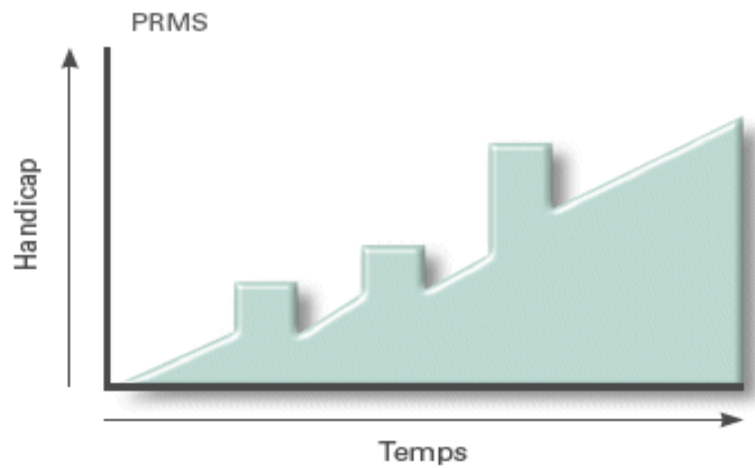


Figure 6: Forme secondairement progressive(64)

4.3 La forme primaire progressive (PP)

Elle atteint 10 à 15 % des patients au début de la pathologie. Comme son nom l'indique, c'est une forme caractérisée comme d'emblée progressive. Cette progression se fera de manière continue dès son début avec, de temps en temps, des périodes de stabilité, avec ou sans poussées surajoutées. Cependant, ces phases de plateau ne permettent que des améliorations mineures et temporaires.(66)

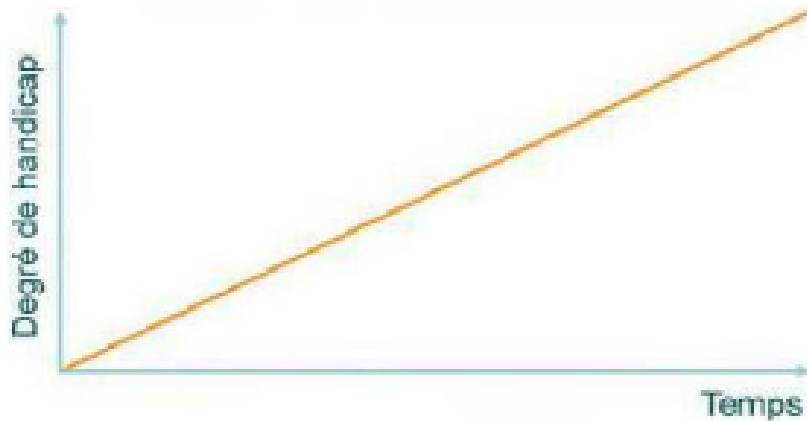


Figure 7: Forme primaire progressive(64)

4.4 Forme progressive avec poussées

Une dernière forme peut exister. Il s'agit de la forme progressive avec poussées qui se manifeste pour sa part par une progression de la maladie depuis son début avec des poussées aiguës clairement identifiées, avec ou sans récupération. Ceci peut survenir chez environ 40% des patients.

5. Symptômes (1)

Quatre-vingt-cinq pour cent des patients démarrent leur maladie par une forme à poussées.

Les signes neurologiques focaux en rapport avec une poussée de SEP dépendent de la localisation et de l'étendue du foyer de démyélinisation, ce qui explique le polymorphisme clinique de la maladie. Voici, ci-dessous une liste non exhaustive des manifestations cliniques les plus fréquemment rencontrées au cours de la SEP. Cependant, il est utile de préciser, que chaque type de SEP est différente et que les patients ne sont pas tous égaux face aux symptômes.

5.1 Signes sensitifs :

La Sclérose en Plaques débute par des signes sensitifs dans 45% des cas, reflet d'une inflammation affectant les voies nerveuses impliquées dans la sensibilité. Ils peuvent être en bande autour d'un ou deux membres, de l'abdomen ou « en patch ». Les signes sensitifs sont à type d'hypoesthésie, anesthésie (à l'eau chaude par exemple) ou de paresthésies (engourdissements, ruissellement, voile...). Une inflammation des voies nerveuses de la moelle cervicale est responsable **du signe de Lhermitte**, une sensation de décharge électrique descendant dans le dos et les membres lors de la flexion de la tête. Enfin, l'augmentation de la température corporelle (par exemple lors d'un effort physique ou un bain chaud) peut déclencher ou aggraver les symptômes de la SEP. C'est le **phénomène d'Uthoff**. Il s'agit d'une aggravation des symptômes de la maladie lors de l'augmentation de la température corporelle. Ce phénomène est essentiellement dû au phénomène de ralentissement de la conduction de l'influx nerveux aggravé par la chaleur.

5.2 Signes moteurs :

Ils inaugurent la sclérose en plaques dans 30% des cas. Ils se manifestent par une lourdeur, une faiblesse des membres qui signent une démyélinisation de la voie pyramidale (la voie pyramidale étant la voie contrôlant la motricité volontaire). Les membres inférieurs sont plus souvent atteints et plus précocement que les bras et les mains avec souvent un déficit asymétrique. Le malade n'arrive plus à courir, puis peut observer une réduction de son périmètre de marche. L'atteinte peut se limiter à des anomalies de réflexes ostéo-tendineux vifs, diffusants et poly cinétiques, mais la maladie peut s'exprimer par une paraparésie spastique.

Une trépidation épileptoïde des pieds est souvent présente, de même qu'un **signe de Babinski** qui peut être la seule manifestation de l'atteinte pyramidale. Ce signe est utilisé pour détecter une éventuelle lésion du système nerveux central. Il consiste à stimuler la plante du pied à l'aide d'un objet tel qu'une pointe de stylo en allant du talon vers les orteils. Si le patient ne présente aucune lésion neurologique, la réaction réflexe sera un fléchissement des orteils, le pouce se dirigeant vers la plante du pied et la voûte plantaire se creusant (signe de Babinski négatif). Si le signe de Babinski est positif, le patient peut soit tendre les orteils soit, plus classiquement, étendre lentement (de façon dite majestueuse) le gros orteil.

5.3 Signes visuels :

La névrite optique rétrobulbaire (NORB) est une des manifestations les plus fréquentes dans la sclérose en plaques comme première poussée (20% des cas). Elle se traduit par une baisse d'activité visuelle sur quelques heures ou quelques jours, unilatérale à type de voile, accompagnée de douleurs périorbitaires aggravées par les mouvements oculaires.

Un œdème papillaire est présent dans 10% des cas.

Le phénomène de Marcus Gunn qui est une dilatation paradoxale de la pupille du côté atteint lors de l'éclairage alterné de chaque œil, témoigne d'un déficit du réflexe pupillaire afférent homolatéral. Il est fréquemment associé aux névrites rétrobulbaires.

5.4 Troubles de l'équilibre :

Ceci se manifeste par des sensations vertigineuses avec signe d'instabilité d'origine vestibulaire. Les troubles peuvent correspondre à une atteinte cérébelleuse (ataxie, dysmétrie, hypermétrie...). Ces troubles sont rares en début de maladie.

5.5 Troubles génito-urinaires :

Ils se retrouvent fréquemment au cours de l'évolution de la maladie. Seuls les troubles de la défécation et surtout mictionnels inaugurent la maladie chez 6% des patients, mais ils surviennent chez 78% des patients au cours de l'évolution de la pathologie. Les patients rapportent également des pollakiuries, des mictions impérieuses, des incontinenances, des dysuries, ou encore des mictions incomplètes.

La constipation est fréquente. Une incontenance fécale peut être rapportée.

Il peut également y avoir des troubles sexuels. Chez l'homme, ceci se traduit par des dysfonctions érectiles et d'éjaculation. Chez la femme, il s'agit de perte de la libido, diminution de la lubrification vaginale et insensibilités locales.

5.6 Troubles divers

Les troubles oculomoteurs sont possibles. Un **nystagmus** le plus souvent horizontal est retrouvé, il peut être rotatoire, battant vers le haut ou le bas. La plupart du temps, ce nystagmus est asymptomatique, mais il peut occasionner un inconfort visuel, une oscilloscopie ou une diplopie.

On peut retrouver également une **ophtalmoplégie internucléaire** uni-ou bilatérale est liée à des lésions de la bandelette longitudinale postérieure.

La **dysarthrie** est fréquente dans la sclérose en plaques. Elle est d'origine diverse : cérébelleuse, paralytique, mixte, spastique.

Des **névralgies du trijumeau** peuvent survenir au cours de cette pathologie.

La **paralysie faciale** d'expression périphérique est inaugurale dans 5% des cas.

5.7 Autres symptômes :

La **fatigue** concerne environ 75% des patients ; elle peut être inaugurale. Il s'agit d'un des symptômes les plus invalidants, altérant la vie quotidienne.

Les **troubles cognitifs** concernent 40% des patients. Ils comprennent des troubles de l'attention, de la mémoire de travail, du raisonnement, du maniement des concepts, de la vitesse de traitement de l'information.

La **dépression et l'anxiété** concernent 27 à 54% des patients.

En moyenne, 50% des patients ayant une forme rémittente passeront en forme secondairement progressive au bout de 10 ans avec ou sans poussées surajoutées. Au cours du temps, il existe une accumulation des signes et symptômes précédents. Au-delà de 10 ans d'évolution, les troubles cognitifs touchent plus de 1 patient sur 2, la fatigue, les troubles urinaires et sexuels sont fréquents.

6. Diagnostic (1)

La SEP étant définie comme une affection démyélinisante inflammatoire du SNC, l'imagerie s'est très rapidement imposée comme le moyen de référence pour permettre de mieux approcher cette affection, concernant à la fois le diagnostic, le suivi des patients, l'évaluation de nouvelles thérapeutiques, mais aussi les différents mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la maladie.

6.1 L'Imagerie par résonance magnétique

L'apparition dans les années 1980 du scanner (basé sur l'utilisation des rayons X) a permis dans un premier temps de mettre en évidence la présence des lésions inflammatoires localisées dans le cerveau. Malheureusement cette technique est rapidement apparue insuffisamment sensible pour détecter ces lésions notamment du fait de leur petite taille.

La mise à disposition quelques années plus tard de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), basée sur l'utilisation des champs magnétiques, a rapidement supplanté le scanner du fait de sa meilleure sensibilité, permettant notamment de visualiser, en plus des lésions encéphaliques, les lésions situées dans la moelle épinière. Cette technique s'est très vite imposée comme l'outil paraclinique de référence dans le domaine de la SEP.

Son importance dans le diagnostic de la maladie est actuellement au premier plan, et son impact sur le suivi des patients et sur l'évaluation de l'efficacité des médicaments s'est

rapidement avéré primordial. L'IRM s'est aussi rapidement imposée comme l'outil de référence dans l'évaluation des marqueurs pronostics de la maladie.

Des critères diagnostiques de la Sclérose en Plaques ont été établis. Ces critères peuvent permettre le diagnostic de SEP dès la première poussée à condition que les critères de dissémination spatiale et temporelle soient remplis.

6.2 La dissémination temporelle

La **dissémination temporelle** des lésions se définit comme la succession d'épisodes neurologiques au sein du système nerveux central dans le temps, elle peut être démontrée à l'interrogatoire, l'examen clinique ou grâce à l'IRM par la mise en évidence de façon contemporaine de lésions se rehaussant par le gadolinium et d'autres pas. La survenue d'une nouvelle lésion IRM sur un nouvel examen permet d'obtenir aussi ce critère de dissémination temporelle.

6.3 La dissémination spatiale

La **dissémination spatiale** des lésions est prouvée par la mise en évidence d'une atteinte de plusieurs zones du système nerveux central soit à l'anamnèse ou à l'examen clinique, soit à l'IRM.

D'autres critères diagnostiques de la Sclérose en Plaques ont été établis. Ces critères peuvent permettre le diagnostic dès la première poussée à condition que les critères de dissémination spatiale et temporelle soient décrits. On les appelle les **critères de McDonald**.
(67)

Critères de McDonald révisés en 2010

Les critères de McDonald révisés en 2010, ou critères de Swanton, sont moins exigeants que ceux de 2005 sur le nombre de lésions nécessaires à l'IRM pour poser le diagnostic.

Tableau clinique	Éléments requis pour le diagnostic
------------------	------------------------------------

Tableau clinique	Éléments requis pour le diagnostic
<p>2 poussées ou plus</p> <p>+ signes cliniques objectifs évidents en faveur de 2 lésions ou plus, ou signes cliniques en faveur d'une lésion avec poussée antérieure évidente</p>	<p>Aucun autre élément</p>
<p>2 poussées ou plus</p> <p>+ signes cliniques en faveur d'une lésion</p>	<p>Dissémination spatiale démontrée par :</p> <p>1 lésion T2 ou plus dans au moins 2 des 4 régions suivantes : périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle, médullaire ou</p> <p>Attente d'une nouvelle poussée avec signes cliniques supplémentaires impliquant un site différent d'atteinte du SNC</p>
<p>1 poussée</p> <p>+ signes cliniques en faveur de 2 lésions ou plus</p>	<p>Dissémination temporelle démontrée par :</p> <p>Présence simultanée de lésions réhaussées ou non par le gadolinium à tout moment ou</p> <p>Présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou lésion(s) réhaussée(s) par le gadolinium dans une IRM de suivi indépendamment de sa date de réalisation par rapport à une IRM de référence ou</p> <p>Attente d'une nouvelle poussée clinique</p>
<p>1 poussée</p> <p>+ signes cliniques en faveur d'une lésion (syndrome clinique isolé)</p>	<p>Dissémination temporelle et spatiale démontrée par :</p> <p>pour la dissémination spatiale : 1 lésion T2 ou plus dans au moins 2 des 4 régions suivantes : périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle, médullaire, ou attente d'une nouvelle poussée avec signes cliniques supplémentaires impliquant un site différent d'atteinte du SNC ;</p> <p>pour la dissémination temporelle : présence simultanée de</p>

Tableau clinique	Éléments requis pour le diagnostic
	lésions réhaussées ou non par le gadolinium à tout moment ou présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou lésion(s) réhaussée(s) par le gadolinium dans une IRM de suivi, indépendamment de sa date de réalisation par rapport à une IRM de référence ou attente d'une nouvelle poussée clinique
Progression neurologique insidieuse évocatrice de SEP primitivement progressive (PP)	<p>Progression d'une atteinte sur un an (prospectivement ou rétrospectivement déterminée) + 2 des 3 critères suivants :</p> <p>dissémination spatiale évidente basée sur 1 lésion T2 ou plus dans les régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxtacorticale, soustentorielle) ;</p> <p>dissémination spatiale évidente au niveau médullaire basée sur 2 lésions T2 ou plus dans la moelle ;</p> <p>LCR positif (bandes oligoclonales à l'isoélectrofocalisation et/ou élévation de l'index IgG)</p>

Tableau 1: Les critères de McDonald

La dissémination spatiale est définie par la présence d'au moins une lésion T2 dans deux des quatre localisations considérées comme caractéristiques de la SEP : juxtacorticale, périventriculaire, infratentorielle, au niveau de la moelle épinière.

La dissémination spatiale, quant à elle, est mise en évidence par l'apparition d'une lésion en T2 quel que soit le délai par rapport à l'IRM initiale ou par la présence sur l'IRM initiale à la fois des lésions se rehaussant par le gadolinium et de lésions ne se rehaussant pas.

Si ces critères de dissémination temporelle et spatiale ne sont pas respectés, il est nécessaire d'attendre la survenue d'une deuxième poussée clinique ou la dissémination temporo-spatiale à l'IRM pour affirmer le diagnostic de SEP.

6.4 Examens complémentaires :

6.4.1 Bilan biologique

Il n'existe aucun test biologique spécifique pour le diagnostic de sclérose en plaques. Un bilan biologique minimal est réalisé afin d'écarter les diagnostics différentiels : hémogramme, recherche de syndrome inflammatoire biologique (vitesse de sédimentation). En fonction de ce dernier, des sérologies peuvent être demandées (Lyme, VIH et syphilis...) ou des maladies auto-immunes systémiques à tropisme neurologique sont recherchées (lupus, syndrome de Goujerot-Sjögren).

6.4.2 Analyse du liquide cérébro-spinal par ponction lombaire

Elle n'est pas obligatoire pour le diagnostic, elle est maintenant surtout utile pour éliminer les diagnostics différentiels de la Sclérose en Plaques. Elle peut être normale. L'analyse du liquide peut permettre de démontrer le caractère inflammatoire du système nerveux central.

7. Diagnostic différentiel (1)

Les diagnostics différentiels sont multiples tant les symptômes de la sclérose en plaques sont variés et trompeurs, surtout lors des premières poussées. Il sera donc nécessaire, devant chaque cas particulier, de discuter d'un diagnostic différentiel. Le terme de sclérose ne devra donc être utilisé que lorsque le diagnostic est certain. Il peut y avoir une atteinte au-delà du système nerveux central, c'est-à-dire une atteinte du système nerveux périphérique, une atteinte systémique doivent évoqués d'autres diagnostics que celui de la sclérose en plaques.

Si certains signes sont typiques de la sclérose en plaques (ophtamoplégie internucléaire, signe de Lhermitte, névrite optique), d'autres doivent être considérés comme des « drapeaux rouges » et faire envisager d'autres diagnostics (hémianoscopie latérale homonyme, céphalées, aphasie, surdité, syndrome extrapyramidal, cécité bilatérale, épilepsie).

Signes typiques de la Sclérose En Plaques	Drapeaux rouges
Ophtalmoplégie internucléaire	Hémianopsie latérale homonyme
Signes de Lhermitte	Troubles phasiques
Névrite optique	Syndrome extrapyramidal
	Cécité complète
	Surdité totale
	Atteinte du système nerveux périphérique

Tableau 2: Signes typiques de la Sclérose en Plaques et "drapeaux rouges"  voquant un autre diagnostic

Enfin la présence d'un syndrome inflammatoire biologique doit orienter vers d'autres pathologies (lupus, sarcoïdose, maladie de Behçet, syndrome de Goujerot-Sjögren, vascularite cérébrale).

8. Grossesse et SEP (68)

Grossesse et sclérose en plaques ne sont pas contre-indiquées. Cependant, quelques étapes sont nécessaires.

Lors d'un désir de grossesse, la patiente devra alors en parler le plus tôt possible à son neurologue voire même lors du diagnostic de SEP, car c'est une pathologie qui touche essentiellement les femmes jeunes, en âge de procréer. Le neurologue conseillera alors d'arrêter certains traitements possiblement dangereux pour le développement du bébé mais rassurera les jeunes femmes de la possibilité de mêler grossesse et SEP.

En effet, certains traitements indiqués dans la SEP devront être interrompus temporairement, en particulier les immunosuppresseurs qui sont tératogènes. Certains traitements symptomatiques pourront être également interrompus pendant la période de grossesse et d'allaitement s'il y a. C'est le cas de certains antalgiques ou traitements dirigés contre les troubles urinaires ou la fatigue.

En ce qui concerne le suivi de grossesse chez une femme atteinte de SEP il est le même que chez une femme non atteinte. Elle devra réaliser les mêmes examens ( chographies, prise de sang...)

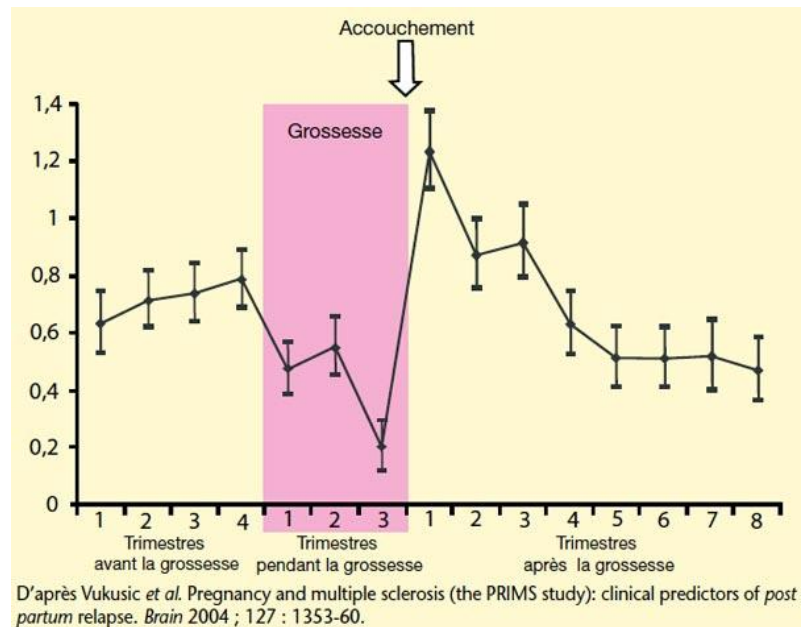


Figure 8: Grossesse et SEP(68)

En général, les femmes atteintes de SEP qui décident d'avoir un enfant, ne sont pas, ou très peu, handicapées par leur sclérose en plaques durant la grossesse, permettant ainsi une préparation optimale à l'accouchement. Aucune contre-indication liée à la SEP n'a lieu d'être envers les deux types d'accouchements.

La seule exception à cette règle générale est lorsque le handicap moteur est important. Une césarienne pourra alors être recommandée.

Au cours de la SEP chez la femme, les poussées sont liées aux périodes de la vie génitale et en particulier aux grossesses. En effet, le risque de poussée diminue au cours de la grossesse mais une poussée peut survenir dans la période du post-partum en particulier dans les trois premiers mois (30% des patientes font une poussée). Une étude rétrospective, menée chez des femmes ayant eu deux grossesses (54 femmes de la cohorte de Lyon et 39 femmes italiennes), compare l'évolution de la SEP après la première ou la seconde grossesse en retenant comme critères d'évolution la survenue de poussées et/ou de handicap. Seules sept poussées ont été observées au total, le taux de poussées est un peu plus faible après la seconde grossesse et il n'y a pas de différence dans l'évolution du handicap. Les résultats de cette étude suggèrent l'absence de corrélation entre la survenue d'une poussée après la première grossesse et le risque d'une autre poussée après la seconde grossesse.(69)

9. Approche psychologique du patient

La sclérose en plaques n'est pas une pathologie anodine et peut entraîner lors de l'annonce du diagnostic un choc important. Il existe différentes façons de réagir à cette annonce et cela dépend essentiellement du patient. Comme pour beaucoup de pathologie chronique, elle nécessite plusieurs étapes avant d'aboutir à l'acceptation de la maladie.

9.1 Le processus d'acceptation

Il existe huit phases dans le **processus d'acceptation** mais dont le processus n'est pas linéaire :

9.1.1 Le choc initial

C'est la réaction de la personne à l'annonce de la pathologie chronique. Ici, le rôle du professionnel de santé sera primordial et sera de soutenir, d'aider le patient à se retrouver, écouter, reformuler, s'intéresser aux représentations de la maladie par le patient.

9.1.2 La dénégaration

C'est la réaction normale qui peut malheureusement perdurer et se transformer en déni. Ici, le rôle du professionnel de santé sera d'instaurer un climat de confiance, de chercher en quoi le patient se sent menacé, de donner des informations positives et encourageantes.

9.1.3 La révolte

Le patient prend alors conscience de la réalité de la maladie. Il peut se montrer agressif, revendicateur et peut essayer de trouver un ou des coupables à sa maladie. Le rôle du professionnel de santé sera de chercher l'objet de la révolte et d'encourager la capacité du patient à faire face.

9.1.4 Le marchandage

Le patient essaie de diminuer comme il le peut les contraintes de la maladie et du traitement. Le rôle du professionnel sera de lui permettre de s'exprimer sur ce qu'il vit, sur ce

qu'il veut, de négocier son traitement (là où il le peut) afin de lui montrer qu'il peut être entendu, de réaliser par sa propre expérience que son traitement est nécessaire.

9.1.5 La tristesse, le retour sur soi

Le patient prend peu à peu conscience qu'il doit assumer sa maladie. C'est le point de départ à une réelle prise en charge. Le rôle du professionnel sera de renforcer l'écoute active, de ne pas craindre les manifestations de tristesse (larmes...) et d'aller à la rencontre du patient.

9.1.6 L'acceptation

Le patient retrouve un équilibre émotionnel. Le professionnel peut renforcer la formation personnalisée du patient.

9.2 Les blocages dans le processus d'acceptation

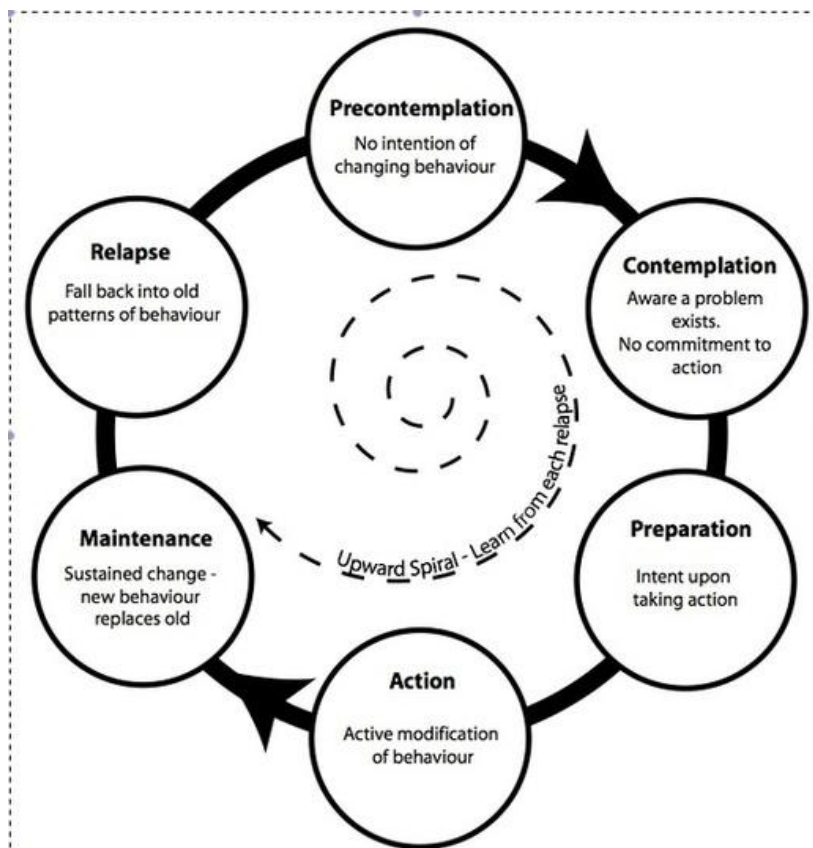


Figure 9: Les stades de changement : stades de Prochaska

9.2.1 La résignation

Les patients deviennent de plus en plus dépendants des soignants et de leur entourage. Ils sont soumis, passifs et remplis d'amertume. Le rôle du professionnel est d'amener à exprimer les patients sur leurs sentiments d'impuissance en repérant dans quelle mesure ils peuvent être actifs dans d'autres domaines de leur vie et d'encourager cette attitude en ce qui concerne leur maladie. On peut également jouer sur certains projets qui tiennent à cœur aux patients pour les remotiver.

9.2.2 La pseudo-acceptation

Les patients refusent d'être malades. C'est ce qu'on appelle le phénomène de surcompensation. On peut les aider en manifestant un souci véritable sur leur état de santé en leur proposant des rendez-vous réguliers à intervalles négociables.

Chapitre 2 : Traitements de la Sclérose en Plaques

Le neurologue dispose aujourd'hui de médicaments, ayant fait la preuve, lors d'études contrôlées, d'une efficacité relative jugée sur l'évolution des poussées, leur fréquence et les données de l'IRM. Les avancées thérapeutiques dans la prise en charge de la sclérose en plaques reposent essentiellement sur les formes récurrentes-rémittentes de la maladie, avec une approche centrée sur l'immunomodulation.

On distingue alors plusieurs arsenaux thérapeutiques : les traitements de poussées et les traitements de fond. Parmi les traitements de fond, il existe ceux de première ligne et ceux de seconde ligne thérapeutique.

La stratégie la plus fréquente est l'escalade thérapeutique, qui consiste à utiliser un traitement de fond de première ligne puis, en cas d'échec, de passer à un traitement de seconde ligne, tout en sachant qu'il est concevable de passer à un autre traitement de première ligne dont le mode d'action est différent. Le choix d'un premier traitement dépend de son efficacité, mais également de facteurs individuels. Une décision médicale partagée doit être recherchée par un dialogue entre le patient et son neurologue, afin de parvenir à un consensus garant notamment d'une meilleure observance du traitement. Il faut aussi tenir compte des particularités de chaque patient lors des modifications thérapeutiques, qu'il s'agisse de problèmes de tolérance, d'effets indésirables, d'observance ou d'efficacité.(70)

Le patient doit être informé avec précision sur les options thérapeutiques disponibles, leurs avantages et leurs inconvénients. La prescription initiale et le renouvellement d'un traitement de fond appartiennent au neurologue. Conjointement avec celui-ci, le médecin traitant en assure le suivi, le dépistage des effets indésirables, et intervient aussi pour les traitements à visée symptomatique. Le médecin traitant joue un rôle de soutien psychologique mais doit également sur le plan administratif, remplir la déclaration d'affection de longue durée au titre d'ALD 25 pour une prise en charge à 100% du patient vis-à-vis de sa maladie. En fonction des différents handicaps et besoins des patients, d'autres professionnels de santé médicaux et paramédicaux peuvent intervenir tels que : médecin rééducateur, uro-dynamicien, psychiatre, ophtalmologiste, kinésithérapeute, ergothérapeute, infirmier, psychologue, neuropsychiatre, partenaire social.(71) Nous pouvons également rajouter à cette liste, le pharmacien d'officine. En effet, son rôle s'accroît de plus en plus, depuis l'apparition ces dernières années de molécules nécessitant une vigilance approfondie. Il peut alors se faire une réelle place dans l'accompagnement du patient dans la prise en charge de sa maladie, en

participant au suivi d'observance et la détection d'effets indésirables précoces ou au cours du traitement. Il pourra alors, lors de chaque renouvellement mensuel, discuter avec le patient sur sa vie quotidienne avec son traitement.(72)

Plusieurs traitements modifiant l'évolution de la sclérose en plaques (SEP) ont fait leur apparition ces dernières années. Par rapport aux traitements plus anciens, les nouvelles molécules, déjà approuvées ou en cours d'essai clinique, ont un profil d'efficacité habituellement supérieur et/ ou un mode d'administration plus simple, notamment pour les traitements oraux. Cependant, des effets secondaires potentiellement sévères à long terme en limitent l'utilisation et doivent guider le choix thérapeutique. Actuellement, les traitements de fond disponibles (disease modifying therapies) ont pour action de limiter la réaction inflammatoire lymphocytaire. Ils permettent une réduction de la fréquence des poussées de la maladie, dans les formes rémittentes. En revanche, aucun traitement n'a, à ce jour, montré d'efficacité dans les phases progressives de la maladie. Leur indication est donc limitée aux formes évoluant par poussées. Les molécules thérapeutiques en développement ont pour objectif d'optimiser la stratégie anti-inflammatoire, mais aussi de favoriser la remyélinisation et la neuroprotection.

1. Prise en charge des poussées (1)

Le traitement des poussées va de l'abstention thérapeutique à l'utilisation de bolus de méthylprednisolone. Sachant que deux tiers des poussées récupèrent spontanément, en début de maladie, la décision d'introduire un traitement des poussées dépend de la gêne engendrée.

Le traitement repose sur un bolus intraveineux de méthylprednisolone à raison de 1g/j en trois heures pendant trois jours. Ce traitement permet une récupération plus rapide mais pas meilleure à moyen terme. En effet, il diminue la durée et l'intensité des poussées sans réduire les séquelles ni prévenir les poussées à venir.

Le traitement est plutôt bien toléré, mais il peut y avoir survenue de bouffées de chaleur, d'excitation psychomotrice, d'insomnie, de dysgueusie, d'asthénie, de troubles métaboliques (hypoglycémie, hypokaliémie). Afin de prévenir les complications gravissimes types psychose aiguë, saignements digestifs, arythmie ou encore septicémie ou choc anaphylactique, les premières perfusions sont réalisées en milieu hospitalier sur deux ou trois heures avec régime pauvre en sel et en glucides. Les perfusions suivantes peuvent se faire à domicile. Un bilan ionique, un électrocardiogramme, une numération formule sanguine avec vitesse de sédimentation ou protéine C réactive doivent être réalisés.

2. Traitement de fond

En reprenant la chronologie de l'arrivée des différents traitements disponibles dans la prise en charge de la sclérose en plaques, nous avons d'abord l'apparition dans les années 1970, de molécules immunosuppressives. Elles sont représentées par : la mitoxanthrone, le méthotrexate, le cyclophosphamide, ou encore l'azathioprine. Cependant ces traitements nécessitent une surveillance quasi constante et entraînent des effets indésirables très graves voire dangereux. Leur prescription au long cours est alors limitée.

Dans les années 1990, on a vu se développer ce que l'on appelle les DMT (Disease Modifying Therapies). Ce sont des biothérapies, se caractérisant par un effet immuno-modulateur, c'est à dire une inhibition réversible du système immunitaire. Ces molécules ont une efficacité supérieure aux immunosuppresseurs. Elles diminuent de 30%, le nombre et l'intensité des poussées.

Enfin, depuis les années 2010, se sont développés de nouvelles molécules avec un mode d'action et une galénique différent des traitements déjà installés dans la thérapeutique. Ce sont des médicaments efficaces par voie orale ; avec d'abord la mise sur le marché du Fingolimod (Gilenya®) en 2011. Le tériflunomide (Aubagio®), le diméthyl fumarate (Tecfidera®) ont obtenu l'AMM respectivement en 2013 et 2014. Le laquinimod est quant à lui, le dernier médicament oral, toujours en étude clinique de phase III.(72)

2.1 Les biothérapies

En première ligne, on distingue les différents immunomodulateurs avec d'abord les Disease Modifying Therapies (DMT) injectables : les interférons. Ils restent les traitements de référence pour les SEP rémittentes. Ils atténuent l'activation des lymphocytes T, inhibent la production de cytokines Th1 pro-inflammatoires, activent la sécrétion de cytokines Th2 anti-inflammatoires et/ou inhibent le passage de lymphocytes auto réactifs du sang vers le système nerveux central en modulant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Cependant, ces deux traitements se distinguent par leur mode d'action. L'interféron β , comme la protéine naturelle sécrétée par l'organisme en réponse à la présence d'un agent étranger, se lie à des récepteurs présents à la surface des lymphocytes et des macrophages, alors que le copolymère (acétate de glatiramère) favoriserait une réponse Th2 anti-inflammatoire par un mécanisme qui reste imparfaitement connu. L'efficacité de ces deux traitements est identique : ils

diminuent d'environ 30 % la fréquence des poussées et réduisent d'environ 60 % le nombre de nouvelles lésions en IRM (imagerie par résonance magnétique nucléaire).

2.1.1 Les interférons

Ces interférons β comprennent :

- ✓ IFN β 1a glycosylé : Avonex® (30 μ g/0,5 solution injectable et 30 μ g/0,5 ml solution injectable en stylo pré-rempli)
- ✓ IFN β 1a : Rebif® (44 μ g, 22 μ g ou 8,8 μ g en seringue ou en stylo pré-rempli)
- ✓ IFN β 1b : Extavia® (250 μ g/ml) en poudre pour solvant pour solution injectable
- ✓ IFN β 1b : Bétaféron® (250 μ g/ml) en poudre pour solvant pour solution injectable

2.1.1.1 Structure

Les interférons sont une famille de protéines (glycoprotéines de la famille des cytokines) d'origine naturelle produites par les cellules eucaryotes en réponse à une infection virale et à d'autres inducteurs biologiques. Les interférons sont des cytokines médiatrices d'activité antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice.

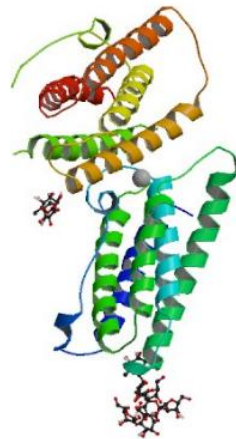


Figure 10: Structure protéique de l'interféron bêta

C'est une glycoprotéine recombinante de 166 acides aminés, ayant une séquence et un état de glycosylation identique à l'interféron β humain naturel. Il dispose d'un seul complexe carbohydre lié à une terminaison azotée.

2.1.1.2 Mécanisme d'action

L'interféron bêta-1a exerce ses effets biologiques en se liant à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules humaines. Cette liaison déclenche une cascade complexe d'événements intracellulaires qui mène à l'expression d'un grand nombre de produits et de marqueurs génétiques induits par les interférons. Ceux-ci incluent une protéine CMH de classe I, la 2'-5'-oligoadénylate synthétase, la β -2-microglobuline et la néoptérine. L'interféron bêta-1b a montré des activités, à la fois antivirales et immuno-régulatrices. Son mécanisme d'action dans la sclérose en plaques n'est pas encore clairement élucidé. Cependant, il est connu que l'action modulatrice de l'interféron bêta-1b sur la réponse biologique résulte d'une interaction avec les récepteurs cellulaires spécifiques se trouvant à la surface des cellules humaines. La liaison de l'interféron bêta-1b à ces récepteurs induit l'expression de certains gènes supposés être les médiateurs biologiques de l'action de l'interféron bêta-1b. Un certain nombre de ces produits a été mesuré dans le sérum et les fractions cellulaires sanguines de patients traités avec l'interféron bêta-1b. L'interféron bêta-1b agit sur les récepteurs de l'interféron gamma en diminuant leur affinité et en augmentant leur internalisation et leur dégradation. L'interféron bêta-1b augmente aussi l'activité suppressive des cellules sanguines mononuclées du sang périphérique. Chez la plupart des vertébrés, ils sont produits en réponse à la présence d'une double hélice d'ADN étranger dans l'organisme. Ils ont pour rôle de défendre l'organisme des agents pathogènes tels les virus, bactéries, parasites et cellules tumorales. Ils le font en induisant la production de protéines de la fonction immunitaire (notamment antivirales et antibactériennes, ou à effet sur la réponse immune, et à visée antiprolifératives).

2.1.1.3 Posologie

Interférons	Posologie
Avonex®	1 injection par semaine en IM
Bétaféron®	1 injection 1 jour sur 2 en SC
Extavia®	1 injection 1 jour sur 2 en SC
Rebif®	1 injection 3 fois par semaine en SC

Tableau 3: Schéma d'administration des interférons

2.1.1.4 Indications

Les interférons bêta sont utilisés d'abord dans le traitement de certaines pathologies oncologiques et servent à la lutte contre de nombreux cancers en complément des traitements de chimiothérapie et de radiothérapie.

Ils sont bien évidemment utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques notamment dans la forme récurrente-rémittente. Ils ne permettent pas de guérir la pathologie mais de ralentir son évolution en réduisant la fréquence des poussées en moyenne de 30 à 40 %.

Ils peuvent être également utilisés en préventif afin d'éviter les maladies respiratoires virales hivernales (grippe et rhume). On les administre alors à faible dose par voie nasale.

Ils peuvent être utilisés dans certaines pathologies cutanées notamment dans les kératoses et certains cancers cutanés. La forme galénique dans ce cas est sous forme de crème.

2.1.1.5 Contre-indications

Hormis les contre-indications type hypersensibilité à l'interféron bêta ou à l'albumine humaine des solvants, ces traitements sont contre-indiqués chez les personnes ayant des troubles dépressifs graves (ou idées suicidaires) ou encore chez les personnes atteintes d'épilepsie non contrôlée par un traitement antiépileptique. Ils sont également à utiliser avec précaution voire interdits pendant la grossesse et l'allaitement.

2.1.1.6 Effets indésirables

Les interférons bêta peuvent occasionner :

- Irritations et nécroses cutanées au point d'injection (dans 63 à 80% des cas)
- Syndrome pseudo-grippaux dès leur initiation (prévenus par la prise de paracétamol et/ou d'AINS avant leur administration (dans environ 50% des cas)
- Troubles hématologiques (anémies, leucopénies et/ou thrombopénies)
- Dysthyroïdies
- Syndromes dépressifs
- Augmentation le plus souvent transitoire des enzymes hépatiques
- Risque de tolérance lié à l'apparition d'anticorps neutralisants.

Ces effets indésirables potentiels imposent une surveillance biologique (hémogramme, taux de transaminases) mais ils tendent à diminuer avec le temps.

2.1.2 Plegridy- interféron bêta 1-a

2.1.2.1 Structure

Il est sous la forme dite pégylée. C'est un stylo pré-rempli à usage unique. Cette forme pégylée permet la diminution du nombre d'injections (une injection par quinzaine).

2.1.2.2 Mécanisme d'action

Il se lie au récepteur de type 1 de l'interféron à la surface des cellules et induit une cascade d'événements intracellulaires. Les effets biologiques qui peuvent être induits sont :

- la régulation à la hausse des cytokines anti-inflammatoires (par exemple IL-4, IL-10, IL-27)
- une régulation à la baisse des cytokines pro-inflammatoires (par exemple IL-2, IL-12, IFN gamma et TNF alpha)
- l'inhibition de la migration des cellules T activées à travers la barrière hémato-encéphalique.

2.1.2.3 Posologie

Elle est de 125 µg en injection sous cutanée toutes les deux semaines le même jour et à la même heure, avec des doses d'initiation plus faibles et croissantes, visant à atténuer les éventuels effets indésirables de type pseudo grippaux.

Il existe en :

- Coffret d'initiation : contenant un stylo orange pré-rempli à 63 µg et un stylo bleu pré-rempli à 94 µg
- Coffret de traitement : contenant deux stylos gris de 125 µg

L'injection sous cutanée peut être réalisée dans la cuisse, l'abdomen ou la cuisse

2.1.2.4 Indication

Il est le seul interféron bêta 1a à avoir une AMM (autorisation de mise sur le marché) dans le traitement de fond des scléroses en plaques de type RR.

2.1.2.5 Contre-indications

- Grossesse
- Allaitement
- Epilepsie non stabilisée par un traitement
- Insuffisance hépatique
- Antécédents dépressifs graves

2.1.2.6 Effets indésirables

Les effets indésirables principalement rencontrés pour le moment sont des états dépressifs mais également des réactions au site d'injection. Ils sont encore peu connus, car sa commercialisation date d'avril 2015, ce qui entraîne un recul insuffisant sur cette molécule.

2.1.2.7 Précautions d'emploi

- Utiliser avec prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machine
- Les patients ayant des antécédents de troubles cardiaques, dépressifs ou comitiaux, présentant une neutropénie et des antécédents de pathologies thyroïdiennes
- Bilan préalable puis régulier comportant NSF, transaminases, créatinémie
- Assurer une hydratation suffisante pendant la durée du traitement, prévenir et traiter le syndrome pseudo-grippal par le paracétamol

2.1.3 Acétate de glatiramère : Copaxone®

2.1.3.1 Structure

C'est un polypeptidique (composé de 4 acides aminés = acide L-glutamique, L-alanine, L-lysine, L-tyrosine).

2.1.3.2 Mécanisme d'action

Il joue le rôle de leurre pour les lymphocytes activés. En effet, il y a une compétition entre la copaxone qui reproduit certaines séquences de la myéline et la protéine basique de la myéline pour se fixer sur les cellules présentatrices d'antigène ce qui permet de dévier des réponses auto-immunes spécifiques à la myéline. L'acétate de glatiramère interviendrait en se

fixant sur les antigènes CMH de type II des Lymphocytes T, induisant une production de cytokines anti-inflammatoires.

2.1.3.3 Posologie

La dose recommandée est de 20 mg chaque jour. Il est administré par injection sous cutanée, si possible à la même heure.

2.1.3.4 Indications

Il est utilisé dans les scléroses en plaques évoluant par poussées, caractérisées par au moins deux attaques avec atteinte neurologique au cours des deux années précédentes, suivies de rémissions totales ou partielles. Par contre, il n'a pas d'indications dans les formes progressives d'emblée ou secondairement progressive.

2.1.3.5 Contre-indications

- Femmes désirant avoir un enfant, grossesse
- Allergies à certains composants ou hypersensibilité au produit

2.1.3.6 Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent à 82% est la survenue de réactions au point d'injection (érythème, tuméfactions, prurit, hypersensibilité).

Il existe également des réactions immédiates fréquentes dans 41% des cas. Cela se manifeste dans les minutes qui suivent l'injection et se décrivent comme une vasodilatation (ou bouffée vasomotrice), oppression thoracique, dyspnée, palpitations, tachycardie, sueurs, etc.

Il y a aussi les effets indésirables rares (<1%) : rash cutané, œdème de la face, urticaire, bronchospasme, prise de poids.

2.1.3.7 Précautions d'emploi

- Utiliser avec prudence chez les personnes ayant des antécédents de troubles cardiaques
- Bilan préalable puis régulier comportant NSF, transaminases, créatinémie
- Surveiller attentivement la fonction rénale
- Arrêter le traitement en cas de non réponse ou d'effets indésirables sévères

2.1.4 Les immunosuppresseurs spécifiques de la SEP

2.1.4.1 La mitoxantrone (Esep®)

2.1.4.1.1 Structure

C'est une anthracènedione antimitotique synthétique inhibiteur de topo-isomérase II.

2.1.4.1.2 Mécanisme d'action

Ce médicament contient une substance qui possède un puissant effet immunosuppresseur. Il présente un risque de toxicité sur le cœur et les cellules sanguines qui limitent son utilisation.

2.1.4.1.3 Posologie

Elle est administrée sous forme de perfusion intraveineuse. La posologie est strictement individuelle ; pour l'établir, le médecin tient compte de la surface corporelle, calculée à partir du poids et de la taille du patient. La dose maximale par perfusion est de 20mg. Le traitement est impérativement limité à 6 perfusions soit 6 mois de traitement à raison d'une perfusion mensuelle.

Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier et ne peut être prescrit que par un neurologue.

2.1.4.1.4 Indications

Il est réservé au traitement des formes agressives de sclérose en plaques, répondant aux critères suivants : s'il y a deux poussées avec séquelles au cours de l'année écoulée et présence d'au moins une lésion inflammatoire active sur l'IRM ou progression rapide du handicap et présence d'au moins une lésion inflammatoire active sur l'IRM.

2.1.4.1.5 Contre-indications

- Précédent traitement par la mitoxantrone ou par un anticancéreux de la famille des anthracyclines
- Maladies cardiaques
- Atteinte de la moelle osseuse
- Antécédent de leucémie ou de lymphome
- Anomalies de la numération formule sanguine
- Insuffisance hépatique
- En association avec le vaccin de la fièvre jaune
- Grossesse et allaitement

2.1.4.1.6 Effets indésirables

- Après chaque injection, ce médicament peut entraîner une diminution transitoire des plaquettes et des globules blancs.
- Hémorragies, fièvre
- Leucémies potentiellement mortelles, peuvent également survenir rapidement, la surveillance des traitements doit durer au moins cinq ans après l'arrêt
- Trouble des règles, notamment arrêt des règles pouvant être définitif chez les femmes de plus de 35 ans
- Nausées, vomissements
- Perte de cheveux
- Anorexie, diarrhée, essoufflement, infections dont infections urinaires, fatigue, fièvre, réaction allergique, hémorragie gastro-intestinale, stomatite
- Risque de stérilité masculine
- Risque augmentation des transaminases, de la créatinine et de l'urée dans le sang
- Coloration bleu-vert des urines et/ou de l'œil en cours de traitement

2.1.4.2 Natalizumab (Tysabri®)(70)

2.1.4.2.1 Structure

C'est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre une molécule de surface des leucocytes (les intégrines).

2.1.4.2.2 Mécanisme d'action

Le natalizumab se fixe sur les intégrines exprimées par les cellules endothéliales formant la BHE d'où une réduction de l'infiltration du SNC par les lymphocytes. En bloquant l'intégrine, le Natalizumab empêche les leucocytes de passer du sang dans le cerveau. Ceci réduit donc l'inflammation causée par la SEP.

2.1.4.2.3 Posologie

Ce médicament est administré en perfusion intraveineuse d'environ une heure. La posologie usuelle chez l'adulte de moins de 65 ans est de 300 mg toutes les quatre semaines. La durée de traitement est strictement individuelle.

Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier et ne peut être prescrit que par un neurologue, qui assurera la surveillance du traitement. Un bilan biologique comportant une numération formule sanguine est nécessaire avant de débiter le traitement.

2.1.4.2.4 Indications

Il est réservé au traitement des formes agressives de sclérose en plaques, répondant aux critères suivants :

- Une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta,
- Une forme de maladie rémittente-récurrente grave d'évolution rapide, se caractérisant par au moins deux poussées au cours d'une année, associées à des lésions sur l'IRM.

2.1.4.2.5 Contre-indications

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Infection cérébrale
- Patient présentant un risque accru d'infections, notamment patient immunodéprimé ou traitement immunosuppresseur en cours ou récent,
- Cancer, à l'exception de certains cancers cutanés
- En association avec l'interféron bêta ou l'acétate de glatiramère
- Enfant de moins de 18 ans

2.1.4.2.6 Effets indésirables

- Fréquents : maux de tête, vertiges, fièvre, fatigue, vomissements, douleurs articulaires, infection urinaire, rhume
- Réactions survenant pendant la perfusion ou dans l'heure suivant l'arrêt de celle-ci : sensations vertigineuses, nausées, urticaire et frissons, voire un choc anaphylactique nécessitant l'arrêt définitif du traitement
- Apparition d'anticorps anti-natalizumab. La présence persistante de ces anticorps a été associée à une diminution de l'efficacité du traitement et à une augmentation des réactions allergiques graves.
- Troubles hépatiques
- Infection opportuniste, notamment la leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP), responsable de complications graves voire mortelles. Elle représente le risque principal. Elle touche la substance blanche sous-corticale et est liée à la réactivation du virus JC. Ce polyomavirus est présent sous forme latente chez la majorité des adultes sains (60%) sans provoquer de maladie particulière. Le diagnostic est confirmé par les images IRM et par la recherche du JC virus par PCR dans le liquide céphalo-rachidien par un laboratoire spécialisé.

2.1.4.3 Autres immunosuppresseurs

2.1.4.3.1 Azathioprine (Imurel®)

Elle est utilisée par voie orale aux patients dont la maladie évolue par poussées et présentant une impossibilité d'injections sous cutanées. Ses effets toxiques à long terme limitent sa prescription. En dehors du risque allergique rare, une fatigue, des troubles digestifs ou une perte de poids peuvent être constatés à l'usage. Des prises de sang régulières sont obligatoires.

2.1.4.3.2 Cyclophosphamide (Endoxan ®)

Il s'administre pendant un an à deux ans. Il est actuellement proposé pour les formes agressives de scléroses en plaques ou pour les formes progressives lorsqu'il existe une progression rapide du handicap. Les doses sont administrées en perfusion mensuelle en

fonction d'un bilan biologique bimensuel. La fatigue et les nausées sont les principaux effets indésirables. Une surveillance gynécologique et de la vessie est recommandée.

2.1.4.3.3 Mycophénolate mofétil (Cellecept®)

Comme pour l'azathioprine, il est proposé par voie orale aux patients dont la forme de sclérose en plaques évolue par poussées et quand les injections sous cutanées ne sont pas possibles.

2.1.4.3.4 Méthotrexate (Ledertrexate®)

Il est prescrit une fois par semaine dans les formes secondairement progressives de sclérose en plaques. Deux études ont montré que ce médicament pouvait être efficace sur la progression du handicap, surtout lors de l'atteinte des bras. Des interactions ont été observées avec quelques médicaments, notamment l'aspirine, les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (comme l'ibuprofène par exemple). L'administration simultanée d'acide folique (vitamine B9) réduit significativement les effets indésirables sans altérer l'efficacité du médicament.

2.2 Les traitements oraux

2.2.1 Fingolimod (Gilenya®) (72)

2.2.1.1 Structure

La structure chimique du fingolimod présente une ressemblance avec celle de la sphingosine 1-P, c'est un analogue de cette dernière. De plus, c'est un dérivé de myriocine qui est un puissant immunosupresseur retrouvé dans le champignon nommé *Isaria sinclairii*.

2.2.1.2 Mécanisme d'action

C'est un antagoniste des récepteurs sphingosine-1-phosphate présents sur les lymphocytes, les neurones et les astrocytes. Sa fixation sur les lymphocytes conduit à leur séquestration dans les ganglions lymphatiques d'où une modification des sous populations lymphocytaires CD4, CD8 et B avec un risque de lymphopénie. Sa fixation sur les neurones et astrocytes contribuerait également à son efficacité selon un mécanisme pas vraiment élucidé.

2.2.1.3 Posologie

La posologie est d'une gélule de 0,25 mg par jour à la même heure. La prise du premier comprimé se fait en milieu hospitalier avec surveillance électrocardiographique et tensionnelle, éventuellement renouvelée pour la deuxième prise du traitement.

2.2.1.4 Indications

Il est prescrit en monothérapie chez les patients ayant une forme très active de SEP rémittente récurrente et n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron β (habituellement d'une durée d'au moins 1 an).

L'indication concerne également les SEP sévères et d'évolution rapide, définies par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de galodinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Avant la mise sous traitement, un bilan est réalisé comportant une NSF, une sérologie varicelle-zona, un bilan hépatique et un test de grossesse. Un bilan ophtalmologique très complet est obligatoire chez les diabétiques et les patients aux antécédents d'uvéite. Un bilan cardiologique est souhaitable en cas d'antécédent de pathologie cardiaque ou de traitement cardiotrope.

2.2.1.5 Contre-indications

- Syndrome d'immunodéficience connu
- Patients ayant un risque accru d'infections opportunistes
- Infections actives sévères, infections chroniques actives (hépatite, tuberculose)
- Cancers diagnostiqués en évolution à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires
- Insuffisance hépatique sévère
- Grossesse, allaitement, absence de contraception active

2.2.1.6 Effets indésirables

- Compte tenu de son mode d'action, une lymphopénie est observée (avec une chute d'environ 20% à 30% des lymphocytes sous ce traitement). Cette lymphopénie est réversible en 4 à 6 semaines environ après l'arrêt du traitement.
- Une augmentation des transaminases d'au moins 3 fois la normale est observée dans 10% des cas.
- Effets indésirables cardiaques (bradycardie suivant la première ou la deuxième administration et est habituellement asymptomatique et dure moins de six heures, bloc auriculo-ventriculaire de second degré représente un risque faible mais grave).
- Effets indésirables ophtalmiques (œdèmes maculaires observés le plus souvent dans les quatre premiers mois de traitement, la plupart du temps asymptomatiques mais peuvent entraîner une baisse d'acuité visuelle).

2.2.1.7 Etudes cliniques

L'efficacité du Gilenya® a été démontrée dans deux études nommées FREEDOMS 1 et 2. Ces études visent à comparer et évaluer les doses de 0,5 mg et de 1,25 mg une fois par jour de fingolimod chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente.

L'étude FREEDOMS 1 était une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo sur une période de deux ans. Le nombre de patients participant est de 1272 dont 425 sous la dose de 0,5 mg, 429 avec la dose de 125mg et 418 sous placebo. Les critères qui ont pu être évalués reposent sur la clinique et l'IRM ; cependant aucune différence significative n'a été observée, entre les doses de 0,5 mg et de 1,25 mg, quel que soit le critère d'évaluation.

L'étude FREEDOMS 2 a montré des résultats comparables à la première. C'était une étude également de phase III, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo de deux ans. Celle-ci comptait 1083 patients dont 358 sous 0,5mg, 370 sous 1,25 mg et 355 sous placebo.

Enfin, une dernière étude de phase III, randomisée, en double aveugle sur une durée d'un an avec double placebo et contrôlée. Cependant, cette étude a utilisé un autre comparatif : l'interféron bêta-1a, conduite chez 1280 patients (429 sous 0,5mg, 420 sous 1,25

mg, 431 sous interférons bêta-1a 30 µg en injection IM une fois par semaine). Aucune différence significative n'a été démontrée entre les différentes doses.

2.2.2 Teriflunomide (Aubagio®)(73)

2.2.2.1 Structure

Le tériflunomide est un métabolite actif du léflunomide.

2.2.2.2 Mécanisme d'action

Le tériflunomide permet la réduction de l'activité de l'enzyme mitochondriale dihydro-orotate déshydrogénase qui a un rôle important dans la synthèse pyrimidique impliquée dans la prolifération lymphocytaire T. Parallèlement, il induit la production de cytokine Th2.(74)

2.2.2.3 Posologie

La posologie recommandée est de un comprimé de 14mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas.

2.2.2.4 Indications

Il est indiqué dans le traitement des adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR). Il représente une alternative thérapeutique par voie orale à l'interféron bêta et à l'acétate de glatiramère.

2.2.2.5 Contre-indications

Il est contre-indiqué pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et après un traitement par tériflunomide, car les effets tératogènes du léflunomide sont aujourd'hui bien connus.

2.2.2.6 Effets indésirables

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés ont été ; grippe, infection des voies respiratoires supérieures, infections des voies urinaires. Dans le groupe tériflunomide par rapport au groupe placebo, des troubles gastro-intestinaux et une

augmentation transitoire et irréversible des enzymes hépatiques ont été le plus fréquemment rencontrés.

2.2.2.7 Les études cliniques

Il a fait l'objet de l'étude appelée TEMSO qui est une étude de phase III multicentrique en double aveugle contre placebo visant à évaluer l'effet du tériflunomide à la dose de 7mg et 14 mg par jour. Cette étude a été réalisée sur 2 ans, dans une population de 1088 patients atteints de SEP rémittente.

Les résultats de cette étude ont montré, par rapport au groupe placebo, une réduction de 31% du taux annualisé de poussées dans les deux groupes à 2 ans et une diminution très significative de l'activité inflammatoire de l'IRM (réduction de 48% et 69% pour les lésions T1 rehaussées au gadolinium). Le risque de progression du handicap confirmé à 3 mois (EDSS) était significativement diminué par rapport au placebo de 24% et de 29,8%. L'efficacité du tériflunomide par rapport au placebo était confirmée en IRM. La réduction de la formation de nouvelles lésions était de 39% dans le groupe 7 mg et de 67% dans le groupe 14 mg. Concernant les lésions rehaussées par le gadolinium, la réduction était respectivement de 48% et 69% pour le 7 mg et 14 mg versus placebo.(75)

2.3 Schéma récapitulatif

Voici un schéma récapitulatif des différents traitements utilisés dans la sclérose en plaques. Ils sont représentés en fonction de leur mécanisme d'action et de comment ils agissent sur la physiopathologie de la maladie :

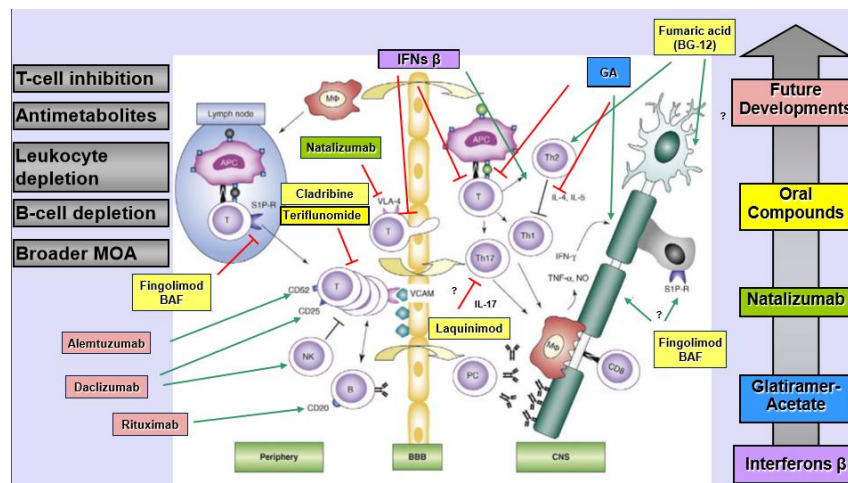


Figure 11: Actions multiples des thérapies utilisées dans la SEP (59)

2.4 Les traitements symptomatiques(1)

Des traitements existent également pour soulager certains symptômes désagréables de la maladie. Parmi ceux-ci, il existe des traitements pour la spasticité, les troubles sphinctériens, la fatigue, les douleurs ainsi que les troubles cognitifs.

2.4.1 La spasticité

Les traitements utilisés sont le baclofène (Lioresal[®]), le dantrolène (Dantrium[®]), les benzodiazépines type clonazépam (Rivotril[®]), diazépam (Valium[®]) ou encore tétrazépam (Myolastan[®]), mais aussi la gabapentine.

2.4.2 Les troubles vésico-sphinctériens

Ici, le patient peut avoir recours à la prescription d'anticholinergiques (antagonistes des récepteurs muscariniques) : oxybutinine (Ditropan[®], Dripatane[®]) mais aussi de trospium (Céris[®]) pour limiter l'hyperactivité vésicale source d'impériosités mictionnelles. La dysurie quant à elle peut être améliorée par les alpha-bloquants types alfuzosine (Xatral[®]) et tamsulosine (Josir[®]).

2.4.3 Les douleurs paroxystiques

Il s'agit de douleurs neuropathiques qui peuvent être améliorées par les antiépileptiques comme la carbamazépine, gabapentine ou clonazépam.

2.4.4 Autres

La prise en charge du patient peut nécessiter des séances de psychothérapie ou de kinésithérapie.

CHAPITRE 3 : Suivi d'adhésion des patients sous Tecfidera[®] : mise en place d'entretiens pharmaceutiques à l'officine

La prise en charge de la sclérose en plaques reste complexe mais bénéficie depuis quelques années de médicaments efficaces par voie orale : le fingolimod, le tériflunomide, le laquinimod et le diméthyl fumarate. Ces médicaments sont mieux tolérés que les médicaments injectables et devraient favoriser l'observance du traitement.

Dans le cas des interférons bêta, le taux moyen d'observance est de 65% alors que le seuil thérapeutique admis est de 80%. Les causes d'inobservance sont par ordre de fréquence l'oubli (55%), la lassitude des injections (17%) et la fatigue (12%). Les formes orales ont certes une facilité d'administration mais la fréquence de prise expose un plus fort risque d'oubli.

Le pharmacien d'officine joue un rôle majeur dans l'observance du traitement. Il peut également déceler de façon précoce les effets indésirables en organisant une discussion et un dialogue avec le patient, notamment lors de chaque dispensation de traitement pour une sécurité renforcée. Il pourra également se renseigner sur le ressenti du patient. Le suivi pharmaceutique est donc indispensable pour optimiser le rapport bénéfice/risque et pour avoir une approche centrée sur le patient.

Dans le travail d'intégration d'entretiens pharmaceutiques à l'officine, nous avons voulu montré l'importance du pharmacien d'officine dans l'amélioration de la prise en charge du patient et de sa maladie. Deux paramètres principaux ont été évalués : l'observance et l'iatrogénie. L'étude a comporté un seul et unique patient. Ce patient d'abord traité par Avonex[®] est passé sous Tecfidera[®]. Nous avons finalement évalué le ressenti du patient.

Nous allons d'abord dans un premier temps, faire un focus sur ce nouveau traitement en le définissant et en mettant en évidence son efficacité et sa plus-value sur la prise en charge de la SEP. Puis dans un second temps, je relaterai plus en détails, le travail effectué ainsi que les résultats obtenus lors de l'étude à l'officine sur une durée de six mois. Enfin, je discuterai ces résultats, en essayant de mettre en lumière les effets bénéfiques de ce suivi mais également les limites ainsi que les améliorations à réaliser pour un suivi optimal.

1. Tecfidera[®] (Diméthylfumarate) : Définition et efficacité du traitement

1.1 Qu'est-ce que Tecfidera[®] ? (76)

Tecfidera[®] représente un des nouveaux traitements utilisé dans la SEP. Il est administré par voie orale et a obtenu son AMM le 30 janvier 2014. Il est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme récurrente-rémittente, en première intention. Cependant, selon l'HAS (avis du 7 mai 2014) il représente une alternative aux autres médicaments prescrits dans cette indication. Au départ, disponible uniquement en milieu hospitalier, il a été commercialisé en ville fin du mois de juin 2015. C'est un traitement présenté sous forme de gélules gastro-résistantes et comportant deux dosages : 120 mg et 240 mg. Il doit être instauré par un neurologue, demande une surveillance particulière et doit être prescrit sur une ordonnance de médicament d'exception. (**Annexe 1**). Il est utile de préciser également que ce médicament est commercialisé dans d'autres pays que la France depuis plus de 30 ans en dermatologie, dans les maladies inflammatoires de la peau dont le psoriasis.

1.2 Pharmacocinétique et Mécanisme d'action

Le diméthyl fumarate (DMF) est absorbé en totalité par la muqueuse intestinale. Sa demie vie plasmatique est brève suite à sa dégradation rapide par les estérases périphériques (effet de premier passage hépatique important) en mono méthyl fumarate (MMF). Le MMF est ensuite dégradé en glucose par la voie du cycle de l'acide tricarboxylique (indépendantes des cytochromes P450) puis en dioxyde de carbone. Le DMF comme le MMF non seulement se fixe sur les cellules immunitaires mais est aussi capables de traverser la BHE. L'origine des bénéfices de DMF/MMF dans la SEP n'est pas vraiment connue. (77)

1.3 Schéma d'administration

D'après le RCP, la posologie initiale est de 120 mg deux fois par jour. Après une semaine de traitement, la dose sera augmentée pour atteindre la dose recommandée de 240 mg deux fois par jour. Une réduction temporaire à la dose de 120 mg deux fois par jour, peut permettre de réduire la fréquence des effets indésirables pouvant être provoqués par le médicament. Il convient alors dans ce cas, de revenir à la dose recommandée de 240 mg deux fois par jour au

cours du mois suivant. Il est recommandé de le prendre au cours du repas ; ceci entraîne en effet une possible amélioration de la tolérance chez des patients présentant des effets indésirables notamment gastro-intestinaux provoqués par celui-ci.

En outre, il a été démontré dans les études cliniques (toujours d'après le RCP) aucune raison de modifier la posologie chez les personnes âgées. La question d'adaptation posologique chez les insuffisants rénaux et hépatiques quant à elle n'a pas été étudiée.

1.4 Effets indésirables

Dans les études cliniques, de nombreux effets indésirables ont été décrits mais quelques-uns sont cependant très fréquents. Ils sont représentés par les bouffées congestives, les troubles gastro-intestinaux et une possible lymphopénie.

Trente-quatre pour cent des patients ont présenté des bouffées congestives (chaleur, rougeur, démangeaisons ou sensation de brûlure par exemple) d'intensité moyenne ou modérée. Seulement trois patients sur 2560 ont quant à eux été victimes de bouffées congestives graves. Vingt-sept pour cent des patients ont été affectés de gênes gastro-intestinales (nausées, vomissements et douleurs abdominales hautes).

Dans les études contrôlées versus placebo, la majorité des patients (>98%) présentait avant l'instauration du traitement des taux normaux de lymphocytes. Avec le traitement, ce taux chute d'environ 30% la première année puis atteint un plateau.

Ces effets indésirables sont fréquents mais demeurent peu graves et peuvent être pris en charge. Néanmoins, il existe un effet indésirable rare mais qui n'en reste pas moins dangereux : le risque de LEMP (leuco-encéphalopathie multifocale progressive). Le 23 novembre 2015, une lettre concernant cet effet indésirable a été communiqué aux professionnels de santé y compris au pharmacien d'officine. Dans cette lettre on peut alors lire les nouvelles mesures à adopter pour minimiser le risque de LEMP. Cette lettre a été rédigée en accord avec l'EMA (agence européenne du médicament) et l'ANSM (Agence Nationale de la Santé et des Médicaments). On peut y voir les recommandations avant de commencer le traitement et au cours du traitement, mais également d'autres informations sur la LEMP.

La LEMP est une infection opportuniste causée par un virus : le JC virus ou virus de John Cunningham. Elle peut engendrer une issue fatale ou un handicap sévère. Elle peut être causée par une lymphopénie sévère et prolongée. Un cas de LEMP d'évolution fatale a été rapporté en octobre 2014. Deux autres cas confirmés après la commercialisation du produit, ont été décrits à ce jour, aux Etats-Unis et en Allemagne en 2015 ; tous deux chez des patients

de sexe masculin (âgés de 64 et 59 ans respectivement) avec une durée de traitement en moyenne de deux ans.

1.5 Précautions d'emploi (78)

Le traitement par Tecfidera[®] nécessite une mesure des constantes hépatiques (ASAT, ALAT) et rénales (créatinine, urée et analyse d'urines) et une NFS avant et après (à 3 mois, 6 mois puis tous les 6 à 12 mois) l'instauration du traitement.

S'il existe une suspicion de lymphopénie, une interruption du traitement doit être envisagée et une évaluation de la balance bénéfique/risque doit être réalisée. Cette démarche est mise en œuvre lorsque le taux de lymphocytes est inférieur à $0,5 \times 10^9 /L$. Une numération formule sanguine se fera alors tous les 3 mois. Si la décision est de continuer le traitement malgré une lymphopénie, il est recommandé de renforcer la vigilance dû au risque de LEMP. En cas de suspicion de LEMP, une IRM doit être réalisée immédiatement.

De plus, diverses interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamiques sont possibles avec les anticancéreux, les vaccins vivants (ils sont susceptibles d'entraîner un plus grand risque infectieux ; on ne doit alors pas les administrer sauf dans des cas exceptionnels) et les médicaments néphrotoxiques comme les aminosides, les diurétiques, les AINS et le lithium.

Tecfidera[®] n'est pas recommandé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes de contraception efficaces. La patiente devra alors parler de son désir de grossesse avec le neurologue. On peut noter que Tecfidera[®] peut être utilisé pendant la grossesse mais qu'en cas de nécessité absolue et uniquement si le bénéfice éventuel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus. Dans le cas de l'allaitement, le risque pour le nourrisson n'étant pas exclu, il convient de suspendre le traitement.

1.6 Efficacité du Tecfidera[®]

Deux études se sont penchées sur le sujet. Ce sont les études DEFINE et CONFIRM qui sont des études de phase III. L'étude DEFINE a fait suite à une étude pilote chez des patients atteints de SEP- RR. Elle a montré que Tecfidera[®] à la dose de 240 mg trois fois par jour permettait une réduction du nombre de lésions prenant le gadolinium de 69% par rapport au placebo sur 24 semaines. L'étude DEFINE est une étude de phase III multicentrique contre placebo, visant à évaluer l'effet du Tecfidera[®] à la dose de 240 mg deux fois par jour ou trois

fois par jour sur deux ans. Sur les 1237 patients inclus, une réduction de 49% du nombre de patients ayant présenté au moins une poussée à 2 ans a été observée dans le groupe traité par rapport au placebo, avec une réduction de 53% du taux annualisé de poussées. Le risque de progression du handicap (EDSS) confirmé à 3 mois était significativement diminué par rapport au groupe placebo (38%).(79) L'étude CONFIRM, qui a pour objectif de comparer deux doses de diméthylfumarate versus acétate de glatiramère, va dans le même sens positif d'efficacité.(80)

De surcroît, de nouvelles données ont été présentées récemment au congrès de l'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) et confirment l'efficacité et le profil de sécurité de Tecfidera®. Il s'agit des résultats de l'étude ENDORSE, qui représente l'étude d'extension des essais de phase III DEFINE et CONFIRM. Ils démontrent l'efficacité élevée et à long terme de Tecfidera® à abaisser l'activité de la maladie qu'elle soit nouvellement diagnostiquée ou déjà traitée. David Setboun (Biogen France) a indiqué que : « Tecfidera® est actuellement le traitement de la SEP le plus prescrit dans le monde, avec environ 20% de patients traités en France ».(81)

1.7 Conseils au patient lors de la première dispensation

- Il convient de bien rappeler le schéma posologique spécifié sur l'ordonnance
- Ne jamais arrêter brutalement le traitement
- Exposer les effets indésirables les plus rencontrés avec ce médicament et expliquer qu'ils sont réversibles
- Rappeler l'importance de la surveillance biologique du traitement
- Conseiller de boire suffisamment d'eau au cours de la journée, environ 1,5 L en dehors des repas
- Rappeler qu'il faut éviter de consommer de l'alcool au cours du traitement
- Eviter l'automédication durant le traitement car il peut exister un risque d'interactions médicamenteuses (notamment avec les AINS type ibuprofène)

Ceci représente les conseils généraux à prodiguer aux patients lors de la première délivrance. Ce travail est le travail quotidien du pharmacien d'officine. Cependant, il peut également aller plus loin et être une aide au bon usage du médicament et à l'adhésion du traitement.

2. Etude réalisée à l'officine : Mise en place d'entretiens pharmaceutiques ; suivi d'adhésion au traitement

Depuis la loi HPST (Hôpital, Patient, Santé, Territoire) de 2009, le pharmacien d'officine s'est vu attribué de nouvelles missions⁽⁸⁾. Parmi celles-ci, la possibilité de participer à des séances d'éducation thérapeutique, mais également et surtout la mise en place d'entretiens pharmaceutiques pour le suivi des pathologies chroniques. Des entretiens ont déjà été mis en place dans le cadre du suivi des anticoagulants oraux, et d'autres sont en train de se développer concernant l'asthme. J'ai donc pu réaliser ce travail de mission de sixième année pharmaceutique, qui était la mise en place d'entretiens pharmaceutiques chez les patients sous Tecfidera[®]. Pour accomplir ceci, je me suis concentrée sur deux paramètres : l'adhésion au traitement (en réalisant des monitorings) mais également l'iatrogénie (la détection et la mise en évidence des effets indésirables ainsi que la conduite à suivre). J'ai également essayé de mettre en lumière la faisabilité de ce travail au sein de l'officine. Pour cela, je me suis appuyée sur des outils ainsi que des référentiels bibliographiques et informatiques.

2.1 Les moyens mis en œuvre pour réaliser ces entretiens

2.1.1 La réalisation d'un rétro- planning

Le stage de sixième année s'est déroulé sur la période du mois de novembre 2016 au mois de mai 2016. A l'aide de l'équipe officinale et de mon directeur de thèse, nous avons procédé à la réalisation d'un rétro planning afin d'organiser au mieux notre travail et définir des étapes mais également une ligne directrice dans le but d'aboutir à la mise en place de notre projet. Celui-ci est représenté dans le schéma ci-dessous :

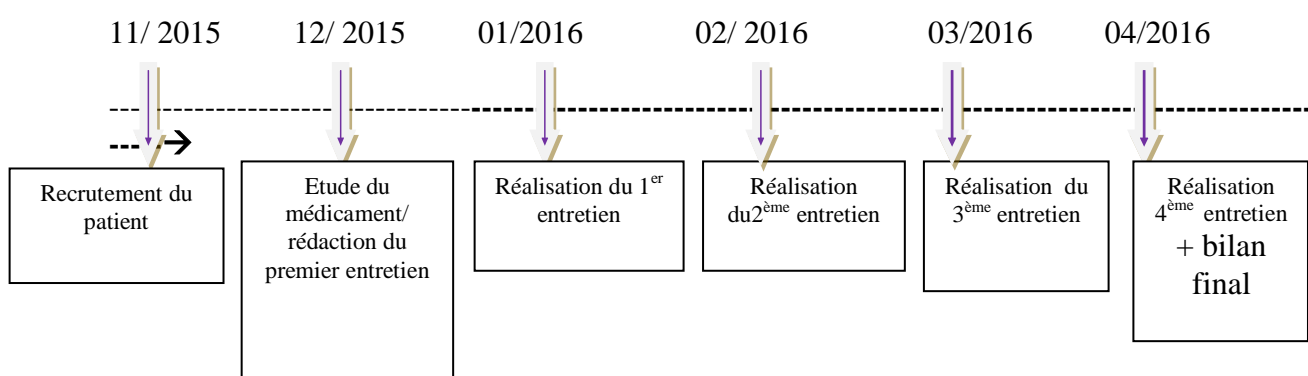


Figure 12: Rétro-planning du mois de janvier 2016 à avril 2016

2.1.2 La recherche bibliographique

L'intégralité de l'équipe officinale et moi-même avons fait des recherches dans les référentiels, les revues pharmaceutiques mais également dans les publications, sur la sclérose en plaques et sur le médicament Tecfidera[®]. Nous avons souhaité bien connaître le traitement ainsi que la pathologie afin de pouvoir aider au mieux les patients. J'ai donc réalisé un power point pour présenter le traitement à l'ensemble de l'équipe et rédigée une fiche médicament récapitulative que j'ai laissée à disposition à l'officine. (ANNEXE 2)

2.1.3 L'équipe officinale

La première étape de notre projet consistait au recrutement des patients. Nous avons alors recherché à l'aide du logiciel LGPI, la liste des patients qui étaient traités avec Tecfidera[®]. Il s'est avéré qu'un seul patient possédait ce traitement. Ce patient représentait alors notre patient témoin pour le développement par la suite à un plus grand nombre de patients, la réalisation d'entretiens pharmaceutique individuels.

Après analyse de ces différents aspects, nous avons réalisé des critères d'inclusion. Notre travail comportera un patient atteint de sclérose en plaques de type rémittente-récurrente et avec un traitement Tecfidera[®] datant de moins d'un an. Les limites étant le petit nombre de patients et la durée de l'étude.

2.1.4 La plateforme informatique (ANNEXE 6)

Un des outils principal de recensement des informations lors des différents entretiens est la plateforme informatisée « soins pharmaceutiques » (<https://www.soins-pharmaceutiques.fr/index.php>) mis en place l'année dernière par la pharmacie Michiels à Longvic (Côte d'Or/ Bourgogne). Une rubrique « SEP » est créée. Sur cette plateforme, j'ai pu mettre en évidence le parcours de soin du patient ; c'est-à-dire les dates des différents entretiens réalisés. Toujours grâce à cette plateforme, j'ai pu synthétiser toutes les informations importantes (antécédents médicaux, effets indésirables connus). J'ai rempli également la rubrique revue de médication qui comprend différents items : gestion du traitement, fonctions cognitives, vie sociale et suivi médical en ajoutant un petit résumé en dessous de chaque item. Ceci permet également d'avoir une trace écrite du travail fourni, mais également de permettre un suivi du patient avec un stockage informatique des informations,

que l'on a pu mettre en évidence dans ces différents entretiens. Cela facilite le suivi et permet une recherche rapide et précise de ces informations.

D'autres outils ont été mis en place :

- Courriers informatifs de ces entretiens aux différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient (neurologue, médecin traitant) (**ANNEXE 3 et 4**)
- Fiche d'information sur le médicament (**ANNEXE 5**)

2.2 Déroulement de la mission

2.2.1 Le nombre d'entretiens réalisés

Une série de quatre entretiens s'est déroulée sur la période de janvier à avril 2016. Ces entretiens sont mensuels et centrés sur le patient. Pour faciliter la venue du patient à l'officine, ces entretiens se sont faits lors des renouvellements d'ordonnances. Une préparation avant chaque entretien a été nécessaire. A chaque rencontre, nous nous sommes basés sur les besoins et les attentes du patient. La durée moyenne d'un entretien a varié de 20 à 40 minutes environ. Ceci nous a permis de voir que ceci représente une durée suffisante pour que le patient reste attentif et sensible aux informations fournies. Une plus longue durée aurait été délétère.

2.2.2 Type d'entretien proposé

Nous nous sommes basés sur un modèle suisse d'entretiens qui sont dit « motivationnels ». L'entretien « motivationnel » étant un style de conversation collaboratif permettant de renforcer la motivation propre d'une personne et son engagement vers le changement. Ce type d'entretien a été développé et est connu depuis quelques années en Suisse. En effet, ils ont été mis en place par la PMU (Policlinique Médicale Universitaire) de Lausanne. Ils reposent sur une méthodologie très précise. Les outils utilisés ont été : des entretiens structurés, l'utilisation d'une plateforme WEB informatique permettant de guider le pharmacien au fil des entretiens et partager les informations avec les autres professionnels de santé ; puis l'utilisation d'un pilulier électronique pour le suivi d'adhésion du patient. Voici un exemple d'arbre décisionnel d'un programme d'accompagnement des patients. Dans cet exemple précis, il avait été développé pour des patients sous Fingolimod :

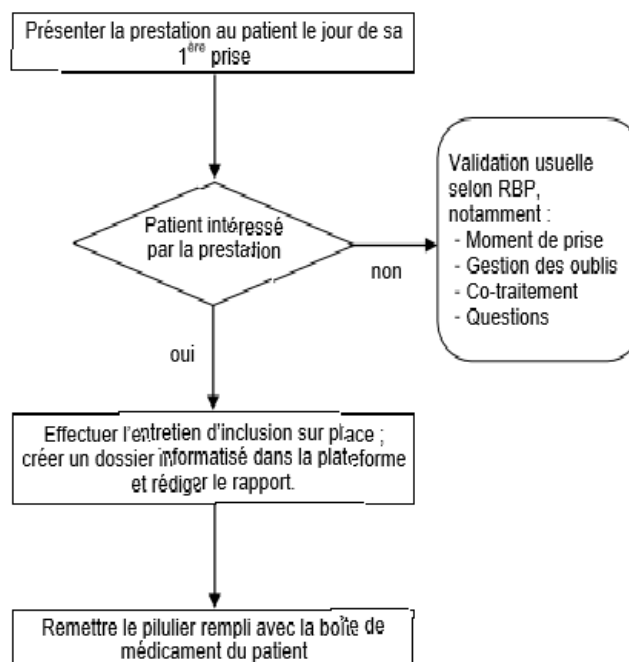


Figure 13 : Arbre décisionnel d'un programme d'accompagnement de patients

Pour être également conforme au bon déroulement du projet, un espace de confidentialité a été dédié dans le but d'échanger en toute intimité et à l'abri des regards au sein de l'officine. De plus, une procédure de déroulement des entretiens a été créée pour assurer la continuité de ces entretiens après mon départ. (ANNEXE 7)

2.2.3 La thématique des entretiens

Chaque entretien a eu un thème particulier afin d'aborder un large panel de sujets et permettre une prise en charge optimale et dans sa globalité du patient.

Par exemple, lors du **premier entretien** (ANNEXE 8) l'observance et l'iatrogénie ont été étudiées. L'adhésion a pu être mesurée en calculant la moyenne des dates de renouvellement ; c'est-à-dire le taux d'observance. Nous avons alors calculé le nombre de jours entre chaque renouvellement puis nous avons fait une moyenne de ceux-ci pour avoir un aperçu de l'adhésion du patient au traitement. Ensuite des questions ont été posées au patient afin de mettre en évidence l'apparition d'effets indésirables avec ce traitement chez celui-ci. En effet, il est très important que le pharmacien d'officine soit présent dès le début du traitement car les effets indésirables représentent la première cause d'arrêt de traitement et sont très importants lors du premier mois de traitement. Ceci justifie donc l'accompagnement des patients.

Lors du **deuxième entretien (ANNEXE 9)** nous avons réalisé un test de qualité de vie au patient. Ceci nous a permis de savoir comment le patient appréhendait la maladie et comment il vivait avec celle-ci. Ce deuxième entretien était plutôt basé sur le ressenti du patient. Il a eu pour but de laisser s'exprimer le patient sur ses émotions, ses craintes et ses besoins.

Le **troisième entretien (ANNEXE 10)** s'est focalisé sur les activités du patients au quotidien (le sport, les loisirs) ainsi que sur le ressenti de son entourage. Nous avons voulu également inclure les proches car cette pathologie peut chambouler la vie du patient mais également celle de l'entourage. De nouvelles dispositions et de nouvelles façons de vivre sont à prendre et ceci n'est pas toujours évident.

Lors du **quatrième entretien (ANNEXE 11)**, nous avons voulu terminer sur les connaissances du patient sur la pathologie en elle-même et en laissant de côté le traitement pour l'instant. Nous avons également réalisé un questionnaire de satisfaction afin de mesurer l'utilité et la possible reproductibilité de notre travail.

2.2.4 La place de l'interprofessionalité

J'ai eu l'opportunité d'intégrer l'interprofessionalité dans ma mission en rédigeant des lettres aux différents professionnels assurant un suivi régulier du patient. J'ai donc adressé une lettre au médecin traitant ainsi qu'au neurologue. Dans ces lettres, je leur ai expliqué que je participais à la prise en charge du patient. Je leur ai également exposé la démarche de notre projet.

Ceci permet une relation interprofessionnelle mais également un droit de regard des autres professionnels de santé sur notre projet.

2.3 Résultats

Un patient témoin a été recruté : c'est un homme de 48 ans atteint de sclérose en plaques de type rémittente-récurrente, diagnostiquée en juillet 2013. Depuis le diagnostic de celle-ci, le nombre de poussées a été au nombre de trois. Il a été sous traitement interféron (Avonex[®]) de juillet 2013 à avril 2015. Les effets indésirables trop nombreux et incommodes ont conduit à l'arrêt du traitement. Le patient ressentait une très grande asthénie et souffrait régulièrement de syndromes pseudo-grippaux avec fièvre. Le neurologue a donc modifié son traitement en avril 2015 ; il a remplacé Avonex par Tecfidera[®] selon le schéma posologique décrit dans le RCP. Le patient est suivi par le Dr VIALATE au CHU de Dijon, environ deux fois par an. Il est aussi très assidu pour la surveillance du traitement et fait régulièrement (tous les trois mois une numération formule sanguine). Il possède un score EDSS à 1,5 ; c'est-à-dire pas de handicap majeur, signes minimes dans plus d'un des paramètres fonctionnels.

• **Entretien n°1 :**

Ici, nous avons mis l'accent sur l'observance et l'iatrogénie. Pour évaluer son taux d'observance, une étude de son historique médicamenteux a été faite. Nous avons relevé les dates de renouvellement et calculé la durée entre chaque renouvellement.

Voici les dates de renouvellement des ordonnances du patient du mois de décembre 2015 au mois d'avril 2016 :

- 10/12/15
- 11/01/16
- 04/02/16
- 02/03/16
- 29/04/16

Puis voici le nombre de jours entre chaque renouvellement :

Entre le 10/12/15 et le 11/01/16 → 32 jours

Entre le 11/01/16 et le 04/02/16 → 24 jours

Entre le 04/02/16 et le 02/03/16 → 27 jours

Entre le 02/03/16 et le 29/04/16 → 28 jours

En réalisant une moyenne des dates de renouvellement nous sommes arrivés à un résultat de **27,7 jours.**

A ce stade, au vu de ce résultat, nous ne pouvons pas garantir une prise effective des gélules mais ceci permet d'avoir une première indication sur l'adhésion du patient à son

traitement. Il est alors plutôt régulier dans ses renouvellements d'ordonnance. Il a également avoué avoir déjà oublié quelques prises. Pour cela, nous lui avons conseillé de mettre une alarme sur son portable aux heures où il doit prendre le traitement. Nous avons également émis l'hypothèse d'inclure la mise en place d'un pilulier électronique mais cela n'a pu aboutir en raison du bref délai de l'étude.

Au sujet des effets indésirables, après avoir répondu à notre enquête le patient n'a pas ressenti d'effets indésirables majeurs, à part quelques petites bouffées congestives environ 30 minutes après administration du traitement. Aucun trouble gastro-intestinal n'a été décrit. A l'heure actuelle, le patient tolère le traitement. Il a également rapporté une perte d'appétit.

Dans ce cas précis, le patient n'exprime pas d'aide directe mais dans certains cas, nous aurions dû mettre en place une automédication pour soulager certains effets indésirables. En effet, certaines études mettent en évidence que la prise d'aspirine à raison de 300 mg réduirait la fréquence et l'intensité des bouffées congestives. Il y aurait également une meilleure tolérance si la gélule est prise au cours des repas. (Théodore Phillips)

- **Entretien n°2 :**

Le test qualité que l'on appelle TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Médication) est un test international pour évaluer la satisfaction du patient envers son traitement. Ce test a révélé que le patient est dans l'ensemble satisfait de son nouveau traitement. Il est capable également de mettre en évidence les avantages et l'efficacité de Tecfidera® comparativement à Avonex®.

- **Entretien n°3 :**

Le troisième entretien relate la vie quotidienne et professionnelle du patient. Le patient possédait une activité professionnelle (il travaillait à la DDE (Directions Départementales de l'équipement), cependant il avait déjà un aménagement de temps de travail depuis le diagnostic de sa maladie. En mars 2016, le patient a été arrêté pour une durée de six mois. Le nouveau traitement n'est aucunement en cause, cela est dû à la maladie en elle-même (raideur dans la jambe gauche et fatigabilité atteinte plus rapidement).

En revanche, le patient pratique toujours une activité physique à raison de deux courses à pied par semaine et de la musculation régulièrement.

Il a également un bon équilibre familial avec le soutien de ses proches. Il y a eu des moments plus difficiles que d'autres en raison des humeurs fluctuantes du patient.

Globalement, le moral du patient est plutôt correct : sur une échelle allant de 1 à 10, le patient a donné la note de 7 mais avoue avoir des angoisses quand arrive le soir.

Ce qu'il en ait ressorti :

	<u>Oui</u>	<u>Non</u>
<u>Vie professionnelle</u>		
<i>Activité professionnelle</i>	<input type="radio"/>	
<i>Aménagement de l'activité professionnelle</i>	<input type="radio"/>	
<i>Désagréments du traitement lors de l'activité professionnelle</i>		<input type="radio"/>
<u>Loisirs</u>		
<i>Pratique d'une activité physique</i>	<input type="radio"/>	
<i>Diminution de la fréquence d'activité physique</i>		<input type="radio"/>
<u>Vie de famille</u>		
<i>Marié</i>	<input type="radio"/>	
<i>Non divorcé</i>	<input type="radio"/>	

Tableau 4: Résumé de l'entretien

• **Entretien n°4 :**

Le **quatrième entretien** a mis l'accent sur les connaissances du patient sur sa maladie ainsi que sur son ressenti. Le patient définit sa pathologie comme « une maladie qui détériore ses nerfs et qui entraîne des répercussions sur ses membres notamment ses jambes ».

Pour ce patient, l'annonce du diagnostic a été un choc. Sa première réaction a été l'agressivité et la colère. Son entourage a été également un peu déboussolé. Au début de la maladie, un suivi psychologique familial a été établi. A l'heure actuelle, seul le patient en a un. Après la colère, le patient est passé au sentiment de « repli sur lui-même » puis a fini par « accepter » sa maladie même si quelquefois ses accès de colère reviennent.

Le patient s'est également inscrit dans une association de patients pour pouvoir échanger avec des personnes ayant des troubles communs. Il voulait savoir « comment accepter la maladie ». Ce qui prouve que le patient est plutôt dans une spirale positive et a

décidé de prendre en main sa maladie afin de vivre au mieux avec celle-ci et éviter au maximum de la subir.

2.4 Discussion

Cet exercice a pu mettre en évidence la possibilité de mise en place d'un suivi pharmaceutique à l'officine dans ce contexte de SEP et de traitement oral Tecfidera®. C'est une des premières fois que ces entretiens sont réalisés en France avec ce traitement et ce type de pathologie. Des entretiens similaires sur un autre médicament oral de la SEP ont été développés selon un modèle Suisse comme j'ai pu l'énoncer plus haut dans mon travail. En effet, dans cette mission, je me suis appuyée sur ce modèle et cela m'a permis de recueillir des informations, qui ne sont pas forcément abordées ni développées au comptoir, et également de créer une relation de confiance entre le patient et le pharmacien d'officine. J'ai donc pu avoir une approche indicative de l'adhésion du patient à son traitement (en mesurant la durée entre deux renouvellements) ainsi que les différents effets indésirables que le patient a pu ressentir. Le patient était très observant au vue de ses dates de renouvellement de traitement, mais cependant on ne peut avoir une preuve de la prise effective du médicament. Il est très impliqué dans la prise en charge de sa pathologie (il se rend tous les mois chez son médecin traitant, tous les six mois chez le neurologue et fait partie d'une association de patients). Il s'est bien renseigné sur Tecfidera®. Il est très attentif également à ses examens médicaux fréquents qui se déroulent tous les trois mois et à son suivi au CHU de Dijon deux fois par an.

En analysant les résultats obtenus j'ai pu constater la présence d'éléments facilitateurs dans la réalisation de notre projet mais aussi l'existence de barrières. Le fait d'avoir un unique patient est à la fois un avantage et un inconvénient. L'avantage est la possibilité de se concentrer sur cet unique patient et de lui accorder toute l'attention et le temps dédié à cet exercice. Cependant, nous n'avons pas eu assez de recul sur notre travail du fait de l'unique ressenti et retour de notre patient. Plusieurs avis critiques auraient été les bienvenus afin d'améliorer et optimiser la qualité de notre travail. Le patient étant très investi dans le projet, son emploi du temps n'a pas été un frein à la réalisation du programme. Bien au contraire, le patient a été très flexible sur les horaires et les dates de rendez-vous. La participation du patient à l'ensemble des entretiens proposés a été un autre élément facilitateur de la mise en place du projet.

En parallèle, des barrières ont été rencontrées. D’abord le faible nombre de patients ; un plus large panel de patients aurait été souhaité, pour avoir une meilleure approche et une meilleure critique sur le fond et la forme du travail réalisé. Il faudrait également, une période plus importante de recueil d’informations. Ensuite, il conviendrait de mettre davantage en lumière l’aspect pluridisciplinaire et interprofessionnel de ce projet. En effet, il y a trop peu de communication et de retour avec les autres professionnels de santé malgré une tentative de notre part. Or ces traitements nécessitent un travail interdisciplinaire ; chaque professionnel a son rôle et a le droit d’apporter sa pierre à l’édifice. Il y a eu aussi des déconvenues et des différences d’implication dans le travail réalisé au sein même de l’équipe officinale. Le pharmacien est plus enclin à la réalisation d’un tel projet. Ceci peut peut-être s’expliquer par le fait que ce travail puisse être chronophage (notamment par la recherche d’informations et la remise à niveau des connaissances sur la pathologie ainsi que sur le traitement) et puisse empiéter sur le temps personnel, en dehors du travail. Ceci a pu peut être refroidir certains membres de l’équipe. Le fait également, que le pharmacien d’officine ait été le seul à réaliser les entretiens, le reste de l’équipe s’est senti moins impliqué et investi et par le fait moins motivé par le projet. Ceci est sûrement un point à retravailler : redéfinir le rôle de chaque membre de l’équipe dans ce type de projet.

Voici un tableau récapitulatif les éléments facilitateurs du projet ainsi que les limites rencontrées :

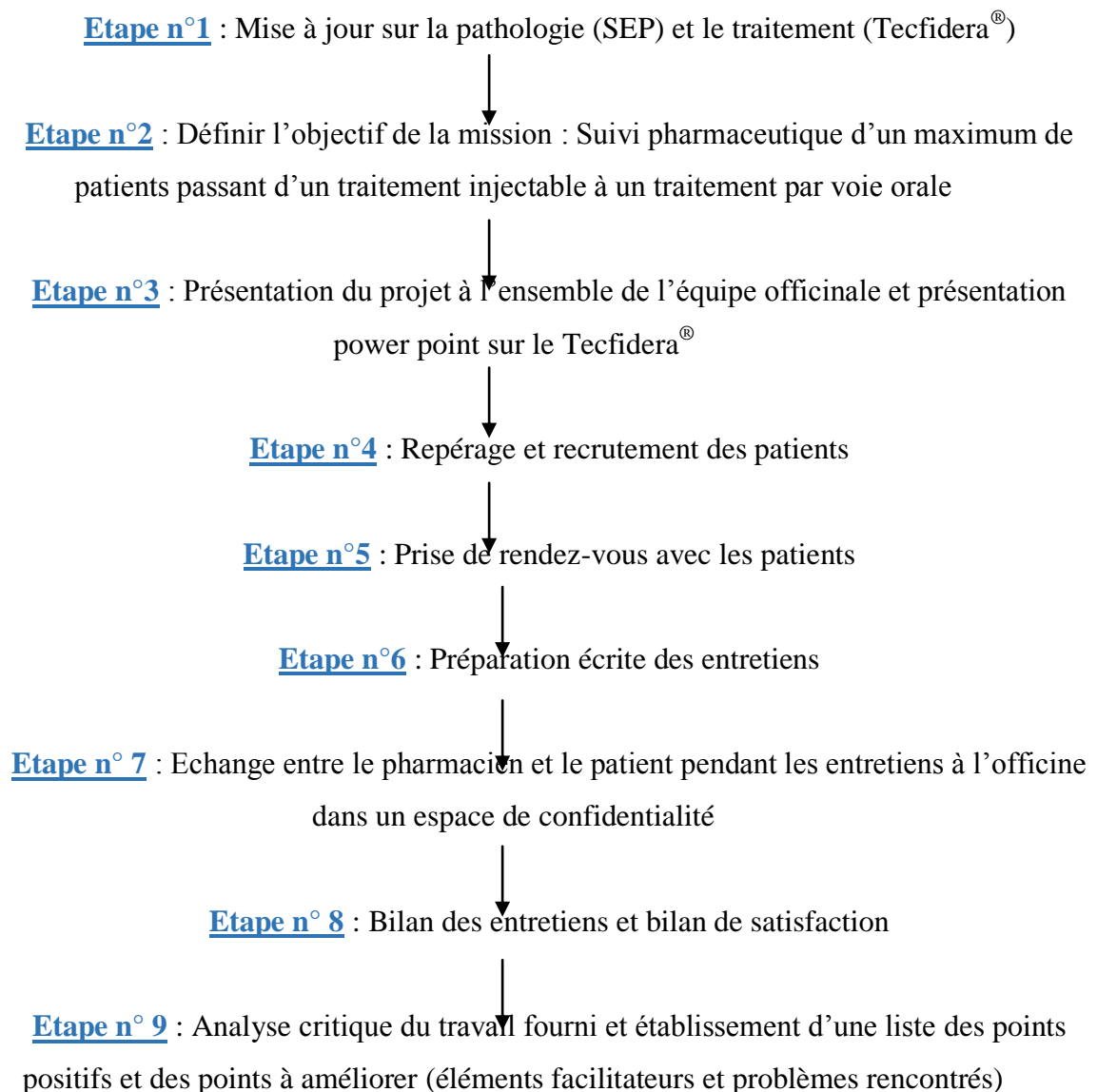
Eléments facilitateurs	Limites rencontrées
Un seul et unique patient	Le faible nombre de patients
La flexibilité de l’emploi du temps du patient	La durée trop courte du projet
L’implication et l’investissement du patient	L’implication de l’équipe
	Le manque de communication entre les différents professionnels de santé

Tableau 5:Eléments facilitateurs et limites du projet

On peut également souligner que c’est un projet qui a nécessité beaucoup de travail en amont. Il comporte des phases de recherche, de coordination avec l’équipe officinale, et beaucoup de savoir et de recherche sur la molécule et la pathologie. S’en vient ensuite la phase de recrutement et de sensibilisation de patients, qui est elle aussi très importante voire la plus importante. Il faut réussir à sensibiliser le patient à notre projet, en le rendant le plus vivant possible et en axant celui-ci sur l’échange et le dialogue entre les deux partis. Une fois le recrutement effectué, la phase de préparation des entretiens reste une partie du projet qui

nécessite énormément d'attention et de réflexion. Celle-ci peut permettre au pharmacien d'officine de révéler sa créativité et laisser cours aux sujets qu'il aimerait aborder. La phase suivante est la rencontre avec les patients et le déroulement selon l'emploi du temps prévu au départ en accord avec ceux-ci, des entretiens. Enfin, la dernière phase consiste en une analyse critique (éléments positifs et facilitateurs ainsi que les difficultés rencontrées) du travail fourni.

Les étapes du projet peuvent être résumées à travers le schéma ci-dessous :



D'un point de vue purement clinique, le patient n'a décrit aucun effet indésirable majeur. Il a avoué avoir ressenti quelques bouffées congestives (il disait devenir « tout rouge de la tête au pied et ça lui chauffait dans tout le corps comme un gros coup de soleil, pendant environ une trentaine de minutes et puis ça partait ») au début du traitement, mais ces effets indésirables sont connus et très bien décrits dans la littérature (elles sont maximales lors du premier mois de traitement). A l'heure où j'avais réalisé le premier entretien avec le patient, cet effet indésirable avait disparu. S'il avait persisté, j'aurais pu alors lui proposer de l'aspirine à une dose de 300 mg, ceci a été démontré dans la littérature par *Théodore Phillips*. L'aspirine diminuerait l'intensité et la fréquence des bouffées congestives. Quant aux douleurs abdominales, elles aussi très bien décrites dans les études cliniques, ne se sont pas manifestées dans son cas. Cependant, il a évoqué une perte d'appétit. Il s'est avéré après discussion que ceci était plutôt lié à son moral fluctuant.

Sur le plan psychique, j'ai pu remarquer une évolution du ressenti du patient sur sa maladie entre le premier et dernier entretien. Lors des deux premiers entretiens, le patient était enjoué, ne se plaignait de rien. Il m'assurait « revivre » avec le nouveau traitement prescrit. Il ne se sentait plus « fatigué comme avant ni malade, ce n'était rien comparé à ce qu'il a pu ressentir avant ». Il a eu l'impression pendant quelques instants que « la maladie n'était plus là ». Ici, mon rôle a été d'encourager le patient à continuer dans cette spirale positive. Mais au mois de mars, je l'ai trouvé un peu plus fatigué et éteint que les fois précédentes. Au bout de quelques questions, il m'a confié que son médecin lui avait prescrit un arrêt maladie de six mois car « sa douleur à la jambe le gênait de plus en plus dans son travail ». Une baisse de morale s'en est suivie, lui qui « déteste ne rien faire » comme il me l'a bien dit. C'est une personne qui adore « rendre service, se sentir utile », ce qui est d'autant plus difficile pour un pompier volontaire. On se rend très bien compte que c'est une personne altruiste et généreuse. Il s'est senti alors comme « impuissant et inutile » selon ces mots. La tristesse s'est fait ressentir puis est venue la colère. Il m'a alors confié « que sa maladie l'empêchait de vivre correctement comme les autres personnes ». A ce moment-là, j'ai très bien ressenti sa colère et son sentiment d'injustice face à la situation. Mon rôle a été d'abord de le laisser s'exprimer librement, d'être une oreille attentive et de pratiquer une écoute active et ensuite je l'ai aidé à chercher et à comprendre l'objet de sa révolte. Ici, c'était donc son arrêt maladie et plus insidieusement sa maladie. Je l'ai donc encouragé à faire face à cela en lui posant des questions sur ses loisirs en dehors du travail. Je lui ai conseillé de profiter de sa famille et ses enfants, de partager encore plus de moments avec eux. Le sport est également quelque chose qu'il apprécie énormément, je lui ai donc conseillé de continuer à pratiquer une activité

sportive adaptée à sa condition physique. A cet instant précis, l'ambivalence s'est fait ressentir (« continuer à se lamenter sur son sort ou bien s'épanouir par d'autres activités et profiter de ses proches »).

Lors du dernier entretien, j'ai senti le patient beaucoup plus apaisé et beaucoup plus calme. Il m'a remercié pour mon aide et pour mon écoute active et surtout mon absence de jugement face à sa situation et à ses propos. Il m'a également remercié pour le temps que j'ai pu lui accorder et m'a confié être satisfait du travail réalisé. Il serait même prêt à continuer le suivi et les entretiens.

A travers cette expérience, j'ai découvert une autre facette du métier de pharmacien. J'ai pu enfin définir et mettre en évidence son rôle dans le parcours de soin du patient. Il existe une complémentarité entre le patient et les différents professionnels de santé (médecin généraliste, neurologue, psychologue), complémentarité également avec les associations de patients et son entourage. A présent et grâce à ce travail, j'ai découvert que le pharmacien peut en faire partie. Il peut être un soutien supplémentaire pour le patient, et peut intervenir dans la motivation de celui-ci. Il sait écouter, conseiller et apporter son aide pour soulager certains effets indésirables. Cependant, le risque dans ce genre d'exercice, est de rester dans sa position de soignant (« personne qui sait ») et d'essayer d'imposer son savoir. L'autre erreur que l'on pourrait commettre, est de rester au contraire trop dans l'empathie avec le patient. C'est là toute la difficulté ; trouver l'équilibre entre les deux et se mettre au même niveau que le patient. En effet, dans ce genre d'exercice, le rôle du pharmacien est d'aider le patient à trouver lui-même les clés qui lui permettront de trouver les réponses à ses besoins et à ses attentes. On peut rajouter à cela que le pharmacien d'officine est également disponible sans rendez-vous, ce qui peut faciliter la démarche du patient à venir spontanément discuter au comptoir (c'est-à-dire quand celui-ci en ressent le besoin).

. En conclusion, je peux dire que ce travail a été à la fois enrichissant, éducatif et épanouissant d'un point de vue professionnel et personnel. Par ceci, il a permis de valoriser le métier en montrant certes que le pharmacien d'officine est un des spécialistes du médicament, mais également en prouvant la proximité et l'accessibilité de celui-ci.

THÈSE SOUTENUE par Madame VESCOVO Julie

CONCLUSION

La sclérose en plaques est une pathologie complexe et nécessite de nombreuses prises en charge. Tous les professionnels de santé ont un rôle à jouer, en particulier le pharmacien d'officine. Nous avons grâce au travail de synthèse réalisé au sein de l'officine, démontré que le pharmacien officinal possède les outils et les compétences nécessaires pour la mise en application d'un suivi pharmaceutique chez les patients sous traitement oral Tecfidera®.

En effet, le pharmacien est le garant et le spécialiste du médicament, il est le seul à même de parler au mieux de celui-ci. C'est également le seul professionnel de santé à pouvoir s'assurer de l'observance et la détection d'effets indésirables, pouvant être ressentis au cours du traitement, par l'intermédiaire d'un dialogue au comptoir avec le patient.

Il reste également la personne de première ligne lors d'un possible switch thérapeutique entre une forme injectable et une forme orale pour la détection de l'apparition d'une nouvelle poussée.

Cette mission a pu mettre également en lumière les qualités pratiques, d'écoute et d'adaptation du pharmacien d'officine ainsi que ses connaissances. A l'heure où les stratégies thérapeutiques ne cessent d'évoluer, le rôle du pharmacien d'officine dans ce domaine n'a pas fini de croître et de s'élargir aux autres traitements de la sclérose en plaques et bien d'autres.

Le Directeur de thèse,



Le Président,



C. MARIE

**Vu pour l'autorisation de
Soutenance**

Dijon, le 17/02/2017
Le Vice-Doyen,



Bibliographie

1. Fromont. Revue du praticien. 2013 juin;
2. schemas-afsep.005.png (700×430) [Internet]. [cited 2017 Mar 6]. Available from: <http://afsep.fr/sites/afsep.fr/files/schemas-afsep.005.png>
3. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler.* 2007;13(8):962–7.
4. Yaouanq J, Tron I, Kerbrat A, Leray E, Hamonic S, Merienne M, et al. Register-based incidence of multiple sclerosis in Brittany (north-western France), 2000–2001. *Acta Neurol Scand.* 2015 May 1;131(5):321–8.
5. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ.* 2005 Jan 13;330(7483):120.
6. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining Chronic Viral Infection. *Cell.* 2009 Jul 10;138(1):30–50.
7. O’Gorman C, Freeman S, Taylor BV, Butzkueven H, (ANZgene) A and NZMGC, Broadley SA. Familial recurrence risks for multiple sclerosis in Australia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Dec 1;82(12):1351–4.
8. Damotte V. Génétique de la Sclérose En Plaques: Héritabilité manquante et Charge génétique [Internet] [phdthesis]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; 2013 [cited 2017 Feb 18]. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00929806/document>
9. Jersild C, Svejgaard A, Fog T, Ammitzbøll T. HLA Antigens and Diseases and Multiple Sclerosis. *Tissue Antigens.* 1973 Sep 1;3(5):243–50.
10. Jersild C, Hansen G, Svejgaard A, Fog T, Thomsen M, Dupont B. HISTOCOMPATIBILITY DETERMINANTS IN MULTIPLE SCLEROSIS, WITH SPECIAL REFERENCE TO CLINICAL COURSE. *The Lancet.* 1973 Dec 1;302(7840):1221–5.
11. Yaouanq J, Semana G, Eichenbaum S, Quelvennec E, Roth MP, Clanet M, et al. Evidence for Linkage Disequilibrium Between HLA-DRB1 Gene and Multiple Sclerosis. *Science.* 1997 May 2;276(5313):661–5.
12. Alter M, Quevedo J. Genetic segregation of multiple sclerosis and histocompatibility (HLA) haplotypes. *J Neurol.* 1979 Dec 1;222(2):67–74.
13. Clerget-Darpoux F, Govaerts A, Feingold N. HLA and susceptibility to multiple sclerosis. *Tissue Antigens.* 1984 Sep;24(3):160–9.
14. Multiple sclerosis in 54 twinships: concordance rate is independent of zygosity. French Research Group on Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 1992 Dec;32(6):724–7.

15. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC, Group††§§ TCCS. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci*. 2003 Oct 28;100(22):12877–82.
16. Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H, Thorpe JW, Miller DH, Compston D a. S. The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology*. 1994 Jan 1;44(1):11–11.
17. Sumaya CV, Myers LW, Ellison GW. Epstein-Barr Virus Antibodies in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 1980 Feb 1;37(2):94–6.
18. Banwell B, Krupp L, Kennedy J et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis : a multinational observational study. *Lancet Neurol*. 2007;6:773–81.
19. An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis (PDF Download Available). ResearchGate [Internet]. [cited 2017 Feb 18]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/46170843_An_Updated_Meta-Analysis_of_Risk_of_Multiple_Sclerosis_following_Infectious_Mononucleosis
20. Bolle LD, Naesens L, Clercq ED. Update on Human Herpesvirus 6 Biology, Clinical Features, and Therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Jan 1;18(1):217–45.
21. Chan PKS, Ng H-K, Hui M, Cheng AF. Prevalence and distribution of human herpesvirus 6 variants A and B in adult human brain. *J Med Virol*. 2001 May 1;64(1):42–6.
22. Pb C, Kt S, Jd P, Dl M, Sn C, Tm R, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis., Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Aug 1;92, 92(16, 16):7440, 7440–4.
23. Dupressoir A, Vernochet C. Syncytin-A-knockout mice demonstrate the critical role i, placentation of a fusogenic, endogenous retrovirus-derived, envelope gene. [cited 2017 Feb 18]; Available from: <http://www.pnas.org/content/106/29/12127.full.pdf>
24. Rolland A, Jouvin-Marche E, Viret C, Faure M, Perron H, Marche PN. The envelope protein of a human endogenous retrovirus-W family activates innate immunity through CD14/TLR4 and promotes Th1-like responses. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2006 Jun 15;176(12):7636–44.
25. Dolei A, Serra C, Mameli G et al. Multiple sclerosis-associated retrovirus (MSRV) in Sardinian MS patients. *Neurology*. (58):471–3.
26. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *Am J Clin Nutr*. 2008 Dec 1;88(6):1519–27.
27. Is Hypovitaminosis D an Environmental Risk Factor For Multiple Sclerosis? [Internet]. Medscape. [cited 2017 Feb 18]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/725412>
28. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010 Jul 1;133(7):1869–88.

29. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2003 Feb 1;77(2):504–11.
30. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004 Jan 13;62(1):60–5.
31. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010 Jun 1;9(6):599–612.
32. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA.* 2006 Dec 20;296(23):2832–8.
33. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014 Mar;71(3):306–14.
34. Sclérose en plaques et vitamine D [Internet]. AFME. 2016 [cited 2017 Feb 18]. Available from: <http://www.afme.org/anti-age/micronutrition/sclerose-plaques-vitamine-d/>
35. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2009 Sep;256(9):1468–79.
36. La carence en vitamine D impliquée dans la sclérose en plaques [Internet]. [cited 2017 Mar 2]. Available from: <http://sante.journaldesfemmes.com/nerf-cerveau/1351604-sclerose-en-plaques-carence-vitamine-d/>
37. Ghadirian P, Dadgostar B, Azani R, Maisonneuve P. A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Can J Public Health.* 2001;92(4):281–5.
38. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R, Schautzer F, Gneiss C, Lutterotti A, et al. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2008 Sep 1;14(8):1026–30.
39. Young smokers increase risk for multiple sclerosis [Internet]. [cited 2017 Feb 18]. Available from: <https://medicalxpress.com/news/2009-02-young-smokers-multiple-sclerosis.html>
40. Cigarettes, Not Swedish Snuff Linked To Increased Risk Of MS, Study Finds [Internet]. ScienceDaily. [cited 2017 Feb 18]. Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2009/08/090831212429.htm>
41. Costenbader K, Karlson E. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus J.* 2006;737–45.
42. Encinas JM, Manganas L, Enikolopov G. Nitric Oxide and Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2005;232–8.
43. Y S, A A-M. Vaccination and Autoimmunity—“vaccinosis”: A Dangerous Liaison? *J Autoimmun.* 2000 Feb 1;14(1):1–10.

44. Hernán MA, Alonso A, Hernández-Díaz S. Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis A systematic review. *Neurology*. 2006 Jul 25;67(2):212–5.
45. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, et al. Vaccinations and Risk of Central Nervous System Demyelinating Diseases in Adults. *Arch Neurol*. 2003 Apr 1;60(4):504–9.
46. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S. Vaccinations and the Risk of Relapse in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2001 Feb 1;344(5):319–26.
47. Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler J*. 2009 Jan 1;15(1):116–9.
48. A report of five cases of CNS demyelination after quadrivalent human papilloma virus vaccination: could there be any relationship? [Internet]. The Guthy-Jackson Charitable Foundation. [cited 2017 Feb 18]. Available from: <https://guthyjacksonfoundation.org/spectrum/a-report-of-five-cases-of-cns-demyelination-after-quadrivalent-human-papilloma-virus-vaccination-could-there-be-any-relationship/>
49. De Keyser J, Zwanikken C, Boon M. Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1998 Jul 15;159(1):51–3.
50. Moriabadi NF, Niewiesk S, Kruse N, Jung S, Weissbrich B, Meulen V ter, et al. Influenza vaccination in MS Absence of T-cell response against white matter proteins. *Neurology*. 2001 Apr 10;56(7):938–43.
51. Kuwert E, Klosterkötter W, Linzenmeier G. [Neurological complications following rabies vaccination]. *Med Klin*. 1968 Aug 23;63(34):1326–8.
52. Ross RT, Cheang M. Common infectious diseases in a population with low multiple sclerosis and varicella occurrence. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(3):337–9.
53. Laribiere A, Miremont-Salame G, Reyre H, Abouelfath A, Liege L, Moore N, et al. Surveillance of adverse effects during a vaccination campaign against meningitis C. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(12):907–11.
54. Ristori G, Buzzi MG, Sabatini U, Giugni E, Bastianello S, Viselli F, et al. Use of Bacille Calmette–Guèrin (BCG) in multiple sclerosis. *Neurology*. 1999 Oct 22;53(7):1588–1588.
55. Maya R, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Hepatitis B Virus (HBV) and Autoimmune Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008 Feb 1;34(1):85–102.
56. Gout O, Lyon-Caen O. Sclérose en plaques et vaccination contre l'hépatite B chez l'adulte : le point en 2004. *Rev Neurol (Paris)*. 2004 Dec;160(12):1147–9.
57. Vaccins contre le virus de l'hépatite B (VHB) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Mar 2]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-vaccins/Vaccins-contre-le-virus-de-l-hepatite-B-VHB/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-vaccins/Vaccins-contre-le-virus-de-l-hepatite-B-VHB/(offset)/3)

58. Le stress et la sclérose en plaques - MS SEP Nat. [Internet]. [cited 2017 Feb 18]. Available from: <http://www.ms-sep.be/fr/infos-medicales/nouvelles-medicales/le-stress-et-la-scleacuterose-en-plaques>
59. Le stress et la SEP, Arsep [Internet]. [cited 2017 Feb 18]. Available from: <https://www.arsep.org/library/media/other/Publications/Brochures/Stress-et-sep-fev-2015.pdf>
60. De nouvelles cibles thérapeutiques dans la SEP [Internet]. Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière. [cited 2017 Mar 6]. Available from: <http://icm-institute.org/fr/actualite/de-nouvelles-cibles-therapeutiques-dans-la-sep/>
61. Bahbouhi B, Pettré S, Berthelot L, Garcia A, Elong Ngono A, Degauque N, et al. T cell recognition of self-antigen presenting cells by protein transfer assay reveals a high frequency of anti-myelin T cells in multiple sclerosis. *Brain*. 2010 Jun 1;133(6):1622–36.
62. Owens GP, Bennett JL, Lassmann H, O'Connor KC, Ritchie AM, Shearer A, et al. Antibodies produced by clonally expanded plasma cells in multiple sclerosis cerebrospinal fluid. *Ann Neurol*. 2009 Jun 1;65(6):639–49.
63. Les symptômes, le diagnostic et les formes de la sclérose en plaques - ameli-santé [Internet]. [cited 2017 Feb 18]. Available from: <http://www.ameli-sante.fr/sclerose-en-plaques/les-symptomes-le-diagnostic-et-les-formes-de-la-sclerose-en-plaques.html>
64. Sclerose en plaques [Internet]. [cited 2017 Mar 6]. Available from: <http://www.info-sclerose-en-plaques.ch/sclerose-en-plaques-sep/formes-evolutives>
65. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006 Mar 1;129(3):606–16.
66. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006 Mar 1;129(3):595–605.
67. VIDAL - Sclérose en plaques - Diagnostic [Internet]. [cited 2017 Feb 18]. Available from: https://www.vidal.fr/recommandations/2712/sclerose_en_plaques/diagnostic/recommandations/2712/sclerose_en_plaques/diagnostic/
68. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004 Jun 1;127(6):1353–60.
69. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004 Jun 1;127(6):1353–60.
70. Netgen. Sclérose en plaques : au-delà des traitements de première ligne [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cited 2017 Mar 2]. Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-339/Sclerose-en-plaques-au-dela-des-traitements-de-premiere-ligne>

71. GOUT O. Dossier sclérose en plaques: Accompagnement du patient atteint de sclérose en plaques Des 1ers signes aux stades évolués, la prise en charge doit être multidisciplinaire. *La revue du praticien*. 2016 Jan;66:39.
72. Michiels Y, Voirin M. Les nouvelles formes médicamenteuses orales dans la sclérose en plaques. *Pratique thérapeutique*. 2015;45.
73. Teriflunomide fiche EMA [Internet]. [cited 2017 Feb 18]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf
74. Haute Autorité de Santé - AUBAGIO (tériflunomide), immunomodulateur [Internet]. [cited 2017 Feb 18]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1730041/fr/aubagio-teriflunomide-immunomodulateur
75. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1293–303.
76. dimethyl fumarate fiche EMA [Internet]. [cited 2017 Feb 18]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002601/WC500162070.pdf
77. Linker RA, Lee D-H, Ryan S, Dam V, M A, Conrad R, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011 Mar 1;134(3):678–92.
78. Actualités pharmaceutiques: les nouveautés thérapeutiques 2016. *Actual Pharm*. 2016 fev;(hors série).
79. Bar-Or A, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol*. 2013 Sep 1;260(9):2297–305.
80. Bar-Or A, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol*. 2013 Sep 1;260(9):2297–305.
81. 32ème Congrès de l'ECTRIMS [Internet]. [cited 2017 Mar 6]. Available from: <https://www.arsep.org/library/media/other/Recherche/Compte%20rendu/2016/Moments-forts-Ectrims-Londres-Sclerose-en-plaques-2016.pdf>

Annexe n°1 : Exemple d'une ordonnance de Tecfidera®

VOLET 1 - à conserver par l'assuré(e)

N° 12708*01 (art. R 163-2, 3ème alinéa et R 165-1 dernier alinéa du Code S.S.)

NUMERO D'IMMATRICULATION : 08 02 01 509 007

NOM et Prénom : K. ROUSSEAU

ADRESSE : 5 imp de la République
20500 TRIMOUX

SI LA PERSONNE RECEVANT LES SOINS N'EST PAS L'ASSURE(E)

NOM : Prénom Sexe Date de naissance

Médicament prescrit : Produit ou prestation prescrit(e) **Tecfidera 240mg**

S'il s'agit d'un médicament : Présentation : forme, dosage, voie d'administration, posologie : 1 tabl et scie

S'il s'agit d'un produit ou d'une prestation : Présentation : nombre d'unités ou posologie

Durée du traitement, le cas échéant : 8 mois

Si le patient est atteint d'une affection de longue durée, la prescription est-elle en rapport avec celle-ci ? OUI NON

Je soussigné(e), Docteur **AL. VIALATTE** atteste que la prescription concernant le patient sus-visé est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique validée par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

Signature du praticien : *AL. VIALATTE*

Qualification ou titre du prescripteur : **Neurologue**

Cachet du praticien ou de l'établissement (sur les 4 volets) : **Docteur AL. VIALATTE Neurologue BOCAGE CENTRAL 14, rue Gaffarel - BP 77908 21079 DIJON CEDEX**

(*) si prescription initiée par Et. de santé

Date de délivrance : 11/01/16

Mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance :
 851240 Tecfidera 240mg
 857003 Tecfidera 120mg
 863388 Tecfidera 120mg le 31/07/16
 884199 Tecfidera 120mg le 21/05/16

CACHET DU PHARMACIEN, DU FOURNISSEUR (OU DE L'ETABLISSEMENT) (sur les 4 volets)
BOCAGE CENTRAL
 39 2 00182 2

La loi 78.17 du 15.1.78 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant, auprès de votre organisme d'assurance maladie.

La loi rend passible d'amende et/ou d'emprisonnement quelconque se rend coupable de fraudes ou de fausses déclarations (Art. L. 114-13 du Code S.S. et 441-1 du Code pénal).

UCAMBS - Edition 06/2009 - STI S 3326a

Annexe n°2 : Fiche médicament

Informations sur Tecfidera® (12)

DCI : diméthyl-fumarate

Indication : traitements des patients adultes atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR). Il est utilisé en traitement de fond en première intention ou en alternative d'autres traitements antérieurs (interférons β , Copaxone® etc.)

Mécanisme d'action : activation de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NrF2. Celui-ci entraîne l'expression d'anti-oxydants qui inhibent la prolifération des lymphocytes et des cellules souches hématopoïétiques.

Présentation : il existe deux présentations : Tecfidera® 120 mg (gélules gastro-résistantes, boîte de 14 comprimés) et Tecfidera® 240 mg (gélules gastro-résistantes, boîte de 56 comprimés).



Posologie :

C'est un traitement qui doit être instauré par un neurologue.

Il existe deux phases de traitement :

Une dose initiale de 120 mg deux fois par jour pendant 7 jours puis relais par 240 mg deux fois par jour.

Il y a possibilité de réduire temporairement la posologie à 120 mg deux fois par jour afin de permettre de réduire la fréquence des bouffées vasomotrices ainsi que les troubles gastro-intestinaux. Mais il convient de revenir à une posologie de 240 mg deux fois par jour le mois suivant.

Effets indésirables :

Selon l'étude DEFINE-CONFIRM, 27 % des patients ressentent des effets indésirables gastro-intestinaux et 37 % des patients ressentent des flushs.

Durée de ces effets indésirables : 9.5 j pour les douleurs abdominales et 8 jours pour les nausées ainsi que les diarrhées.

Généralement début des flushs au 17^{ème} jour et fin au bout du 29^{ème} jour.

Ces effets indésirables peuvent nécessiter l'arrêt du traitement.

Examens biologiques nécessaires :

- NFS (numération formule sanguine) : à 6 mois puis tous les ans
- Evaluation de la fonction rénale (créatinémie, urémie, analyses d'urines) à l'instauration du traitement, après 3 et 6 mois de traitement puis tous les ans.
- Evaluation de la fonction hépatique (transaminases ALAT, ASAT) avant l'instauration du traitement puis tous les 6 à 12 mois.

Annexe n°3 : Lettre adressée au médecin traitant

VE스코VO Julie
Etudiante en 6^{ème} année de pharmacie
Stagiaire à la pharmacie des Godrans
21000 Dijon
À
Docteur F...

Dijon, le 21 décembre 2015

Docteur F.,

Actuellement étudiante en sixième année de pharmacie à l'université de Dijon, je réalise mon stage officinal de fin de cycle à la pharmacie des Godrans à Dijon.

Je me permets de vous écrire pour vous informer que j'ai sollicité un de vos patients monsieur K. pour participer à un programme d'entretiens pharmaceutiques que je dois réaliser en vue de la validation de ma dernière année universitaire. Le travail que je dois réaliser portera sur la sclérose en plaques du patient ainsi que sur son nouveau traitement Tecfidera® et s'articulera en quatre séances mensuelles : une séance chaque mois à partir du mois de janvier 2016.

Monsieur K et moi-même nous entretiendrons alors, dans un lieu de confidentialité. Les thèmes abordés seront l'observance, la gestion du traitement, les connaissances du patient sur sa pathologie ainsi sur la mise en évidence d'effets indésirables du traitement.

Je pourrai si vous le souhaitez, vous faire parvenir un résumé des différents entretiens réalisés. Nous pourrons ainsi, si vous êtes d'accord, échanger et travailler en collaboration dans le but d'obtenir une prise en charge optimale de la pathologie de monsieur K.

En vous remerciant par avance de la prise en compte de ce courrier, je vous prie d'agréer, Monsieur, mes respectueuses salutations.

Julie VESCOVO.

Annexe n°4 : Lettre adressée au neurologue

VESCOVO Julie
Etudiante en 6^{ème} année de pharmacie
Stagiaire à la pharmacie des Godrans
21000 Dijon
À
Docteur F...

Dijon, le 21 décembre 2015

Docteur V.,

Actuellement étudiante en sixième année de pharmacie à l'université de Dijon, je réalise mon stage officinal de fin de cycle à la pharmacie des Godrans à Dijon.

Je me permets de vous écrire pour vous informer que j'ai sollicité un de vos patients monsieur K. pour participer à un programme d'entretiens pharmaceutiques que je dois réaliser en vue de la validation de ma dernière année universitaire. Le travail que je dois réaliser portera sur la sclérose en plaques du patient ainsi que sur son nouveau traitement Tecfidera® et s'articulera en quatre séances mensuelles : une séance chaque mois à partir du mois de janvier 2016.

Monsieur K et moi-même nous entretiendrons alors, dans un lieu de confidentialité. Les thèmes abordés seront l'observance, la gestion du traitement, les connaissances du patient sur sa pathologie ainsi sur la mise en évidence d'effets indésirables du traitement.

Je pourrai si vous le souhaitez, vous faire parvenir un résumé des différents entretiens réalisés. Nous pourrons ainsi, si vous êtes d'accord, échanger et travailler en collaboration dans le but d'obtenir une prise en charge optimale de la pathologie de monsieur K.

En vous remerciant par avance de la prise en compte de ce courrier, je vous prie d'agréer, Madame, mes respectueuses salutations.

Julie VESCOVO.

Annexe n°5 : Fiche d'informations sur le traitement donnée au patient

Nom de commercialisation : TECFIDERA®

Dénomination internationale commune : Diméthyl fumarate

Classe pharmacologique : traitement de fond immunomodulateur

Forme pharmaceutique : gélule gastro-résistante verte et blanche

Mode d'action : Activation de la voie Nrf2 qui entraîne une diminution neurodégénérescence et de la neuro-inflammation

Indication : Sclérose en plaques rémittente-récurrente

Posologie : Il doit être administré avant les repas.

Votre schéma posologique : 1 gélule de 240 mg le matin et 1 gélule de 240 mg le soir au cours des repas pour avoir une meilleure tolérance digestive.

Effets indésirables :

- Bouffées vaso-motrices ou flush
- Troubles gastro-intestinaux

Interactions avec d'autres médicaments :

- Vaccins vivants atténués
- Autres agents immunomodulateurs
- Médicaments néphrotoxiques (diurétiques, AINS)



La consommation de plus de 50 ml d'alcool fort doit être évitée dans l'heure qui suit la prise de Tecfidera®.

Annexe n°6 : Exemple des items de la plateforme informatique

soins-pharmaceutiques.fr/modules/patient/temliba.php?action=editRid=175

Autre	Le patient est très attentif à ce qu'on lui dit et retient extrêmement vite les choses. Le moral est très fluctuant. Mais globalement le patient ne se laisse pas aller.	●
Environnement socio-culturel		
Famille		●
Travail		●
Loisirs		●
Culture		●
Croyances		●
Autre	Le patient est très entouré. Il a ses côtés son épouse et ses 3 enfants.	●
Environnement médical		
Connaissance de la pathologie		●
Connaissance des complications		●

Rechercher sur le web et dans Windows

23:32 18/09/2016

Annexe n°7 : Fiche procédure

Mise en place d'entretiens pharmaceutiques chez les patients atteints de sclérose en plaques sous traitement médicamenteux TECFIDERA ®	PROCEDURE	Réalisé par : VESCOVO Julie Date de création : 03/02/16 Date de mise à jour : 03/06/16 A : Pharmacie des Godrans
---	------------------	---

1) **Recrutement des patients**

- Repérer les ordonnances comportant TECFIDERA ® (uniquement prescrit par un neurologue et sur une ordonnance de médicament d'exception).
- Proposer lors de la première délivrance par un membre de l'équipe officinale (préparatrice ou pharmacien) un accompagnement au patient dans le suivi de son traitement.

2) **Acceptation du patient**

- Positive : proposer d'aller dans un espace de confidentialité pour expliquer brièvement en quoi consiste ce suivi.
- Négative : proposer à nouveau lors d'une autre délivrance.

3) **Critères d'inclusion des patients dans ces entretiens :**

- Patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente
- Patients ayant eu ou non un traitement injectable antérieur

4) **Préparation des entretiens :**

- Préparer au préalable les entretiens sur les différents thèmes à aborder (observance, effets indésirables, vie quotidienne, connaissances du médicament et de la pathologie).
- Réaliser un rétro-planning
- Convenir de rendez-vous en accord avec le patient

5) **Réalisation des entretiens :**

- A l'officine dans un espace de confidentialité
- Entretien d'une durée d'environ 20 à 30 min
- Echange avec le patient
- Proposer des thèmes à aborder pour les prochaines séances

Annexe n° 8 : Entretien n°1

Entretien mission : Suivi pharmaceutique d'un patient sous traitement oral Tecfidera®

• **Informations générales**

➤ Quand vous a-t-on diagnostiqué votre sclérose en plaques ?

.....
.....

➤ Avez-vous déjà eu d'autres traitements auparavant ?

Oui Non

Si oui quels étaient-ils parmi ceux-ci :

Avonex®

Copaxone®

Gilenya®

Tysabri®

Autre(s) :

➤ Avez-vous d'autres traitements associés ?

.....
.....
.....

• **Informations sur vie quotidienne et traitement**

➤ Depuis quand êtes-vous sous Tecfidera® ?

.....
.....
.....

➤ Comment vivez-vous avec votre traitement ? Votre vie quotidienne est-elle affectée par votre traitement ?

.....
.....
.....

• **Effets indésirables**

➤ Avez-vous ressenti des effets indésirables au début du traitement (flush, problèmes digestifs ?) A quelle fréquence ? Et quelle intensité ?

Types d'effets indésirables	Intensité (forte, moyenne, faible)	Fréquence	A quel moment sont-ils apparus ?
Flush			
Troubles digestifs			
Nausée			
Douleurs abdominales			
Diarrhées			
Autre(s)			

- Et après plusieurs mois de traitement ressentez-vous toujours ces effets ? Avec la même intensité ou une intensité moindre ?

.....
.....
.....
.....
.....

- Vous est-il déjà arrivé d'arrêter votre traitement suite à la survenue d'un effet indésirable ?

.....
.....
.....

- **Gestion du traitement**

- Savez-vous à quel moment de la journée prendre Tecfidera ® ?

- Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre médicament ? Oui Non

Si oui, lorsque vous vous en apercevez que faites-vous ?

.....
.....
.....
.....
.....

- **Suivi du traitement**

- Êtes-vous régulièrement suivie par votre neurologue ?

.....
.....
.....

- Vous a-t-on prescrit des examens biologiques avant la mise en place de votre traitement ?

Oui (prise de sang, examen du foie)

Si oui, quels étaient-ils ?

Bilan rénal

Bilan hépatique

Numération formule sanguine

- Continuez-vous à faire régulièrement ses examens ?

.....
.....
.....

- Êtes-vous suivi par d'autres professionnels de santé ?

.....

TSQM français *(Version 1.4)*

Date : ____-____-____ (JJ-MM-AAAA)

Questionnaire sur la satisfaction vis à vis du traitement par médicament

Instructions : veuillez prendre le temps de penser à votre degré de satisfaction ou de mécontentement vis-à-vis du médicament que vous prenez dans cet essai clinique. Nous sommes intéressés par votre évaluation de l'efficacité, des effets secondaires et de la commodité du médicament au cours des deux ou trois dernières semaines, ou depuis la dernière fois que vous l'avez pris. Pour chaque question, veuillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre expérience personnelle.

1. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) ou mécontent(e) de la capacité du médicament à prévenir ou soigner votre maladie ?

- ₁ Extrêmement mécontent(e)
- ₂ Très mécontent(e)
- ₃ Mécontent(e)
- ₄ Légèrement satisfait(e)
- ₅ Satisfait(e)
- ₆ Très satisfait(e)
- ₇ Extrêmement satisfait(e)

2. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) ou mécontent(e) de la façon dont le médicament soulage vos symptômes ?

- ₁ Extrêmement mécontent(e)
- ₂ Très mécontent(e)
- ₃ Mécontent(e)
- ₄ Légèrement satisfait(e)
- ₅ Satisfait(e)
- ₆ Très satisfait(e)
- ₇ Extrêmement satisfait(e)

3. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) ou mécontent(e) du délai nécessaire pour que le médicament commence à faire effet ?
- ₁ Extrêmement mécontent(e)
 - ₂ Très mécontent(e)
 - ₃ Mécontent(e)
 - ₄ Légèrement satisfait(e)
 - ₅ Satisfait(e)
 - ₆ Très satisfait(e)
 - ₇ Extrêmement satisfait(e)
4. Suite à la prise de ce médicament, avez-vous eu des effets indésirables (même minimes) ?
- ₁ Oui
 - ₀ Non (si non, passez à la question 9)
5. Dans quelle mesure les effets secondaires du médicament que vous prenez pour soigner votre maladie sont-ils gênants ?
- ₁ Extrêmement gênants
 - ₂ Très gênants
 - ₃ Quelque peu gênants
 - ₄ Un peu gênants
 - ₅ Pas du tout gênants
6. Jusqu'à quel point les effets secondaires interfèrent-ils avec votre santé physique et votre capacité à accomplir vos tâches (c'est-à-dire votre force, votre niveau d'énergie, etc.) ?
- ₁ Enormément
 - ₂ Modérément
 - ₃ Un peu
 - ₄ De façon minimale
 - ₅ Pas du tout
7. Jusqu'à quel point les effets secondaires interfèrent-ils avec vos fonctions mentales (c'est-à-dire, votre capacité à penser clairement, rester éveillé(e), etc.) ?
- ₁ Enormément
 - ₂ Modérément
 - ₃ Un peu
 - ₄ De façon minimale
 - ₅ Pas du tout

8. Jusqu'à quel point les effets secondaires du médicament affectent-ils votre satisfaction générale vis à vis du médicament ?

- ₁ Enormément
- ₂ Modérément
- ₃ Un peu
- ₄ De façon minime
- ₅ Pas du tout

9. Dans quelle mesure est-il facile ou difficile de prendre le médicament dans sa forme actuelle ?

- ₁ Extrêmement difficile
- ₂ Très difficile
- ₃ Difficile
- ₄ Plutôt facile
- ₅ Facile
- ₆ Très facile
- ₇ Extrêmement facile

10. Dans quelle mesure est-il facile ou difficile de prévoir, à chaque fois, le moment où vous allez prendre le médicament ?

- ₁ Extrêmement difficile
- ₂ Très difficile
- ₃ Difficile
- ₄ Plutôt facile
- ₅ Facile
- ₆ Très facile
- ₇ Extrêmement facile

11. Dans quelle mesure est-il pratique ou pas pratique de prendre le médicament comme prescrit ?

- ₁ Extrêmement pas pratique
- ₂ Très peu pratique
- ₃ Peu pratique
- ₄ Plutôt pratique
- ₅ Pratique
- ₆ Très pratique
- ₇ Extrêmement pratique

12. De façon générale, dans quelle mesure êtes-vous sûr(e) que prendre ce médicament est une bonne chose pour vous ?

- ₁ Pas du tout sûr(e)
- ₂ Un peu sûr(e)
- ₃ Plutôt sûr(e)
- ₄ Très sûr(e)
- ₅ Extrêmement sûr(e)

13. Dans quelle mesure êtes vous certain(e) que les avantages de votre médicament sont plus importants que les inconvénients ?

- ₁ Pas du tout certain(e)
- ₂ Un peu certain(e)
- ₃ Plutôt certain(e)
- ₄ Très certain(e)
- ₅ Extrêmement certain(e)

14. Si l'on tient compte de tous ces aspects, dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) ou mécontent(e) du médicament ?

- ₁ Extrêmement mécontent(e)
- ₂ Très mécontent(e)
- ₃ Mécontent(e)
- ₄ Légèrement satisfait(e)
- ₅ Satisfait(e)
- ₆ Très satisfait(e)
- ₇ Extrêmement satisfait(e)

Annexe n°10 : Entretien n°3

Troisième entretien : Vie quotidienne et Tecfidera ®

1) Avez-vous toujours une activité professionnelle ?

Oui Non

Si oui, votre poste a-t-il été aménagé avant ou après votre passage à Tecfidera ® ?

.....
.....
.....

2) Avez-vous ressenti des difficultés ou des désagréments dans votre activité professionnelle lors de l'instauration du traitement Tecfidera ® ?

.....
.....
.....

3) Pratiquez-vous du sport ou une activité physique ?

Oui Non

Si oui, lequel ?

.....
.....
.....

4) Depuis votre traitement Tecfidera® avez-vous réduit la fréquence de votre activité sportive ?

Oui Non

Si oui, quelles en sont les raisons ?

.....
.....

5) Avez-vous voyagé depuis la mise en place de votre traitement Tecfidera ® ?

Oui Non

Si non pourquoi ?

Mise en cause du médicament

Autre raison :

.....
.....

6) Avez-vous dû changer vos habitudes alimentaires ?

.....
.....

7) Avez-vous changé quelque chose dans le déroulement de votre vie quotidienne depuis Tecfidera ® ?

.....
.....
.....

8) Ressentez-vous toujours des effets indésirables ?

Oui

Non

Si oui lesquels ?

.....
.....
.....

9) Avez-vous eu des changements d'humeur à cause du traitement ?

.....
.....
.....

10) Et votre moral, sur une échelle de 1 à 10 à quel niveau se situe-t-il depuis la mise en place du traitement ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



Annexe n° 11 : Entretien n°4

Connaissance de la SEP

- 1) Comment définiriez-vous avec vos mots la sclérose en plaques ?
- 2) Connaissez-vous les mécanismes d'action de la sclérose en plaques ?
- 3) Savez-vous quelle forme de sclérose en plaques vous a-t-on diagnostiqué ?
Oui Non

4) Pouvez me définir ce qu'est une « poussée » ?

.....

5) Quels ont été vos symptômes lors de vos poussées ?

.....

6) Comment réagissez-vous quand vous faites une poussée ?

.....

Ressenti patient

1) Lors de l'annonce de votre maladie, quelle vision aviez-vous de celle-ci ?

.....

.....

2) Lors de l'annonce quel était votre état d'esprit ?

- Déni
- Agressif
- Injustice
- Sentiment d'échec
- Repli sur soi

3) A l'heure actuelle, quel est votre ressenti vis-à-vis de votre maladie ?

.....

.....

.....

4) Comment votre entourage a-t-il réagi lors de l'annonce ?

.....

.....

.....

5) Quel est leur ressenti maintenant ?

.....

.....

.....
.....
6) Est- ce que votre maladie a changé quelque chose dans votre vie conjugale ?
.....
.....
.....
.....
.....

TITRE DE LA THÈSE : Suivi d'adhésion à l'officine des patients atteints de sclérose en plaques sous nouveau traitement oral Tecfidera®

AUTEUR : VESCOVO Julie

RESUMÉ :

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central. Dans le monde, cette maladie touche deux millions de personnes, avec une prédominance féminine. Elle atteint plus particulièrement les sujets jeunes.

Récemment, des médicaments destinés à la voie orale se sont ajoutés à l'arsenal thérapeutique, qui ne comprenait que des médicaments destinés à la voie injectable. Parmi ceux-ci, le dernier commercialisé (mars 2014) est Tecfidera® (diméthylfumarate), disponible en ville depuis juin 2015. Il s'agit d'un traitement immunomodulateur dont le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé.

Un travail de synthèse sur la faisabilité d'un suivi thérapeutique sur Tecfidera® a été réalisé à l'officine avec la mise en place d'entretiens pharmaceutiques. Ceci a permis de démontrer le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient lors d'un switch thérapeutique d'une molécule injectable à une molécule orale, ainsi que l'appréhension et le bon usage de cette nouvelle molécule, notamment vis-à-vis de l'apparition d'effets indésirables et de l'adhésion thérapeutique. Outre ses compétences techniques, le pharmacien d'officine a pu également laisser voir ses qualités d'écoute et de soutien psychologique pour le patient.

MOTS-CLÉS :

sclérose en plaques – chronique- prédominance féminine - traitements oraux-formes injectables - pharmacien d'officine- Tecfidera®- suivi thérapeutique - entretiens pharmaceutiques –switch – bon usage – effets indésirables – adhésion- compétences-patient