UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2016

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 janvier 2016, sur un sujet dédié à :

LE FINGOLIMOD : PREMIER TRAITEMENT ORAL DANS LA SCLEROSE EN PLAQUE MISE EN PLACE AU SEIN DU CHRU DE NANCY

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Anaïs COURTOIS

né(e) le 12 décembre 1989

Membres du Jury

Président :	M. François BONNEAUX,	Maître de conférences
Juges :	Mme Nathalie COMMUN,	Praticien hospitalier
	M. Michel BOISBRUN,	Maître de conférences
	Mlle Camille NOTIN,	Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Béatrice FAIVRE
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Conseil de la Pédagogie
Président, Brigitte LEININGER-MULLER
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Président, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage	Béatrice FAIVRE
Responsables des échanges internationaux	Bertrand RIHN
Responsable ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT

Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*

Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86*	*Droit en Santé*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

<u>Disciplines du Conseil National des Universités</u> :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

> **D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
>
> **D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
>
> **De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon président et directeur de thèse, Monsieur François BONNEAUX,
Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy
Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse,
Pour vos conseils et votre disponibilité,
Pour vos enseignements à la faculté et les connaissances que vous m'avez apportées.
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A ma directrice de thèse, Madame Nathalie COMMUN,
Praticien hospitalier au CHRU de Nancy
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse,
Pour m'avoir suivie pendant mon travail et pour vos conseils précieux et vos avis éclairés.
Soyez assurée de ma profonde reconnaissance ainsi que de mes sincères remerciements

A mes juges,

Monsieur Michel BOISBRUN,
Maître de conférences à la faculté de pharmacie
Pour m'avoir fait le grand plaisir de participer à ce jury de thèse et de juger mon travail.
Avec mes remerciements les plus sincères.

Mademoiselle Camille NOTIN,
Docteur en pharmacie
Pour avoir accepté ma demande immédiatement,
Pour m'avoir soutenue, guidée et motivée depuis le début,
Pour avoir pris de ton temps pour me corriger et me conseiller.
Merci sincèrement pour tout.

A Madame Yolande VILLEMIN, infirmière d'éducation du réseau LORSEP,
Pour le temps précieux que vous m'avez accordé malgré un emploi du temps chargé,
Pour votre sympathie, votre aide et votre travail,
Pour m'avoir permise d'assister à vos entretiens thérapeutiques,
Pour vos réponses toujours rapides et efficaces,
Ce travail n'aurait pas été possible sans votre coopération.

A Madame Livia LANOTTE, neurologue coordonnateur du réseau LORSEP,
Pour toutes vos informations sur le réseau LORSEP,
Pour votre aide et votre participation à ce travail,
Pour avoir toujours répondu à mes questions avec beaucoup de gentillesse.

A Monsieur Philippe JACQUES, mon maître de stage pendant 6 ans,
Merci de m'avoir accueillie dans votre pharmacie pendant toutes ces années et d'avoir fait de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui,
Merci pour vos enseignements, votre confiance et vos conseils qui résonnent encore dans ma tête,
Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect.

A toute l'équipe de la pharmacie JACQUES à Metz,
Merci à tous pour votre aide, votre soutien et vos conseils toujours avisés,
Merci pour votre expérience, votre sympathie et votre bonne humeur,
Merci pour tous ces moments inoubliables à la pharmacie mais aussi en dehors,
Merci de ne pas m'oublier et de toujours répondre présents. Vous me manquez.

A Monsieur Laurent DUMAS,
Merci de m'avoir accueillie dans votre officine avec autant de gentillesse et de m'avoir fait confiance dès le premier jour,
Merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour votre façon d'exercer exemplaire,
Merci pour votre soutien, votre sincérité, vos conseils et votre aide permanente.
J'espère avoir la chance de retravailler un jour à vos côtés.

A toute l'équipe de la pharmacie DUMAS à St-Seurin-sur-l'Isle,
Merci à tous d'avoir accueilli une petite expatriée avec tant de gentillesse,
Merci de m'avoir fait découvrir les poches, les croustades et les chocolatines,
Merci pour vos rires, vos conseils et tous ces moments partagés,
Si j'ai l'occasion de retravailler avec vous un jour, je dirai « Ui » tout de suite.

A mes parents,
Pour m'avoir permis de faire mes études dans les meilleures conditions,
Pour m'avoir inculqué des valeurs depuis mon enfance et pour être des exemples pour moi,
Pour tout votre amour, votre soutien, vos conseils précieux et votre confiance sans faille malgré mon mauvais caractère,
Pour votre humour et tous nos moments en famille.

Je n'en serais pas là sans vous, merci pour tout, je vous aime.

A mon frère,
Pour être aussi unique et aussi drôle,
Pour tout ce que nous avons partagé et pour toutes tes attentions à mon égard,
J'ai de la chance de t'avoir, mon petit Nounou.

A mes grands-mères,
Pour votre soutien et votre amour depuis des années,
Pour tout ces moments partagés gravés dans mon cœur,
Pour votre humour, votre écoute et vos enseignements,
Je vous admire énormément.

A mes grands-pères,
Je sais que vous auriez été fiers de votre petite fille aujourd'hui. Je vous dédie mon travail.

A ma famille, Noëlle, Maud, Jean-Christophe, Thomas et Clément,
Merci pour tous ces bons moments partagés en France ou en Polynésie.
Qu'ils soient encore nombreux !

A ma tante et mon oncle, Evelyne et Daniel,
Merci sincèrement pour votre soutien psychologique et financier pendant ces 6 longues années.

A mon amie de toujours, Jihane,
Ma Neski, merci pour ces 23 ans de soutien sans faille, de conseils, d'écoute, de rires, de complicité et de tendresse. Longue vie à notre amitié, des jumelles ne se séparent jamais.

A mon meilleur ami, Tom,
Mon Tommy, merci d'être toi, parfois loin mais toujours là. Tu es présent dans les bons comme dans les mauvais moments. Que nos chemins se rejoignent toujours.

A mon ami d'enfance, Cécile,
C'est grâce à toi que j'ai réussi mon concours, tu as été une acolyte de choc pour cette année difficile. Merci pour nos fous-rires et nos plaquettes de chocolat toujours réconfortantes malgré le stress. J'espère être à tes côtés pour très longtemps.

A ma plus belle rencontre de la fac, Camille,
Merci pour cette complicité jamais perdue, ces longues heures de révision entrecoupées de goûter et de craquage, ces soirées jamais très loin l'une de l'autre. C'était chouette la fac…

A ma meilleure partenaire de voyage, Mathilde,
Merci d'avoir pris le temps de me connaitre, on serait passé à côté de quelque chose… Merci pour ce voyage inoubliable, tous ces rires et ton écoute. En espérant revivre ça un jour…

A mes amis de la faculté,
Aurélie et Popo, merci pour votre bonne humeur et tous nos fous-rires,
Marc, merci pour ces longues heures de discussion à refaire le monde, rire et critiquer mes décisions,
Victor, merci pour ton humour légendaire et ton col roulé de 4ème,
Droudrou, Alice, Clesse et Arnaud merci pour toutes ces soirées inoubliables.

A mes colocs, Charles et Bess,
Une sacrée aventure passée à vos côtés, vous avez été ma deuxième famille pendant 2 ans et ça ne s'oublie pas. Vous n'êtes pas des champions du ménage mais qu'est-ce que vous êtes fous ! C'était vraiment chouette…

A ma grande sœur d'adoption, Alix,
Merci d'avoir été un pilier pour moi à Bordeaux, merci pour ton écoute, tes précieux conseils, ta folie. Je sais que tu seras toujours là pour moi. J'ai hâte de voir ta chambre d'ami.

A mon double, Florent,
Merci pour cette complicité toujours aussi folle. Il y a 7 ans nous nous rencontrions en TP de communication et aujourd'hui je te connais par cœur.
Tu m'as fait découvrir l'expression « fait l'un pour l'autre ». Merci pour tout.

A toutes les personnes qui ont été là pour moi à un moment ou à un autre de ma vie,
Martine, Denis, Régine, Pascal, Marie-jo, Michel, Thomas R., Indy, Poupou, Tac, Pebble, Brigitte, Bastien, Thomas M. et toutes mes rencontres bordelaises.

Je dédie cette thèse à Sylviane Rey.

TABLES DES MATIERES

LISTE DES FIGURES 8

LISTE DES TABLEAUX 9

LISTE DES ABREVIATIONS 10

INTRODUCTION 12

P A R T I E I : La sclérose en plaques 13

I. Présentation de la maladie 13

1. Histoire de la maladie 13

2. Définitions 13

2.1 La sclérose en plaques 13

2.2 Une poussée de sclérose en plaques 14

3. Epidémiologie 14

3.1 Au niveau mondial 14

3.2 Au niveau national 15

3.3 En fonction de l'âge et du sexe 16

4. Etiologie et facteurs de risque 16

4.1 Prédisposition génétique 17

4.2 Facteurs environnementaux 17

4.2.a Situation géographique 17

4.2.b Vitamine D et ensoleillement 18

4.2.c Facteurs infectieux 18

4.2.d Vaccination hépatite B 18

4.2.e Habitudes de vie 19

5. Anatomo-pathologie 19

5.1 Rappels anatomiques 19

5.1.a Les cellules nerveuses 19

5.1.b Les oligodendrocytes 20

5.1.c La myéline 20
5.2 Mécanismes pathologiques 21
6. Immunopathologie 22
7. Classification et évolution de la maladie 24
8. Clinique 27
8.1 Atteinte motrice 28
8.2 Atteinte sensitive 29
8.3 Atteinte optique 29
8.4 Atteinte cérébelleuse 29
8.5 Atteinte sphinctérienne 29
8.6 Atteinte des paires crâniennes 30
8.7 Atteintes mentales 30
8.8 Autres symptômes 30
9. Diagnostic 31
9.1 Diagnostic clinique 31
9.2 Diagnostic paraclinique 32
9.2.a Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) 32
9.2.b Etude des potentiels évoqués 34
9.2.c Examen du liquide céphalo-spinal (LCS) 34
9.3 Critères diagnostiques 35
9.4 Diagnostic différentiel 36
10. Vie quotidienne et adaptation 37
II. Les traitements 38
1. Les traitements des poussées 38
1.1 La corticothérapie 38
1.2 La plasmaphérèse 39
2. Les traitements de fond 40
2.1 Les immunomodulateurs 40
2.1.a Les interférons bêta 41

2.1.b L'acétate de glatiramère 43
2.2 Les immunosuppresseurs 44
2.2.a Le natalizumab 44
2.2.b Le fingolimod (cf chapitre 2) 46
2.2.c Le tériflunomide 46
2.2.d Le diméthyl fumarate 47
2.2.e La mitoxantrone 48
2.2.f L'azathioprine 49
2.2.g Le cyclophosphamide 50
2.2.h Le méthotrexate 50
2.2.i Le mycophénolate mofétil 50
3. Les traitements symptomatiques 50
3.1 La fatigue 51
3.2 La douleur 51
3.3 Les troubles psychiques 51
3.4 La spasticité 52
3.5 Les tremblements 52
3.6 Les troubles sphinctériens 52
3.7 Rééducation 53
PARTIE II : Le fingolimod 54
I. Découverte 54
II. Mécanisme d'action 56
III. Indications 58
IV. Pharmacocinétique 58
V. Monographie 59
1. Posologie et mode d'administration 59
2. Contre-indications 59
3. Effets indésirables 60
3.1 Infections 60

3.2 Troubles cardiovasculaires 61
3.3 Œdème maculaire 62
3.4 Néoplasies cutanées malignes 63
3.5 Troubles biologiques 63
3.6 Atteinte du système nerveux 63
4. Interactions médicamenteuses 64
4.1 Interactions pharmacodynamiques 64
4.2 Interactions pharmacocinétiques 64
5. Grossesse et allaitement 65
VI. Instauration du traitement et surveillance 65
1. Instauration et première dose 65
1.1 Bilan initial 65
1.1.a Critères cardiovasculaires 65
1.1.b Bilan hépatique 66
1.1.c Critères immunologiques 66
1.1.d Bilan ophtalmologique 66
1.1.e Grossesse 66
1.2 Surveillance liée à la première dose 66
2. Suivi 68
VII. Etudes cliniques 69
1. Etude FREEDOMS 69
1.1 Méthodologie 69
1.2 Données d'efficacité 70
1.2.a Efficacité sur les poussées 70
1.2.b Progression du handicap 70
1.2.c Critères radiologiques 71
1.3 Conclusions de l'étude FREEDOMS 72
2. Etude TRANSFORMS 73
2.1 Méthodologie 73

2.2 Données d'efficacité 73
2.2.a Efficacité sur les poussées 73
2.2.b Progression du handicap 74
2.2.c Critères radiologiques 74
2.3 Conclusions de l'étude TRANSFORMS 75
3. Etude de tolérance 75
3.1 Résultats des études 75
3.2 Surveillance des effets indésirables 77
3.2.a Infections 77
3.2.b Œdème maculaire 77
3.2.c Fonction hépatique 77
3.2.d Néoplasies 77
VIII. Commission de la transparence 78
1. Service médical rendu 78
2. Amélioration du service médical rendu 78
3. Place dans la stratégie thérapeutique 78
4. Recommandations 79
IX. Données administratives 79
1. Prescription 79
2. Coût et remboursement 79
X. Renforcement de la surveillance 80
PARTIE III : Education thérapeutique du patient traité par fingolimod Exemple d'initiation de traitement par le réseau LORSEP au sein du CHRU de NANCY 82
I. L'éducation thérapeutique du patient 82
1. Définition 82
1.1 L'éducation thérapeutique du patient 82
1.2 L'observance 84
2. Objectifs 84
2.1 Objectifs thérapeutiques 84

2.2 Impact économique 85
3. Programme d'éducation thérapeutique 86
3.1 Définition 86
3.2 Différentes étapes 87
3.2.a Elaboration d'un diagnostic éducatif 87
3.2.b Définition d'un contrat d'éducation personnalisé 87
3.2.c Planification et mise en œuvre des séances d'ETP 87
3.2.d Evaluation 87
3.3 Modalités pratiques 89
3.3.a Les patients 89
3.3.b Les intervenants 89
3.3.c Le lieu 89
3.3.d Les financements 90
3.3.e Les autorisations 91
II. Le réseau LORSEP 91
1. Présentation du réseau LORSEP 91
1.1 Fiche d'identité 91
1.1.a Nom et forme 91
1.1.b Champ d'action 92
1.1.c Composition 92
1.1.d Intervenants 92
1.2 Financements 93
2. Les objectifs 93
3. La charte 93
3.1 Modalités d'accès et de sorties du réseau LORSEP pour les intervenants 93
3.2 Règles de qualité de prise en charge au sein du réseau 94
3.2.a Coordination des soins 94
3.2.b Elaboration d'attitudes consensuelles 94
3.2.c Programmes de formation 94

3.2.d Système d'information 94
III. Prise en charge et suivi du patient sous fingolimod par le réseau LORSEP 95
1. Aspects pratiques du programme 95
1.1 Inclusion des patients 95
1.2 Durée de l'éducation 96
1.3 Lieu de l'éducation 96
1.4 L'éducateur 96
2. Déroulement du programme 96
2.1 Préparation de l'entrée du patient 96
2.2 Prise de contact avec le patient 97
2.3 Livret explicatif ..... **Erreur ! Signet non défini.**
2.4 Mise en place du traitement à l'hôpital 98
2.4.a Remise des documents aux IDE du service 98
2.4.b Entretien thérapeutique avec le patient 98
2.4.c Remise des documents au patient 101
2.4.d Rédaction du compte-rendu 101
2.5 Suivi téléphonique 101
2.6 Questionnaire de satisfaction 102
3. Bilan de mon expérience au sein de l'Hôpital Central 103
3.1 Description 103
3.2 Analyse 105
4. Rôle du pharmacien d'officine dans le suivi éducatif 105
CONCLUSION 107
BIBLIOGRAPHIE 108

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : La SEP dans le monde (7) 15
Figure 2 : Prévalence de la SEP en France pour 100 000 habitants (9) 16
Figure 4 : Structure d'un neurone (42) 20
Figure 5 : Synthèse de la gaine de myéline (43) 21
Figure 6 : Etapes du processus de démyélinisation (44) 22
Figure 7 : Physiopathologie de la SEP (44) 24
Figure 8 : Les différentes formes de SEP (27) 26
Figure 9 : Les atteintes de la SEP (45) 28
Figure 10 : IRM cérébrale en séquence T1 avant et après injection de gadolinium (63) 33
Figure 11 : IRM cérébrale en séquence T2 FLAIR (63) 34
Figure 12 : Arbre décisionnel thérapeutique en cas de poussée de SEP (41) 39
Figure 13 : Similitudes structurelles entre le fingolimod et la sphingosine (64) 55
Figure 14 : Sphingosine et fingolimod phosphorylé (64) 55
Figure 15 : Libération des lymphocytes des ganglions lymphatiques selon le gradient de concentration de S1P (67) 57
Figure 16 : Inhibition par le fingolimod de la sortie des lymphocytes qui deviennent insensibles au gradient de S1P (67) 57

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Fréquence relative des symptômes révélateurs de la SEP (27)..... 32
Tableau II : Critères diagnostics de McDonald, révision de Polman et coll. (41)..... 36
Tableau III : Caractéristiques des interférons β (50)..... 42
Tableau IV : Caractéristiques de l'acétate de glatiramère (50) 43
Tableau V : Caractéristiques du natalizumab (50)..... 45
Tableau VI : Caractéristiques du tériflunomide (41)..... 47
Tableau VII : Caractéristiques du diméthyl fumarate (41)..... 48
Tableau VIII : Caractéristiques de la mitoxantrone (50)..... 49
Tableau IX : Surveillance du traitement par fingolimod..... 69
Tableau X : Résumé des principaux résultats de l'étude D2301 (65) 72
Tableau XI : Résumé des principaux résultats de l'étude D2302 (65) 75
Tableau XII : Pourcentage de patients ayant contracté certains effets indésirables au cours des études (69) (70)..... 76

LISTE DES ABREVIATIONS

ALAT : ALanine AminoTansférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ARS : Agence Régionale de Santé

BAV : Bloc Auriculo-Ventriculaire

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CHMP : Comité des médicaments à usage humain

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

ECG : Electrocardiogramme

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FDA : Food and Drug Administration

Gd : Gadolinum

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leucocyte Antigen

HPST : Hôpital Patient Santé Territoire

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

IM : Intramusculaire

INF : Interféron

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LCS : Liquide Céphalo-Spinal

LEMP : Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

LORSEP : Réseau lorrain pour la prise en charge de la SEP

NFS : Numération de la Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEA : Potentiels Evoqués Auditifs

PEM : Potentiels Evoqués Moteurs

PES : Potentiels Evoqués Somesthésiques

PEV : Potentiels Evoqués Visuels

RR : Récurrente-Rémittente

S1P : Sphingosine-1-Phosphate

SC : Sous-cutané

SEP : Sclérose En Plaques

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) représente à l'heure actuelle la première cause de handicap chez le jeune adulte avec une majorité de femmes atteintes. Elle apparaît en général entre 20 et 40 ans et peut évoluer à des rythmes très différents d'une personne à l'autre. Définie comme une maladie démyélinisante et inflammatoire du système nerveux central, la sclérose en plaques connaît une chronicité qui n'est pas encore curable aujourd'hui. La destruction, entre autre, de la gaine de myéline des nerfs provoque de nombreux troubles sensitifs et moteurs se traduisant avec le temps, par un handicap évolutif.

Bien que la recherche investisse toujours plus de moyens, les causes exactes de la survenue de la maladie restent encore à définir. Cependant, la prise en charge du patient s'est nettement améliorée notamment grâce aux avancées technologiques qui permettent actuellement des diagnostics plus rapides et plus précis.

Depuis les années 1990, les progrès ont permis de mettre au point des traitements de fond efficaces destinés à réduire la fréquence des poussées et l'évolution du handicap. D'abord avec les interférons et l'acétate de glatiramère puis avec le natalizumab, les patients peuvent espérer un ralentissement de la maladie. La dernière grande révolution au sein de l'arsenal thérapeutique fut l'arrivée sur le marché des premiers traitements oraux dans la prise en charge de la sclérose en plaques. Ceci améliora considérablement la qualité de vie des patients. Le but de cette thèse sera d'étudier plus en détail le premier d'entre eux commercialisé depuis 2012, le fingolimod.

D'autre part, les nouveaux objectifs de santé publique placent l'amélioration de la qualité de vie des patients en premier lieu. Devant l'augmentation de l'espérance de vie et l'arrivée de traitements et de prises en charge toujours plus complexes, le rôle éducatif des équipes soignantes prend ici tout son sens.

C'est pourquoi, après avoir rappelé les caractéristiques principales de la maladie et avoir étudié en profondeur le fingolimod, premier médicament par voie orale commercialisé dans le traitement de la SEP, nous nous pencherons sur l'éducation thérapeutique des patients sclérosés et notamment en initiation de traitement. Nous prendrons comme exemple le service de neurologie du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy au sein duquel la prise en charge éducative des patients est réalisée par le réseau LORSEP.

PARTIE I : La sclérose en plaques

I. Présentation de la maladie

1. Histoire de la maladie

Les premiers documents décrivant les symptômes cliniques de la SEP datent de 1421 et concernent Lidwina van Schiedam, une femme qui constate progressivement l'apparition de difficultés à la marche et de douleurs faciales. L'évolution de la maladie correspond rétrospectivement à une forme progressive de la maladie.

En 1835, Jean Curveilher décrit pour la première fois la pathologie dans son "atlas d'anatomie pathologique" mais il faut attendre Jean-Martin Charcot en 1868 pour donner un nom et une classification aux formes de SEP et à leurs évolutions. Charcot se concentre tout d'abord sur le diagnostic de la maladie ; il est le premier à réaliser des rapprochements anatomo-pathologiques et définit cliniquement "la triade de Charcot". Ainsi pendant près d'un demi-siècle, la SEP était diagnostiquée par l'association de trois symptômes que sont un langage lent, des tremblements et un nystagmus. (1)
A partir de là, de nombreuses fondations se créent de part le monde, notamment en France, en Angleterre et au Canada, et tentent d'en savoir toujours plus sur cette maladie.

En parallèle, les progrès de la médecine et de la connaissance scientifique concernant le système nerveux central (SNC) et l'immunologie permettent de mieux comprendre les mécanismes pathologiques et de proposer de nouveaux traitements.
Malgré une bonne approche de la physiopathologie, l'étiologie exacte de la SEP reste actuellement inconnue et constituera un défi pour la recherche médicale du XXIème siècle.

2. Définitions

2.1 La sclérose en plaques

La SEP constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. Elle fait actuellement partie des maladies incurables.
Elle se définit comme une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) se caractérisant par une destruction de la gaine protectrice du nerf. Cette gaine constituée de myéline et responsable de la bonne conduction de l'influx

nerveux est remplacée à certains endroits par un tissu conjonctif fibreux en forme de plaque qu'on appelle "sclérose".
L'atteinte des fibres nerveuses, très variable dans le temps et l'espace, rend la transmission nerveuse difficile et provoque ainsi des troubles sensitifs et moteurs divers. (2)

La SEP est considérée aujourd'hui comme une maladie auto-immune. Elle est la conséquence d'un dysfonctionnement du système immunitaire habituellement impliqué dans la lutte contre les éléments pathogènes étrangers. Ce dernier se met à attaquer des éléments propres à l'individu en l'occurrence la myéline. (3)

2.2 Une poussée de sclérose en plaques

La SEP est une maladie évolutive qui peut suivre deux modes :

- Des poussées inflammatoires successives plus ou moins espacées et dont l'intensité et les conséquences varient d'un individu à l'autre. Elles peuvent régresser complètement, partiellement ou pas du tout et sont entrecoupées de phases de rémission,
- Une évolution continue, insidieuse appelée phase progressive. (2)

Une poussée se définit comme l'apparition de nouveaux symptômes ou signes neurologiques ou l'aggravation de symptômes ou signes neurologiques existants pendant une période d'au moins 24 à 48 heures et sans la présence de certains facteurs tels que de la fièvre, une infection, un surcroît de fatigue ou un dérèglement hormonal.
Une poussée dure en moyenne 8 semaines et la régression des signes cliniques peut être totale, partielle ou inexistante. Pour définir une nouvelle poussée, il faut que le début de celle-ci soit au moins espacé d'un mois par rapport au début de la précédente. (4)

3. Epidémiologie

L'épidémiologie est une science qui permet d'évaluer la répartition, la fréquence et la gravité d'une maladie et d'évaluer les facteurs influençant celle-ci. Une pathologie se définit alors par sa prévalence, son incidence, sa répartition géographique, ainsi que sa répartition en fonction de l'âge et du sexe.

3.1 Au niveau mondial

Le nombre estimé de patients diagnostiqués est approximativement de 1,3 million. Cependant en corrigeant les biais dus aux pays ne délivrant pas d'information sur cette

maladie, nous pouvons estimer la prévalence à 2,5 millions de personnes dans le monde. (5)

Les études constatent un gradient de fréquence croissant du sud vers le nord et d'ouest en est mais il existe tout de même de fortes disparités régionales au sein d'un même continent. On distingue ainsi trois zones :

- zone de forte prévalence dit "à haut risque" : taux supérieur à 30 pour 100 000 habitants (Ecosse, Scandinavie, Canada),
- zone de moyenne prévalence : taux compris entre 5 et 30 pour 100 000 habitants (Sud de l'Europe, Etats-Unis et Australie),
- zone de faible prévalence : taux inférieur à 5 pour 100 000 habitants (pays du Sud de l'Asie et de l'Afrique). (6)

Figure 1 : La SEP dans le monde (7)

3.2 Au niveau national

La prévalence de la SEP en France suit les règles établies au niveau mondial à savoir une grande hétérogénéité entre les régions, ainsi qu'un gradient sud / nord et ouest / est.

Une étude récente révèle une augmentation de l'incidence en Lorraine qui passe de 3,7 cas à 7 cas pour 100 000 habitants entre 1990 et 2000. Il est à noter quand même que cette augmentation peut s'expliquer aussi en partie par le développement important des moyens diagnostiques et notamment de l'imagerie de type IRM (Imagerie par Résonnance Magnétique) depuis une dizaine d'années.

Ainsi, la SEP est une maladie fréquente qui affecte environ 80 000 personnes en France. Les prévalences sont les plus élevées dans les départements du Nord, de la Picardie, de la Champagne, de la Lorraine et de l'Alsace. (8)

Figure 2 : Prévalence de la SEP en France pour 100 000 habitants (9)

3.3 En fonction de l'âge et du sexe

La SEP débute la plupart du temps chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans (70% des cas). Le diagnostic est très rare chez l'enfant et l'adulte de plus de 50 ans. L'âge moyen de survenue est de 29,2 ans.

Les études épidémiologiques montrent que la maladie est deux fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes dans tous les pays où elle existe. Ceci pourrait être dû à l'incidence des hormones sexuelles sur le système immunitaire. (10)

4. Etiologie et facteurs de risque

Bien que la maladie et ses mécanismes soient maintenant connus depuis plus d'un siècle, les causes exactes restent encore un mystère que la recherche devra élucider. Plusieurs

pistes sont à l'étude mais il apparait régulièrement que le déclenchement de la SEP serait induit par une association de facteurs génétiques et environnementaux.

4.1 Prédisposition génétique

La prédisposition de la SEP n'est pas liée à une transmission mendélienne, ce n'est pas une maladie transmissible mais il existe une influence polygénique. On parle de susceptibilité de terrain.

Nous pouvons expliquer ceci en observant les formes familiales de la maladie. La concordance entre les jumeaux homozygotes est de 24% alors qu'elle n'est que de 3.3% chez les jumeaux hétérozygotes. Nous constatons une augmentation de 10 à 20% du risque de développer la maladie si un individu possède un malade dans sa famille, et une augmentation de 20 à 40% si ce malade est un parent du premier degré. (11)

Les premiers gènes de prédisposition génétique à la SEP furent identifiés par une équipe danoise il y a maintenant plus de 30 ans. C'est le locus HLA (*Human Leucocyte Antigen*), situé sur le chromosome 6. Il permet classiquement au système immunitaire de différencier le soi du non-soi. Les groupes HLA-DR2 et HLA-DQ6 sont les plus fréquemment retrouvés dans la maladie. (12)

Une équipe internationale a récemment découvert 29 nouveaux variants génétiques associés au déclenchement de la SEP qui permettront de comprendre encore mieux la physiopathologie de cette maladie. Ces nouveaux gènes portent à un total de 50 les possibilités de prédisposition génétique pour cette maladie. (13)

4.2 Facteurs environnementaux

4.2.a Situation géographique

D'après une répartition géographique inégale de la SEP, la région de résidence d'un individu semble influencer son risque de développer la maladie. L'existence d'un gradient Nord-Sud de la prévalence peut faire suspecter un impact du climat notamment dans les régions froides et humides (Scandinavie, Ecosse, Canada).

En outre, les études de populations migrantes tendent à prouver que ces facteurs environnementaux joueraient un rôle décisif au cours de l'adolescence. En effet, les personnes migrant après l'âge de 15 ans conservent le risque de la région d'origine alors que celles migrant avant l'âge de 15 ans obtiennent un risque égal à celui de la région d'arrivée. (14)

4.2.b Vitamine D et ensoleillement

En partant du postulat que la maladie était plus présente dans les régions du Nord moins ensoleillées, les chercheurs ont étudié la corrélation entre le risque de survenue de la maladie et une carence en vitamine D. Une étude de 2009 montre une interaction entre la vitamine D et une mutation du gène HLA-DRB1 du chromosome 6. Cette vitamine semble provoquer sa surexpression en cas d'insuffisance et ainsi un risque plus élevé de déclencher la maladie. (15)

4.2.c Facteurs infectieux

Certaines affections de la substance blanche proches de la SEP comme la leuco-encéphalopathie multifocale progressive ou l'encéphalopathie subaiguë à VIH possèdent une origine virale évidente. C'est pourquoi les chercheurs essayent depuis longtemps d'établir un lien entre un agent infectieux et le développement de la maladie. L'existence d'anticorps antivirus dans le sang et le liquide céphalorachidien (LCR) des patients atteints de SEP ont permis d'orienter la recherche vers plusieurs virus notamment les virus responsables de la rubéole, de la rougeole, de la varicelle, de l'herpès ou encore de la mononucléose infectieuse.

En effet, la SEP ne semble pas être due à un agent unique commun mais à l'activation anormale du système immunitaire à la suite d'une infection. La recherche actuelle travaille sur la théorie du mimétisme et suppose que certains éléments de l'enveloppe du virus seraient similaires à la myéline. (11)

4.2.d Vaccination hépatite B

Au cours des années 1990, des complications neurologiques telle que des démyélinisations du SNC ont été observées à la suite d'une vaccination contre le virus de l'hépatite B. La publication d'une étude dans la revue *Neurology* révélant un lien de cause à effet (16) a incité les pouvoirs publics à entreprendre des investigations.

En 2004, la Haute Autorité de Santé (HAS) organise une audition publique afin de réaliser un état des lieux sur le sujet. Elle se reporte notamment aux résultats de la cohorte française KIDMUS qui inclut des enfants ayant présenté avant l'âge de 16 ans un premier épisode d'atteinte démyélinisante aiguë centrale pouvant traduire un début de SEP.

L'HAS conclut que le lien direct entre vaccination de l'hépatite B et sclérose en plaques n'est pas scientifiquement établi et que les données actuelles ne sont pas de nature à remettre en cause le rapport bénéfice/risque de la vaccination.

Il est donc important de poursuivre cette vaccination chez les nouveau-nés, les adolescents et les personnes à risque. (17)

4.2.e Habitudes de vie

D'autres facteurs environnementaux comme un déséquilibre alimentaire (notamment au niveau des lipides) ou la consommation de tabac sont mis en cause dans le développement de la maladie mais leur implication reste encore à prouver par le moyen d'études.

5. Anatomo-pathologie

5.1 Rappels anatomiques (18) (19) (20)

Le système nerveux est composé du SNC et du SNP (Système Nerveux Périphérique), les deux étant constamment en interaction l'un avec l'autre. Le SNC composé de l'encéphale et de la moelle épinière constitue d'une part le centre intégrateur des informations sensorielles et d'autre part le centre organisateur des réponses motrices. Le SNP, en continuité avec le SNC, comprend les nerfs crâniens et rachidiens qui ont un rôle de conduction du message nerveux. Les informations sensitives recueillies par les récepteurs périphériques sont envoyées au SNC par la voie ascendante. Après intégration et organisation de la réponse, les ordres moteurs sont émis par la voie descendante vers les effecteurs périphériques.

5.1.a Les cellules nerveuses

Le neurone est l'unité fonctionnelle du système nerveux ; dépourvu de capacité de division, il se distingue des autres cellules par son excitabilité. Il est connecté à un grand nombre d'autres neurones dont il reçoit des informations et y répond par la génération soit d'un potentiel d'action, soit d'un neurotransmetteur.
Pour cela, le neurone est composé d'un corps cellulaire et de deux types de prolongements aboutissant à des synapses :

- Les dendrites : multiples, fines et courtes, elles collectent les informations en amont du neurone,
- L'axone : unique, lisse et pouvant atteindre jusqu'à un mètre, il est le pôle émetteur de l'influx nerveux.

Figure 3 : Structure d'un neurone (42)

5.1.b Les oligodendrocytes

Les oligodendrocytes sont des cellules gliales chargées de soutenir, protéger et isoler du milieu extracellulaire les cellules nerveuses. Ils sont capables d'échanges métaboliques mais leur principale fonction est d'émettre des prolongements s'enroulant le long de l'axone. Ces segments constitués de myéline mesurent quelques millimètres et sont séparés entre eux par les nœuds de Ranvier.

5.1.c La myéline

La myéline constituée à 70% de lipides forme une gaine autour de l'axone ; elle le protège et permet d'augmenter de manière conséquente la vitesse de conduction de l'influx nerveux. La transmission du signal entre deux nœuds de Ranvier est quasiment instantanée : on parle de propagation saltatoire. (21)

Figure 4 : Synthèse de la gaine de myéline (43)

5.2 Mécanismes pathologiques

La SEP est actuellement classée dans la catégorie des maladies auto-immunes. On entend par cela l'existence d'un dysfonctionnement du système immunitaire se traduisant par une hyperactivité de ses cellules effectrices à l'égard du "soi", c'est-à-dire des éléments ou tissus naturellement présents dans l'organisme.

Le système immunitaire chargé habituellement de nous défendre contre des agressions extérieures tel que les virus, les bactéries, les corps étrangers, s'attaque ici à tort à la myéline en induisant une réaction inflammatoire à son niveau. L'altération de la gaine va avoir pour conséquence de transformer une conduction saltatoire en conduction continue aboutissant à un ralentissement de l'information voire à son interruption. (22)

Quatre grandes étapes permettent de caractériser l'évolution de l'atteinte nerveuse :

- Atteinte primaire de la gaine de myéline avec respect de l'axone, il y a un ralentissement de la conduction nerveuse et l'apparition de troubles,
- Cicatrisation et processus de remyélinisation traduisant une réversibilité du handicap
- Aggravation du processus de destruction de la gaine de myéline sans cicatrisation, il y a un ralentissement important de la conduction,
- Atteinte de l'axone et apparition de séquelles irréversibles.

Figure 5 : Etapes du processus de démyélinisation (44)

L'examen macroscopique du cerveau montre ainsi des plaques de forme et de taille différentes mais sans localisation préférentielle. Toutes les zones cérébrales sont susceptibles d'être affectées ce qui explique l'hétérogénéité des symptômes.
L'examen microscopique des plaques montrent des aspects histologiques différents. Les plaques récentes montrent des infiltrats de cellules mononucléées en progression alors que les plaques plus anciennes sont essentiellement cicatricielles et formées de gliose fibrillaire. La coexistence de ces deux stades témoigne du caractère évolutif de la maladie. (11)

6. Immunopathologie

Bien que la cause exacte du dysfonctionnement immunitaire ainsi que l'antigène responsable ne soient pas encore connus à nos jours, deux grandes anomalies sont observées :

- Une activation anormale de lymphocytes T ciblant des antigènes de la myéline,
- Le passage de ces lymphocytes T activés à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) normalement imperméable.

L'initiation de la réponse immunitaire se fait en dehors du SNC et correspond à l'activation des lymphocytes CD4+ par un antigène non identifié au sein des organes lymphoïdes secondaires. Des recherches récentes optent pour la théorie du mimétisme moléculaire. En effet, il semblerait que des protéines de la myéline seraient de conformation proche à certaines protéines d'agents pathogènes tels que des virus ou des bactéries. (25)
L'activation des lymphocytes T génère leur différenciation vers trois types de lignées qui induiront ensuite des réponses diverses :

- Les lymphocytes T helpers (voie Th-1) synthétisent des cytokines pro-inflammatoires chargées de stimuler d'autres lymphocytes T. Ils permettent également aux plasmocytes de s'activer pour produire des anticorps tels que l'interféron INF γ ou le TNF γ,
- Les lymphocytes T tueurs (voie Th-17) s'attaquent directement à l'antigène,
- A l'inverse, les lymphocytes T suppresseurs (Th-2) freinent le processus en produisant des interleukines anti-inflammatoires.

A savoir que dans la SEP, il existe un déséquilibre entre les différentes voies avec une réponse majoritaire de la voie Th-1. (21)

Une fois la circulation générale atteinte, les cellules immunitaires vont pénétrer le SNC à cause d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE), trop perméable chez ces patients. En effet, les cellules activées présentent un pourcentage anormalement élevé de molécules d'adhésion leur permettant de se fixer facilement aux cellules endothéliales.
Les cellules sont alors réactivées au sein du SNC, soit par des cellules présentatrices d'antigène appartement à la microglie, soit par d'autres cellules ayant traversé la BHE. (26)
C'est à partir de là que la myéline subit des processus lésionnels qui peuvent être de 4 types :

- Une destruction directe par les macrophages ou leurs toxines,
- Une démyélinisation spécifique par les anticorps médiés par les lymphocytes T,
- Une oligodendropathie conduisant à une apoptose,
- Une attaque directe des oligodendrocytes suivie d'une démyélinisation secondaire.

Les modes peuvent varier d'un patient à l'autre et d'un instant à l'autre, mais on retrouve le même dans toutes les plaques actives d'un même patient. (24)

Figure 6 : Physiopathologie de la SEP (44)

Le processus inflammatoire est généralement suivi de processus de rémission permettant une récupération de l'influx nerveux. Il peut être dû soit à une réorganisation des canaux sodiques le long de l'axone, soit à une remyélinisation. Cependant, lorsque ces mécanismes échouent, certaines lésions peuvent persister et conduisent petit à petit à une aggravation du handicap. On parle de maladie évolutive.

7. Classification et évolution de la maladie

Malgré une pathologie présentant une clinique très variable d'un individu à l'autre, il convient classiquement de différencier 3 formes cliniques de sclérose en plaques.

La forme récurrente-rémittente (RR) est la plus fréquente avec 85% des formes initiales de SEP. Elle est caractérisée par la survenue de poussées successives séparées entre elles par des périodes de rémission. La chronologie des crises et leur topographie sont imprévisibles et la récupération peut être totale ou partielle, mais il n'y a pas de progression de la maladie entre deux poussées.

La forme secondairement progressive fait quasiment toujours suite à une phase de SEP RR. Après une phase de latence qui peut durer quelques années après les premières poussées, la maladie ressurgit de manière insidieuse. Les symptômes réapparaissent ou s'aggravent progressivement sans qu'il ne se produise forcément de poussée. Le handicap est évolutif avec par exemple une réduction du périmètre de marche continue dans le temps.

La forme progressive primitive représente 15% des cas de SEP initiale. Elle apparait généralement après 40-45 ans et son diagnostic difficile se fait généralement de manière rétrospective. Elle se comporte comme une forme secondairement progressive standard pour laquelle la phase rémittente aurait été absente.

Figure 7 : Les différentes formes de SEP (27)

Cependant, malgré une catégorisation en profil, la SEP reste une maladie d'évolution imprévisible pour un patient donné. De manière générale, on note une progression du handicap que les médecins peuvent évaluer sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) de Kurtzke qui définit dix stades entre l'examen neurologique normal et le décès lié à la maladie. (29)

Le délai de passage au stade suivant est inconnu, nous pouvons seulement repérer certains facteurs pronostics qui tracent une évolution partielle de la maladie.

Certains de ces facteurs sont défavorables ; il peut s'agir par exemple d'une fréquence élevée de poussées lors de la première année, du caractère progressif primitif de la maladie, ou encore du caractère non régressif des premières poussées.
A l'inverse, l'absence de handicap après 5 ans, le fait d'être une femme, un âge jeune au début de la maladie ou encore la présence de névrite optique au cours des premières poussées de SEP semblent être favorables au patient. (30)

8. Clinique

Etant donné que la SEP est une maladie caractérisée par des plaques de démyélinisation qui siègent dans des régions très diverses du SNC, les conséquences qui en découlent sont multiples. Ainsi, les symptômes seront très variables d'une personne à l'autre et au cours du temps chez une même personne.
Nous envisagerons ici les sept types principaux de signes cliniques les plus fréquemment rencontrés lors de la maladie : l'atteinte motrice, l'atteinte sensitive, l'atteinte optique, l'atteinte cérébelleuse, l'atteinte sphinctérienne, l'atteinte des paires crâniennes et les atteintes mentales.

Figure 8 : Les atteintes de la SEP (45)

8.1 Atteinte motrice

Les difficultés motrices se font ressentir dès la première poussée de SEP dans 20 à 40% des cas et se traduisent la plupart du temps par différents symptômes déficitaires que peuvent être une faiblesse musculaire des membres, une fatigabilité inhabituelle à l'effort physique, des troubles de l'équilibre et de la coordination, voire une paralysie. Le patient témoigne le plus souvent de troubles de la marche car cela est marquant pour lui. Il se plaint d'une difficulté à réaliser de longues distances et d'un pied qui a tendance à accrocher le sol. (31)

Plus rarement, les troubles moteurs peuvent être excédentaires et provoquer des crises d'épilepsies compulsives. (21)

Dans 90% des cas, les membres sont victimes de phénomènes de spasticité. Ils correspondent à une raideur des muscles, des spasmes et un clonus, c'est-à-dire une série de contractions non volontaires notamment au niveau des chevilles. (1)

8.2 Atteinte sensitive

Tout comme l'atteinte motrice, l'atteinte des fonctions sensitives est fréquente et peut être soit déficitaire, soit excédentaire. En cas d'hypoesthésie, les patients se plaignent d'insensibilité, de phénomène d'engourdissement des membres. A l'inverse, un excès de nociception peut faire apparaître des fourmillements, des impressions de ruissellement ou de toile d'araignée sur le corps. Les troubles excédentaires peuvent aller jusqu'aux douleurs neuropathiques comme la névralgie faciale.
Un symptôme fréquemment retrouvé chez les patients atteints de SEP est le signe de Lhermitte décrit comme une sensation de décharge électrique le long de la colonne vertébrale. Il témoigne d'une souffrance médullaire cervicale. (32)

8.3 Atteinte optique

Les troubles oculaires sont présents chez de nombreux patients notamment la névrite optique rétrobulbaire qui constitue fréquemment le symptôme annonciateur de la SEP débutante. L'atteinte peut être aiguë ou progressive et provoquer une diminution de l'acuité visuelle ainsi qu'une amputation du champ de vision. Cliniquement, le patient se plaint d'une vision floue, de tâches noires, de difficulté à distinguer les couleurs mais aussi de douleurs.
Deux autres anomalies peuvent se retrouver au tableau clinique. Une diplopie est présente lorsque la commande nerveuse de certains muscles oculaires est altérée, il en résulte une incoordination entre les deux yeux. En outre, un nystagmus peut apparaître. Il s'agit d'un mouvement régulier de va et vient du globe oculaire qui peut avoir des origines multiples (vestibulaire, cérébelleuse). (33)

8.4 Atteinte cérébelleuse

L'atteinte du cervelet et de ses connexions apparaît généralement tardivement au cours de la maladie mais peut devenir importante et particulièrement handicapante pour le malade. Cela se traduit par une ataxie et des tremblements au repos. Les mouvements sont imprécis, saccadés, la marche est instable avec des pertes d'équilibre. Les patients souffrent de sensations vertigineuses parfois accompagnées de dysarthrie qui peuvent les faire accuser à tord d'intoxication alcoolique. (34) (21)

8.5 Atteinte sphinctérienne

Cette catégorie de symptômes est importante car elle est présente dans 75% des cas et nécessite de nombreuses adaptations pour la vie sociale du patient. L'atteinte sphinctérienne peut être de deux types et toucher soit le système urinaire soit le système

intestinal. Les commandes musculaires de certains muscles striés seront altérées provoquant des contractions ou au contraire des relâchements involontaires.
Au niveau urinaire, ce phénomène se traduira par des mictions impérieuses et une incontinence, ou à l'inverse une obstruction des urines nécessitant un sondage. (35)
Au niveau digestif, suite à une atteinte du système nerveux sympathique, la musculature subira des paralysies à l'instar de l'appareil locomoteur. Une paralysie flasque entraînera un phénomène de constipation chronique alors qu'une paralysie spastique occasionnera l'apparition de diarrhées. (21)
Il est fréquent de retrouver l'ensemble de ces symptômes en alternance chez un même patient.

8.6 Atteinte des paires crâniennes

Les nerfs crâniens au nombre de 12 émergent directement du cerveau et du tronc cérébral contrairement aux nerfs spinaux. Ce sont des nerfs sensitifs, moteurs ou mixtes et sont tous potentiellement touchés par la maladie. En pratique, nous observons la plupart du temps une atteinte des nerfs facial et trijumeau provoquant des paralysies et des troubles de la déglutition. Les nerfs oculomoteur commun, vestibulaire et abducens sont plus rarement inquiétés. (36)

8.7 Atteintes mentales

Les troubles peuvent être de nature cognitive ou psychoaffective. Il existe un ralentissement significatif des fonctions intellectuelles tout au long de la maladie avec des difficultés de concentration et de mémorisation à court terme. On observe un ralentissement du traitement de l'information dont l'intensité varie en fonction des malades.
La maladie va également toucher l'affectif. Il est en effet fréquent d'observer une augmentation des épisodes dépressifs, de l'anxiété et des troubles de l'humeur. (1)

8.8 Autres symptômes

La SEP est toujours caractérisée par la présence de symptômes généraux tels qu'une fatigue marquée ou des syndromes douloureux. Ces signes cliniques lourds et difficiles à supporter pour le patient peuvent être transitoires lorsqu'ils sont la conséquence d'une poussée ou bien continus lorsqu'ils révèlent un affaiblissement de l'état général. Bien que la fatigue soit un symptôme subjectif, elle est déclarée handicapante chez deux tiers des patients atteints de SEP. Il est habituel de constater une fatigue générale ou asthénie ressentie comme une sensation d'épuisement, ainsi qu'une fatigue focale provoquée par un effort cognitif ou physique et améliorée par le repos.

D'autre part, l'ensemble des signes cliniques de la SEP peuvent subir ce qu'on appelle le symptôme d'Uthoff correspondant à une intolérance à la chaleur. Les malades connaissent une aggravation de leur symptômes lorsque leur température corporelle augmente, il est ainsi fréquent d'observer ce phénomène après un effort, une exposition au soleil ou la prise d'un bain chaud. (37)

9. Diagnostic

Ces dernières années, nous pouvons constater que la prise en charge de la SEP s'est améliorée notamment grâce à un diagnostic plus précoce malgré l'absence de marqueur biologique spécifique de la maladie. Les nouvelles techniques d'examen assurent une certitude de diagnostic qui n'est plus seulement clinique mais surtout paraclinique.

Dans tous les cas, le diagnostic positif repose sur la mise en évidence d'une double dissémination des lésions :

- La dissémination temporelle suppose de démontrer le caractère répétitif d'épisodes lésionnels bien distincts et séparés dans le temps,
- La dissémination spatiale correspond à la coexistence de plusieurs foyers de sclérose au sein du SNC.

Il est à noter que le caractère évolutif de la pathologie sera positif en faveur de la SEP.

9.1 Diagnostic clinique (38)

Il se fera sur l'interrogatoire et l'examen neurologique du patient afin de collecter le maximum d'informations sur les antécédents, les signes cliniques et la chronologie des épisodes neurologiques. L'âge au moment des premiers signes et le sexe du patient sont deux points importants.

Etant donné qu'aucun symptôme ne sera spécifique de la SEP, l'orientation du diagnostic se fera grâce à une vision globale qui permettra de recouper les évènements entre eux. Le neurologue pourra procéder à un examen physique pour étudier la marche, la vision, l'audition, la sensibilité.

Il convient d'analyser de manière rigoureuse les lésions touchant avec prédilection le nerf optique, les voies sensitives, pyramidales, cérébelleuses, vestibulaires et oculomotrices.

Tableau I : Fréquence relative des symptômes révélateurs de la SEP (27)

Symptômes révélateurs	Pourcentage approximatif
Manifestations sensitives dans un membre	40
Troubles de la vision	20
Troubles de l'équilibre	15
Troubles oculomoteurs	15
Déficit moteur	10
Douleurs	5
Troubles sphinctériens	5
Manifestations cognitives	4

9.2 Diagnostic paraclinique

9.2.a Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM)

L'IRM est toujours le premier examen complémentaire à réaliser en cas de suspicion de maladie neurologique et en l'absence de contre-indications (claustrophobie, pacemaker, allergie au gadolinium). Son résultat est important car il permet d'écarter certains diagnostics différentiels et de mettre en évidence les plaques de démyélinisation au sein de la substance blanche ainsi que leur dissémination spatio-temporelle.

Le médecin peut prescrire une IRM cérébrale et/ou médullaire afin de confirmer le mécanisme inflammatoire démyélinisant et non vasculaire. Le caractère indolore et sans danger de l'examen permet de le renouveler afin de suivre l'évolution de la pathologie.

Cette technique d'imagerie médicale repose sur la résonnance magnétique nucléaire et permet d'obtenir des vues en 2D (deux dimensions) ou 3D (3 dimensions) du cerveau. L'IRM est très performante pour la visualisation des tissus mous riches en hydrogène et peut être améliorée par l'injection de produit de contraste comme le gadolinium (Gd).

Ces « photographies » du cerveau proviennent de deux modes de stimulation magnétique différents appelés séquences et apportent des informations complémentaires au radiologue :

- Les séquences pondérées en T1 : elles permettent de mettre en évidence la dissémination temporelle des plaques de démyélinisation. Le LCR et les plaques apparaissent en noir sur les clichés (hyposignal). Après injection de gadolinium, les lésions les plus récentes s'activent et apparaissent très contrastées. Ce phénomène témoigne d'une inflammation récente avec rupture de la barrière hémato-

encéphalique et fuite du LCR hors du compartiment sanguin. On dit que la plaque est active,

- Les séquences pondérées en T2 : ici les tâches sont blanches et résultent d'un hypersignal. Cette méthode très sensible permet d'observer l'ensemble des lésions en même temps et de mettre en évidence la dissémination spatiale. Il est également possible d'en préciser la nature (aspect, forme, taille). (22)

Une IRM est compatible avec un diagnostic de SEP seulement si elle répond positivement à 3 des 4 critères de Barkhof établis en 1997 :

- Mise en évidence de 9 lésions hyperintenses en T2 ou d'une lésion prenant le contraste au gadolinium,
- Au moins une lésion sous-tentorielle,
- Au moins une lésion juxta-corticale,
- Au moins 3 lésions périventriculaires. (40)

Une dissémination dans le temps peut être démontrée de deux manières par l'IRM :

- Présence de lésions prenant et ne prenant pas le contraste pour un même examen,
- Détection d'une nouvelle lésion par rapport à une imagerie antérieure de référence. (27)

Figure 9 : IRM cérébrale en séquence T1 avant et après injection de gadolinium (63)

Figure 10 : IRM cérébrale en séquence T2 FLAIR (63)

9.2.b Etude des potentiels évoqués

Cette exploration neurologique permet de mesurer d'une part la vitesse de conduction du message nerveux au sein d'une fibre et d'autre part l'intensité de son signal. Plusieurs électrodes placées au niveau du crâne, du cou ou des membres envoient des stimulations répétées. Le délai entre la stimulation et la réponse évoquée est alors comparé à celui d'un sujet sain. Il est possible d'analyser plusieurs zones touchées en étudiant différents potentiels : les potentiels évoqués visuels (PEV), les potentiels évoqués auditifs (PEA), les potentiels évoqués somesthésiques (PES) et les potentiels évoqués moteurs (PEM).
Avec l'évolution de l'imagerie, les potentiels évoqués ne sont plus utilisés en routine dans le diagnostic de la SEP ; cependant ils restent un choix intéressant pour les cas complexes au diagnostic difficile. Les potentiels sont anormaux dans 80% des cas de SEP. (39)

9.2.c Examen du liquide céphalo-spinal (LCS)

Même si la ponction lombaire n'est plus obligatoire aujourd'hui, son but est de prouver le caractère inflammatoire des lésions neurologiques. L'examen du LCS ne permet en aucun cas de témoigner de la dissémination spatio-temporelle mais s'avère anormal dans 90% des sclérosés.
L'examen cytologique étudie les populations de cellules. Un LCS normal contient moins de 5 cellules par mm^3 de liquide. La SEP peut provoquer une réaction lymphocytaire avec augmentation modérée du nombre de cellules entre 5 et 50 mm^3.
L'examen biochimique permet de doser le glucose, le chlore et surtout les protéines totales qui se retrouvent augmentées dans la moitié des cas.

L'examen du profil des gammaglobulines après électrophorèse permet de prouver que l'inflammation est limitée au SNC. La recherche d'anticorps IgG absents dans le sang mais présents dans le LCS met en évidence leur production intrathécale. L'isoélectrofocalisation permet de vérifier deux paramètres importants :

- Le profil oligoclonal des IgG dans le LCS est un paramètre qualitatif : il met en évidence une répartition ciblée des IgG. Il est établi une comparaison des profils électrophorétiques des IgG dans le LCS et dans le sérum du patient. L'oligoclonalité se traduit par l'apparition de bandes distinctes d'IgG seulement dans le LCS,
- L'index IgG est un paramètre quantitatif : il permet de constater une présence anormalement élevée d'IgG dans le LCS en comparaison au taux d'albumine et d'IgG dans le sérum. S'il est supérieur à 0,70, on considère qu'il y a une synthèse intrathécale d'IgG.

$$Index\ IgG = \frac{\text{IgG LCR/albumine serum}}{\text{IgG sérum/albumine serum}}$$

9.3 Critères diagnostiques

Les critères de McDonald établis en 1997 ont été révisés en 2005 puis en 2010 par Polman et coll. afin de permettre des diagnostics plus précoces de la maladie.

Tableau II : Critères diagnostics de McDonald, révision de Polman et coll. (41)

Poussées cliniques	Localisations	Examens complémentaires pour le diagnostic
≥ 2	≥ 2	Aucun
≥ 2	1	Preuve de la dissémination spatiale : - IRM avec critère de Barkhof - Nouvelle poussée de localisation différente
1	≥ 2	Preuve de la dissémination temporelle : - IRM avec critères de dissémination temporelle - Seconde poussée
1	1	Preuve de la dissémination spatiale : - IRM - Seconde poussée de localisation différente Preuve de la dissémination temporelle : - IRM - Seconde poussée
Forme progressive		Preuve d'une dissémination dans le temps : progression clinique sur plus d'un an ou IRM Et Réunion d'au moins 2 des 3 critères suivants - IRM cérébrale positive selon Barkhof - IRM médullaire positive - LCR positif

9.4 Diagnostic différentiel

La liste exhaustive des diagnostics différentiels de la SEP est très longue mais la plupart des autres pathologies ont une prévalence beaucoup plus faible. La multiplicité des symptômes de la SEP peuvent induire en erreur notamment lors des premières poussées. Il conviendra de toujours discuter d'un diagnostic avant l'annonce au patient.

Une IRM anormale ne signifie pas systématiquement SEP. C'est généralement l'aspect des lésions et sa confrontation aux données cliniques et biologiques qui permettront de trancher.

Certaines pathologies se manifestent comme la SEP par poussées. Il peut s'agir du lupus érythémateux disséminé, de la maladie de Behcet, d'une sarcoïdose ou encore de la maladie de Gougerot-Sjögren. Elles se différencient généralement par la présence d'un syndrome inflammatoire sanguin.

D'autres pathologies sont quant à elles infectieuses comme la leuco-encéphalite multifocale progressive, la panencéphalite sclérosante subaiguë, l'encéphalomyélite aiguë disséminée.
Cette multitude d'exemples confirme la complexité du diagnostic de la SEP qui nécessite dans tous les cas une confrontation de la clinique, de la radiologie et de la biologie.

10. Vie quotidienne et adaptation

La SEP modifie profondément et de façon durable la vie du patient. Elle nécessite une acceptation de la maladie et de ses conséquences. C'est une pathologie :

- Chronique : le patient doit accepter de vivre avec pour le reste de sa vie,
- Incurable : le patient doit être conscient que les traitements qu'il va accepter ne permettront pas de supprimer la maladie,
- Evolutive : le patient va vivre des étapes différentes au cours de sa maladie,
- Handicapante : l'évolution est difficilement prévisible d'un patient à l'autre, certaines avancées dans la maladie ne pourront pas être récupérées.

Il est important pour le patient de comprendre sa maladie, donc d'en être informé et d'en informer les autres. L'entourage va jouer un rôle important tout au long de la maladie, sur le plan psychologique avec un soutien moral, puis sur le plan physique lorsque les premiers handicaps apparaissent.
Le personnel soignant joue également un rôle prépondérant dans l'information, l'éducation et la prise en charge optimale du patient. Pour cela, il doit considérer ce dernier comme un acteur à part entière et communiquer de manière active avec les autres professions. La SEP concerne de manière transversale médecin spécialiste, médecin généraliste, pharmacien, psychiatre, infirmier, kinésithérapeute, ergothérapeute et rééducateur, aide-soignant, assistante sociale et association.
Le patient peut également devoir adapter son milieu de vie et son activité professionnelle. Il est possible de mettre en place des mi-temps thérapeutiques avec pension d'invalidité et d'obtenir des aides financières pour équiper un habitat en matériel médical. Il est à noter qu'une grossesse n'est absolument pas contre-indiquée, il n'y a pas de risque pour la mère ni d'influence sur l'évolution de la maladie.
La mission du patient est de pouvoir vivre normalement tout en incorporant la maladie à sa vie quotidienne. La mission du personnel médical est de l'aider dans cette mission.

II. Les traitements

Une fois le diagnostic posé, il convient de procéder à une évaluation thérapeutique pour tous les patients afin de discuter de la mise en place d'un traitement de fond. Quel que soit le choix du neurologue, aucun de ces traitements ne pourra à l'heure actuelle enrayer la maladie. Leur ambition sera simplement de réduire la fréquence des poussées et de ralentir la progression de la maladie.
La thérapeutique de la SEP nécessite une approche globale des signes de la maladie et doit être réévaluée le plus souvent possible. La prise en charge des poussées ainsi que la mise en place de traitements symptomatiques auront une place primordiale dans la stratégie thérapeutique tout autant que le suivi du traitement de fond.

1. Les traitements des poussées

1.1 La corticothérapie (27) (47) (48)

La majorité des poussées de SEP sont susceptibles de se résoudre spontanément sans traitement. Cependant, ces épisodes douloureux et parfois longs peuvent laisser des séquelles fonctionnelles importantes et conduire à des récupérations incomplètes. Il convient donc d'instaurer un traitement efficace rapidement sauf dans le cas de poussées mineures paucisymptomatiques généralement observées en début de maladie.
Longtemps traitées par l'adrénocorticotrophine plus couramment appelée l'ACTH, les poussées de SEP sont depuis les années 1980 exclusivement soignées par des corticostéroïdes à forte dose. Ils sont administrés par voie intraveineuse et de manière rapide ; on parle de « flash » ou « bolus ». La molécule utilisée est la méthylprednisolone (Solumédrol®) à raison d'un gramme par jour pendant 3 jours. Ces injections sont généralement bien tolérées et permettent à la fois de réduire la durée de la poussée, d'en diminuer l'intensité des symptômes et de faciliter la récupération qui peut commencer dès les premiers jours et durer pendant plusieurs semaines. En effet, par leurs effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs, les corticoïdes rétablissent la BHE, réduisent l'œdème et facilitent ainsi la remyélinisation.
Cependant, les corticoïdes intraveineux n'auront aucun effet sur l'évolution de la pathologie ou la prévention des prochaines crises. La poursuite du traitement par un relai per os peut parfois être prévue mais n'a révélé aucun bénéfice lors d'études standardisées.
Ces traitements ont généralement peu d'impact négatif sur la santé du malade car ils sont de très courtes durées. Les principaux effets indésirables des corticoïdes restent à surveiller cliniquement : il peut s'agir d'hypertension artérielle, d'hyperglycémie, de décompensation

thymique, d'insomnie, de palpitations, d'aggravation d'un ulcère pré-existant. Il convient de toujours vérifier l'absence d'infection qui constitue une contre-indication formelle à ce type de traitement.

Il est possible de renouveler le traitement d'attaque plusieurs fois par an mais une fréquence trop importante devra faire réfléchir à la mise en place d'un traitement de fond. Les effets indésirables liés aux corticoïdes incitent tout de même à référencer le nombre de poussées dans l'année et la quantité totale de corticoïde administrée au patient. En effet, à forte dose, une imprégnation cortisonique peut déboucher sur des complications osseuses et métaboliques.

Figure 11 : Arbre décisionnel thérapeutique en cas de poussée de SEP (41)

1.2 La plasmaphérèse

Cette technique d'échange plasmatique est depuis quelques années une alternative à la corticothérapie à forte dose en cas de poussées sévères. Ce traitement ne doit pas être utilisé en première intention mais permet de traiter certaines crises à forte symptomatologie et réfractaires aux bolus de méthylprednisolone.

La plasmaphérèse est une technique extracorporelle qui permet d'enlever certaines molécules du sang. Elle consiste à retirer le sang du patient pour en séparer le plasma. Les cellules sanguines sont ensuite réinjecter avec un substitut de plasma humain ou une solution d'albumine humaine pour éviter une déperdition liquidienne. Cette technique permet ainsi d'éliminer certains facteurs immunitaires responsables de la réaction inflammatoire.
Il est possible de renouveler cette opération à plusieurs reprises en fonction de la fréquence des poussées. (49)

2. Les traitements de fond

A l'heure actuelle, il n'existe toujours pas de traitement spécifique capable de lutter de manière radicale contre la SEP. Cependant depuis 10 ans, les innovations thérapeutiques ont permis d'améliorer nettement la qualité de vie des patients. Les progrès ont surtout permis de mettre en place des traitements de fond qui permettent de modifier pour la première fois l'évolution de la maladie et non plus seulement la durée des poussées. Ces traitements spécifiques agissant sur le système immunitaire permettent de diminuer la fréquence des poussées inflammatoires et dans certains cas la progression du handicap. Tous les patients ne sont pas répondeurs aux traitements, c'est pourquoi il est important dans l'avenir de pouvoir comprendre ces différences interpersonnelles afin d'en affiner les choix thérapeutiques.
Nous verrons dans ce chapitre les deux types d'approches que sont les immunomodulateurs utilisés en première intention et les immunosuppresseurs plus agressifs et réservés aux formes inflammatoires. Nous parlerons aussi succinctement de nouvelles molécules actuellement en développement qui paraissent très prometteuses pour l'avenir de la SEP.

2.1 Les immunomodulateurs

L'objectif principal des immunomodulateurs est de limiter le trouble du système immunitaire pour diminuer la fréquence des poussées inflammatoires qui endommagent la myéline. Comme leur nom l'indique, ces traitements modulent la réponse inflammatoire de l'organisme sans la bloquer en agissant de façon sélective sur certaines de ses phases. Leur avantage est qu'ils ne diminuent pas les défenses immunitaires du patient. Les immunomodulateurs constituent le traitement de première intention de toutes les formes RR et ils doivent être mis en place dès l'établissement du diagnostic.
En effet, depuis les années 1990, l'ensemble des études opposant un immunomodulateur à un placebo ont démontré une diminution de la fréquence des poussées de l'ordre de 30%. Quand on sait que les poussées de SEP ne sont pas toujours récupérables et qu'elles

peuvent accroître le handicap, on comprend tout de suite l'intérêt de ces traitements pour freiner l'évolution de la maladie. (22)
A l'heure actuelle, deux classes d'immunomodulateurs ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France : les interférons bêta (INF β) et l'acétate de glatiramère.

2.1.a Les interférons bêta (41) (50) (51)

Les INF sont des glycoprotéines de la famille des cytokines endogènes chargées de moduler la réponse inflammatoire dans le SNC. Ils agissent en diminuant la synthèse de l'INF γ et du TNF (tumor necrosis factor ou facteur de nécrose tumorale), et en orientant la balance de production au profit des cytokines anti-inflammatoires. Ils permettraient également de limiter le passage de lymphocytes T activés au sein du SNC en modifiant la perméabilité de la BHE.
Des études multicentriques ont montré que les interférons bêta de type 1a et de type 1b obtenaient les mêmes résultats, à savoir une diminution de 30% de la fréquence des poussées, une réduction de 50 à 70% du nombre de lésions à l'IRM et un retard de la progression du handicap moteur pour les patients atteints de SEP RR.
Trois spécialités d'INF-β sont actuellement sur le marché. Elles se présentent toutes sous forme injectable et sont produites par génie génétique via des cellules ovariennes d'hamster chinois (type 1a) ou des cellules bactériennes d'E. Coli (type 1b).

Tableau III : Caractéristiques des interférons β (50)

Type d'INF β	**INF β-1a**		**INF β-1b**	
Dénomination commerciale	Avonex®	Rebif®	Betaféron®	Extavia®
Mode d'administration	Injection IM	Injection SC	Injection SC	
Indications	SEP RR		SEP RR SEP secondairement progressive	
Posologies	6 MUI (30 µg) 1 fois par semaine	6 MUI ou 12 MUI (22 ou 44 µg) 3 fois par semaine Initiation à 8,8 µg	8 MUI (250 µg) 3 fois par semaine	8 MUI tous les 2 jours
Contre-indications	Hypersensibilité aux INF β ou à l'albumine humaine Grossesse et allaitement Troubles dépressifs graves et/ou idées suicidaires Epilepsie non contrôlée Décompensation d'une insuffisance hépatique			
Conservation	Entre 2 et 8°C		Entre 2 et 8°C	A température ambiante
Surveillance	NFS, transaminases, créatininémie			

Les effets indésirables potentiels sont communs à l'ensemble des interférons. Le plus souvent rencontré est un syndrome pseudo-grippal survenant après l'injection et pouvant durer plusieurs heures à quelques jours. Une administration du médicament le soir et la prise de paracétamol avant et après permet d'atténuer facilement ce phénomène. Un autre effet indésirable courant est une réaction inflammatoire locale au point d'injection pouvant aller jusqu'à la nécrose et nécessitant de changer de site d'injection à chaque administration. Les autres effets secondaires sont des réactions d'hypersensibilité nécessitant l'arrêt du traitement, des syndromes dépressifs, des troubles hématologiques, des céphalées ou encore de la fatigue.

Il est à noter qu'un effet indésirable important peut survenir en cours de traitement chez certains patients, il s'agit de l'apparition d'anticorps neutralisants conduisant à un épuisement de l'effet thérapeutique.

Ces quatre spécialités appartiennent à la catégorie des médicaments d'exception de part leurs prix élevé et leurs difficultés de prescription. La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en neurologie.

2.1.b L'acétate de glatiramère

L'acétate de glatiramène ou Copaxone® est un mélange de polypeptides de synthèse de séquence et de taille aléatoires, composé d'alanine, de lysine, de tyrosine et d'acide glutamique ayant des similitudes avec la protéine basique de la myéline. Cette ressemblance lui permet d'agir en tant que leurre afin de dévier les réponses auto-immunes spécifiques à la myéline vers lui-même. D'autre part, il induirait la production de cytokines anti-inflammatoires et la réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires en se fixant sur les antigènes d'histocompatibilité et en favorisant la différenciation de lymphocytes T suppresseurs. (53)
Il a été démontré que le glatiramère réduit la fréquence des poussées de 30% et diminue les lésions inflammatoires à l'IRM de 30% également. Cependant, aucun effet n'a été démontré sur la progression du handicap.

Tableau IV : Caractéristiques de l'acétate de glatiramère (50)

Dénomination commerciale	**Copaxone®**
Mode d'administration	Injection SC
Indications	SEP évoluant par poussées, SEP RR
Posologies	20 mg une fois par jour
Contre-indications	Hypersensibilité à l'un des composants
Conservation	Entre 2 et 8°C
Surveillance	Surveillance clinique de 30 minutes lors de la première injection Surveillance NFS, transaminases, créatininémie

La plupart des effets indésirables du glatiramère se manifestent quelques minutes après l'administration du produit. Il peut s'agir d'une réaction au point d'injection, de bouffées

vasomotrices, d'oppression thoracique, de palpitations, de tachycardie, de dyspnée et de sueurs. Ces effets sont généralement transitoires et disparaissent spontanément. Des anticorps peuvent apparaître après quelques mois de traitement mais on ignore encore s'ils sont neutralisants.
La Copaxone® est un médicament d'exception, sa prescription initiale et ses renouvellements sont réservés aux spécialistes en neurologie. (52)

2.2 Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont à utiliser préférentiellement en deuxième intention du fait de leur caractère agressif. Ils permettent de détourner une résistance aux immunomodulateurs ou de traiter des formes de SEP d'emblée agressives. Le natalizumab et le fingolimod sont deux traitements qui ont fait l'objet d'études approfondies aboutissant à une AMM européenne. Les autres molécules sont toutes utilisées hors AMM en cas d'épuisement des autres thérapeutiques disponibles.

2.2.a Le natalizumab

D'abord commercialisé sous le nom d'Antegren® aux Etats-Unis, le natalizumab avait rapidement été retiré du marché suite à deux cas de décès par leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Après réévaluation de ces cas, son retour est autorisé sous le nom de Tysabri®. Il obtient une AMM européenne en 2006 mais son utilisation se limite à la monothérapie.
Le natalizumab est un anticorps recombinant humanisé de type IgG4, sa conformation lui donne la capacité de se lier de façon spécifique à la sous-unité α4β1 des intégrines humaines. Les intégrines sont des molécules d'adhérence naturellement présentes à la surface des lymphocytes T activés. Elles permettent aux cellules immunitaires d'adhérer aux récepteurs VCAM-1 des cellules endothéliales. En bloquant cette adhésion, le natalizumab empêche le passage des cellules immunocompétentes à travers la BHE et donc leur entrée dans le SNC. Il est observé une diminution du nombre de lymphocytes T et B au niveau du LCS.
Les résultats de l'étude AFFIRM réalisée sur 1 000 patients ont permis de démontrer une efficacité supérieure aux immunomodulateurs. En effet, l'administration répétée du produit a permis une réduction de 60% de la fréquence des poussées, et de 80% celle du nombre de nouvelles lésions à l'IRM. Il est également constaté une diminution de 42% de la progression du handicap.

Malgré des résultats très probants, l'utilisation du natalizumab est restreinte aux formes très actives de la maladie ayant au moins une poussée sous immunomodulateur ou deux

poussées sans traitement dans l'année précédente. Ces réserves s'expliquent par l'existence d'effets indésirables graves notamment la leucoencéphalopathie multifocale progressive. La LEMP est une affection virale au virus Jc qui touche le cerveau. Le virus à l'état de dormance peut se réveiller et entraîner un handicap neurologique voire la mort en cas de défenses immunitaires diminuées (immunodéprimés, sidéens, traitement immunosuppresseurs). Il convient alors d'arrêter le traitement sous natalizumab immédiatement afin de rétablir des défenses immunitaires optimales.
En dehors de ce risque d'infection grave, le traitement par Tysabri® est généralement bien toléré par les patients. Les autres effets indésirables constatés sont une réaction allergique post-perfusion pouvant être traitée par antiallergique, des infections urinaires, des céphalées, une inhabituelle fatigue, des nausées ou encore des arthralgies.

Tableau V : Caractéristiques du natalizumab (50)

Dénomination commerciale	**Tysabri®**
Mode d'administration	Perfusion IV
Indications	Forme agressive malgré un traitement par INF SEP RR sévère d'évolution rapide
Posologies	300 mg pendant 1h toutes les 4 semaines
Contre-indications	Hypersensibilité aux composants Grossesse et allaitement Immunodépressions Pathologies cancéreuses
Conservation	Entre 2°C et 8°C
Surveillance	Surveillance hépatique Surveillance clinique d'1h après la 1ère injection

Le Tysabri® est un médicament d'exception nécessitant une ordonnance à 4 volets, la prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en neurologie. Il est obligatoire de délivrer une carte de mise en garde avant la première délivrance afin de mettre le patient au courant des risques.

2.2.b Le fingolimod (cf chapitre 2)

2.2.c Le tériflunomide

Depuis fin 2013, deux nouveaux traitements administrés par voie orale sont apparus sur le marché européen. Il s'agit du tériflunomide (Aubagio®) et du diméthyl fumarate (Tecfidera®).

Le tériflunomide, présenté sous forme de comprimé dosé à 14 mg, est un immunosuppresseur sélectif. Il permet d'inhiber de manière sélective et réversible une enzyme nécessaire à la synthèse de pyrimidine, la dihydroorotate déhydrogénase. De ce fait, il diminue la prolifération des cellules qui ont besoin de la pyrimidine pour se multiplier. Le mécanisme d'action exact est encore mal connu mais la molécule semblerait réduire le nombre de lymphocytes activés et exercer une action anti-inflammatoire. Les résultats des études cliniques de phase III ont permis de mettre en évidence une diminution du nombre de poussées ainsi que des symptômes d'invalidité. La progression du handicap est moins importante dans le groupe traité par le médicament que dans le groupe placebo.

Aubagio® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de SEP.

D'après les études, le profil de tolérance du médicament semble relativement bon. Les effets indésirables les plus souvent cités sont des diarrhées, des vomissements, une augmentation des enzymes hépatiques, une alopécie. Tous ces effets secondaires étaient généralement d'intensité légère à modérée et transitoires. (41)

Tableau VI : Caractéristiques du tériflunomide (41)

Dénomination commerciale	**Aubagio®**
Mode d'administration	Voie orale (comprimé pelliculé)
Indications	SEP RR
Posologie	14 mg (soit 1 comprimé) une fois par jour
Contre-indications	Hypersensibilité aux composants Grossesse et allaitement Insuffisance hépatique sévère Immunodéficience Infections active sévère et non résolue Insuffisance rénale sévère Hypoprotéinémie sévère
Conservation	Pas de précaution particulière
Surveillance	Surveillance de la pression artérielle Surveillance hépatique Surveillance de la formule sanguine

2.2.d Le diméthyl fumarate

Troisième traitement oral de la SEP arrivé sur le marché, le diméthyl fumarate ou Tecfidera® fait partie de la classe des immunomodulateurs. Son mécanisme d'action n'est pas encore clairement élucidé mais selon les premières études, il inhiberait de manière significative l'activation des cellules immunitaires et donc la libération de cytokines pro-inflammatoires tout en favorisant la production de cytokines anti-inflammatoires. Le nombre de lymphocytes diminuent en moyenne de 30% par rapport à son taux initial. De plus, en activant la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2, le diméthyl fumarate semble être le seul traitement à favoriser l'expression de gènes antioxydants et protéger ainsi le cerveau de nouvelles lésions. (41). D'après les deux études cliniques de phase III réalisées sur le Tecfidera®, le médicament réduirait de manière significative le nombre de poussées d'une valeur de 53% en moyenne.

Le diméthyl fumarate est indiqué dans le traitement des patients atteints de SEP de forme RR.

A la posologie de 240 mg deux fois par jour, le profil de tolérance est relativement bon. Les deux effets indésirables retrouvés très fréquemment surtout en début de traitement sont les bouffées de chaleur et les troubles gastro-intestinaux tels que des brûlures d'estomac, des

diarrhées ou vomissements. Plus rarement, on retrouve entre autres une sensibilité accrue aux infections due à une lymphopénie, une protéinurie et une élévation des transaminases.

Tableau VII : Caractéristiques du diméthyl fumarate (41)

Dénomination commerciale	**Tecfidera®**
Mode d'administration	Voie orale (gélule gastrorésistante)
Indications	SEP RR
Posologie	240 mg (soit 1 gélule) deux fois par jour
Contre-indications	Hypersensibilité aux composants
Conservation	Température inférieure à 30°C
Surveillance	Hémogramme initial et tous les 6 mois Surveillance hépatique et rénale

2.2.e La mitoxantrone (55) (56)

La mitoxantrone est une anthracènedione apparentée aux anthracyclines. Elle est habituellement produite par synthèse totale et couramment utilisée comme antinéoplasique dans les cancers du sein ou hématologiques.

Agent intercalant, la mitoxantrone inhibe la topoisomérase de type II, autant des cellules cancéreuses que des cellules saines. Cette propriété lui confère une puissante activité immunosuppressive sur les lignées de cellules responsables de la démyélinisation (macrophages, plasmocytes, lymphocytes T et B).

Ce traitement immunosuppresseur est réservé aux formes de SEP qui ne répondent pas aux immunomodulateurs tels que les interférons et l'acétate de glatiramère et qui possèdent une forte activité inflammatoire (plaques récentes). Malgré une AMM obtenue en octobre 2003, son utilisation reste restreinte en raison d'effets indésirables potentiellement graves. En effet deux types de risques importants ont été rapportés lors des études cliniques. Le premier concerne une cardiotoxicité dose dépendante pouvant se manifester pendant le traitement mais également plusieurs mois ou années après son arrêt. Il est recommandé de surveiller tout signe de toxicité cardiaque et d'interroger régulièrement le patient au sujet d'éventuels symptômes afin d'éviter toute insuffisance cardiaque congestive qui pourrait engager le pronostic vital.

D'autre part, il a été rapporté des cas de leucémie myéloïde aiguë qui limitent son utilisation à une durée d'utilisation de 6 mois.

Tableau VIII : Caractéristiques de la mitoxantrone (50)

Dénomination commerciale	**Elsep®**
Mode d'administration	Injection IV
Indications	Formes agressives de SEP RR ou secondairement progressives en 2ème intention
Posologies	12 mg/m² une fois / semaine pendant 6 mois sans dépasser 20 mg par injection
Contre-indications	Allergie au produit Insuffisance cardiaque et cytopénie Grossesse et allaitement
Conservation	Température ambiante
Surveillance	ECG et échographie cardiaque NFS tous les mois

Les autres traitements immunosuppresseurs n'ont pas encore obtenu d'AMM pour la SEP faute de preuves suffisantes de leur efficacité sur l'évolution de la maladie, mais sont en pratique régulièrement utilisés en présence de contre-indications ou de résistance aux traitements actuellement référencés.

2.2.f L'azathioprine

L'azathioprine (Imurel®) est un analogue de base purique ayant des propriétés cytotoxiques et immunosuppressives sur certaines populations de cellules et notamment sur les lymphocytes T. Il agit comme antimétabolite et inhibe la biosynthèse d'acides nucléiques empêchant ainsi la prolifération de cellules médiatrices de la réponse immunitaire.
Son utilisation hors AMM a prouvé une certaine efficacité sur la diminution du nombre de poussées sans ralentissement de l'évolution du handicap. Ce traitement s'administre par voie orale et possède une tolérance plutôt bonne malgré la présence d'une toxicité digestive, hépatique et parfois hématologique nécessitant une surveillance de l'hémogramme et des transaminases. Malgré tout, une suspicion d'augmentation de la fréquence des pathologies cancéreuses limite son utilisation à une durée maximale de 10 ans. (57)

2.2.g Le cyclophosphamide

Le cyclophosphamide ou Endoxan® est un agent alkylant de la famille des moutardes à l'azote utilisé habituellement dans les affections néoplasiques et auto-immunes. Cette molécule agit directement sur l'ADN, forme des liaisons covalentes induisant une inhibition de sa réplication. Ce mécanisme entraîne une mort cellulaire et donc une diminution de la réponse auto-immune. Il semblerait qu'il puisse agir sur les cellules effectrices directement dans le SNC.

Cet immunosuppresseur est généralement prescrit pour des patients jeunes qui présentent une forme de SEP sévère et d'évolution rapide. Les effets indésirables les plus courants peuvent facilement être diminués par des traitements symptomatiques (nausées, vomissements, alopécie, céphalées, infections), mais une toxicité vésicale importante et un risque cancérigène nécessitent une bonne analyse du rapport bénéfice/risque à l'instauration du traitement. (58)

2.2.h Le méthotrexate (47) (50)

Le méthotrexate (Novatrex®, Ledertrexate®) est un antifolique qui possède une activité immunosuppressive par inhibition de la synthèse des acides tétrahydrofoliques nécessaires à la synthèse de l'ADN. Il semble diminuer la fréquence des poussées à la posologie de 7,5 mg par semaine et avoir une bonne tolérance malgré des troubles digestifs et une hépatotoxicité.

2.2.i Le mycophénolate mofétil

Le Cellcept® est un immunosuppresseur inhibant la prolifération des lymphocytes B et T. Il est réservé aux formes progressives (primaires et secondaires) moins inflammatoires que les autres. Il est administré par voie orale à la posologie de 1000 mg matin et soir et nécessite une surveillance sanguine. Il peut être responsable de syndromes pseudo-grippaux et de troubles digestifs qu'il est possible d'anticiper. Son utilisation dans la SEP reste cependant limitée. (59)

3. Les traitements symptomatiques (60) (38)

Les traitements symptomatiques de la SEP jouent un rôle primordial dans la prise en charge globale des patients et sont indispensables dans l'amélioration de leur qualité de vie. Les symptômes étant multiples et parfois précoces, il est important d'interroger le patient régulièrement pour connaître au mieux le retentissement de la maladie sur son état physique et psychique.

3.1 La fatigue

La fatigue et la fatigabilité constituent les symptômes les plus fréquemment ressentis par les patients atteints de SEP et peuvent parfois être continus et handicapants. Les répercussions atteignent généralement leur paroxysme lors des poussées inflammatoires pendant lesquelles un repos complet est indispensable.
L'amantadine (Mantadix®), utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, a prouvé son efficacité dans quelques études et se trouve parfois prescrit hors AMM à la posologie de 200 mg par jour.
Pour les patients présentant une fatigue à l'effort, la fampridine commercialisée sous le nom de Fampyra® depuis 2013 permet d'augmenter la capacité de marche des patients en améliorant la formation du potentiel d'action dans les axones démyélinisés. (61)
Il est primordial de différencier la fatigue due à la maladie d'une asthénie provoquée par un éventuel syndrome dépressif qu'il est préférable de traiter par l'association d'un antidépresseur et d'un soutien psychologique.

3.2 La douleur

La douleur doit être évaluée pour chaque patient afin de déterminer le traitement qui sera le plus adapté. Les antalgiques classiques de palier I ou II sont rarement utilisés car non adaptés aux types de douleurs. Cependant, ils pourront avec la morphine soulager certaines conséquences de la maladie comme les escarres ou être utilisés en cas d'échec des autres traitements.
Les douleurs les plus courantes sont de type neurogènes et nécessitent un traitement spécifique. Les antiépileptiques comme la carbamazépine (Tégrétol®) et la gabapentine (Neurontin®) ont démontré leur efficacité depuis longtemps dans cette indication. En cas d'inefficacité, le clonazépam (Rivotril®) ou les antidépresseurs tricycliques peuvent être une bonne alternative.

3.3 Les troubles psychiques

Certains patients peuvent être sujet à de l'anxiété ou à un syndrome dépressif lors de certaines étapes évolutives de leur maladie ou même au long cours. Dans ce cas, le traitement pourra être médicamenteux et psychologique. La plupart du temps la dépression sera traitée par les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) préférés aux antidépresseurs tricycliques potentiellement responsables de troubles sphinctériens. Les troubles anxieux sont pris en charge par les benzodiazépines.

3.4 La spasticité

Les méthodes invasives telles que l'injection de toxine botulique ont une indication restreinte (spasticité focale) et sont toujours à utiliser en dernier recours afin de privilégier des traitements plus doux. Des méthodes de posture et de physiothérapie sont à envisager dès l'apparition des premiers symptômes et vont permettre de limiter les attitudes vicieuses et conserver une mobilité maximale au niveau de toutes les articulations.
Lorsque la spasticité devient invalidante pour le patient, le médecin aura recours à des myorelaxants qui favorisent le relâchement des muscles normaux et des muscles spastiques. Ils seront toujours instaurés à faibles doses et augmentés par palier jusqu'à la posologie optimale. Les molécules les plus utilisées sont le baclofène (Liorésal®) et le dantrolène (Dantrium®).
Depuis janvier 2014, l'ANSM a autorisé la commercialisation en France de la spécialité Sativex® contenant du tétrahydrocannabinol (THC) et du cannabidiol, molécules extraites de la plante de cannabis. Administré par pulvérisations buccales, ce médicament semble prévenir l'hyperactivité des neurones responsables de la spasticité et des douleurs neurogènes. Son utilisation est cependant restreinte et concerne les patients réfractaires aux autres traitements. (62)

3.5 Les tremblements

Tout comme la spasticité, les tremblements et l'ataxie sont toujours traités en première intention par des exercices de posture et des techniques de musculature pour faciliter les gestes de la vie quotidienne. Les traitements médicamenteux sont quant à eux encore d'une efficacité relativement faible. L'isoniazide, le propranolol possédant une AMM dans les tremblements essentiels, et certains antiépileptiques sont parfois prescrits mais leurs résultats sont très aléatoires.
Lorsque les tremblements deviennent invalidants et gênent le patient dans ses activités, il est possible d'avoir recours à des techniques invasives telles que la thalamotomie stéréoataxique et plus récemment la stimulation thalamique. Il n'existe cependant pas de protocole ou recommandation précis et ces interventions sont à proposer au cas par cas.

3.6 Les troubles sphinctériens

Ils peuvent concerner la sphère urinaire. Le symptôme le plus fréquent est un besoin impérieux d'uriner entraînant une augmentation de la fréquence mictionnelle. Cette hyperactivité vésicale se traite habituellement par des anticholinergiques comme l'oxybutynine (Ditropan®) ou le trospium (Céris®). En cas de mictions non complètes, il est possible de proposer aux patients un auto-sondage.

L'incontinence fécale est plus rare mais reste très mal vécue par les patients. L'évacuation rectale à l'aide de lavement peut être conseillée pour réduire le risque de fuite.

3.7 Rééducation

La rééducation est une part intégrante de la prise en charge globale du patient et interviendra tout au long de l'évolution de la maladie. Elle a pour mission de faire récupérer au patient une autonomie maximale possible par rapport à son handicap. Elle comprend notamment la rééducation de la déambulation et le renforcement musculaire. (62)

PARTIE II : Le fingolimod

Nous avons vu que les traitements de fond de la SEP permettent chez certains patients de diminuer la fréquence des poussées inflammatoires et donc de mettre un certain frein à l'évolution du handicap du patient. Qu'ils soient immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, les traitements en 2013 étaient encore lourds et nécessitaient des techniques d'administration invasives.
Le fingolimod commercialisé en France sous le nom de Gilenya® apporte deux avancées importantes au sein de l'arsenal thérapeutique : il est le premier médicament d'une nouvelle classe appelée les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P) ainsi que le premier traitement de fond de la SEP administré par voie orale.

I. Découverte

Depuis longtemps, la médecine traditionnelle chinoise et tibétaine faisait usage dans sa pharmacopée d'une plante appelée *Isaria sinclairii* et connue pour ses propriétés toniques. Elle était considérée par certains comme un élixir de jeunesse éternelle.
Dans les années 1990, des scientifiques japonais parviennent à extraire de cette plante une molécule immunosuppressive, la myriocine. En modifiant chimiquement sa structure, ces chercheurs ont permis d'augmenter son efficacité tout en diminuant sa toxicité afin d'obtenir le fingolimod.

Le mécanisme d'action tout d'abord inconnu a été élucidé grâce à la mise en évidence d'une similitude structurelle entre le fingolimod et la S1P, phospholipide naturellement produit au niveau intracellulaire. (64)

Figure 12 : Similitudes structurelles entre le fingolimod et la sphingosine (64)

Le fingolimod est le chlorhydrate de 2-amino-2[2-(4-octylphényl)éthyl]propane-1,3-diol. Il est métabolisé par la sphingosine kinase en fingolimod phosphorylé capable de moduler les récepteurs de la sphingosine-1-phosphate.

Figure 13 : Sphingosine et fingolimod phosphorylé (64)

La sphingosine-1-phosphate est un médiateur lipidique sécrété au niveau intracellulaire puis libéré dans le sang où il pourra réguler de nombreuses fonctions cellulaires et notamment immunitaires. Ce médiateur contrôle ainsi la prolifération, le maintien et la circulation des

lymphocytes T et B. Il agit en se liant à des récepteurs spécifiques couplés à des protéines G et notamment au type 1 appelé S1PR1. Il est chargé de réguler la libération des lymphocytes hors des organes lymphoïdes secondaires ou du thymus. Après leur activation, les cellules immunitaires différenciées vont réguler de manière positive l'expression des récepteurs S1PR1 afin de favoriser leur libération dans le sang.

II. Mécanisme d'action (64) (65) (66)

Une fois phosphorylé, le fingolimod possède une forte affinité pour les sous-unités des récepteurs S1PR1 à la sphingosine1-phosphate présents sur les lymphocytes. Il agit comme un antagoniste fonctionnel. En effet, dès lors qu'il est fixé aux récepteurs, le fingolimod induit leur internalisation et leur dégradation au sein de la cellule. Il favorise alors la séquestration des lymphocytes activés dans les ganglions lymphatiques et le thymus et empêche leur pénétration dans le SNC, où ils exercent habituellement leur toxicité. Il en résulte une diminution de l'infiltration des lymphocytes pathogènes et notamment des LTh17 pro-inflammatoires.

En agissant ainsi, le fingolimod ne provoque pas de déplétion des cellules immunitaires mais simplement une redistribution. En cas de besoin, ces lymphocytes pourront rapidement être recrutés. Avec une administration quotidienne continue, le taux de lymphocytes diminue significativement en seulement 2 semaines pour atteindre un taux minimal d'environ 500 cellules/microlitre soit 30 % de la valeur initiale.

De plus, il semble que le fingolimod serait également capable de traverser la BHE pour se fixer sur les récepteurs à la S1P des cellules neuronales afin de moduler leur activité directement au sein du SNC. En effet, au niveau cérébral, la S1P semble avoir un rôle de second messager intracellulaire dans la cascade des réactions immunitaires en influençant la prolifération cellulaire, la morphologie et la migration. Ce mécanisme d'action parallèle distingue le fingolimod des autres traitements ciblant essentiellement les cellules immunitaires.

Figure 14 : Libération des lymphocytes des ganglions lymphatiques selon le gradient de concentration de S1P (67)

Figure 15 : Inhibition par le fingolimod de la sortie des lymphocytes qui deviennent insensibles au gradient de S1P (67)

III. Indications

Gilenya® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques. Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques (habituellement d'une durée d'au moins un an). Les patients doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de gadolinium. Un « non répondeur » peut également être défini comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente, ou qui continue à présenter des poussées sévères. Ou
- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. (68)

IV. Pharmacocinétique

Absorption : le fingolimod est absorbé lentement mais de façon importante (> 85% de la dose). Avec une administration quotidienne, l'état d'équilibre des concentrations est atteint en 1 à 2 mois. L'alimentation ne jouant pas sur l'absorption du produit, le fingolimod peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Distribution : dans le sang, le fingolimod est fortement lié aux érythrocytes contrairement à son analogue phosphorylé qui l'est à moins de 17%. Les deux sont cependant fortement liés aux protéines plasmatiques à plus de 99%. En outre, le fingolimod est largement distribué dans les tissus corporels (volume de distribution environnant les 1 200 L) ainsi que dans le cerveau.

Métabolisation : le fingolimod est transformé par phosphorylation réversible en énantiomère (S) de phosphate de fingolimod actif et en plusieurs composés de type céramides inactifs.

Les isoenzymes responsables semblent être les cytochromes CYP4F2 et CYP3A4. Il est éliminé par métabolisme oxydatif.

Elimination : La majorité du fingolimod (81%) est excrétée lentement dans les urines sous forme de métabolites inactifs. Une petite partie de la dose est également retrouvée dans les selles et cette fois-ci en majorité sous forme inchangée. La demi-vie du produit se situe entre 6 et 9 jours. (65)

V. Monographie

1. Posologie et mode d'administration

Le fingolimod est le premier traitement de fond de la SEP permettant une administration par voie orale. L'absence d'injection permet une amélioration de la qualité de vie du patient et de son adhésion au traitement tout en éliminant les risques liés à la voie injectable.
La posologie recommandée est d'une gélule de 0,5 mg de fingolimod une fois par jour à prendre au cours ou en dehors d'un repas. Il est préférable de conserver le même moment de prise chaque jour. Aucune adaptation posologique n'est à réaliser chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère.
En cas de relais d'un traitement de fond de la SEP par le fingolimod, il n'est pas nécessaire d'imposer un temps de latence entre les deux médicaments. (65)

2. Contre-indications

Il est contre-indiqué d'instaurer un traitement par fingolimod dans les situations suivantes :

- Syndrome d'immunodéficience connu,
- Patients ayant un risque accru d'infections opportunistes, en particulier les patients présentant une immunodéficience (incluant les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou les patients immunodéprimés par un traitement antérieur),
- Infections actives sévères, infections chroniques actives (hépatite, tuberculose),
- Cancers diagnostiqués en évolution, à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires,
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh),
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. (65)

3. Effets indésirables

Les effets indésirables du fingolimod ont été étudiés lors de deux études pivots réunissant au total 2 564 patients.

L'étude FREEDOMS a suivi 1 272 patients pendant une durée de 24 mois. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance du fingolimod aux doses quotidiennes de 0,5 mg et de 1,25 mg versus placebo.
93 à 94% des patients ont présenté un effet indésirable plus ou moins sévère. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement pour le patient varient suivant la dose : de 7,5% pour les patients recevant 0,5 mg de fingolimod, à 14,2% pour ceux recevant 1,25 mg de fingolimod. Les effets indésirables graves ont été recensés chez 10,1% du groupe 0,5 mg et 11,9% du groupe 1,25 mg, notamment une bradycardie, une poussée de SEP et un carcinome baso-cellulaire. Trois décès ont été rapportés pendant l'étude, deux sous placebo causés par une embolie pulmonaire et un accident de la circulation, et un avec 1,25 mg de fingolimod provoqué par un suicide. (69)

En parallèle, l'étude TRANSFORMS a étudié 1 292 patients pendant 12 mois afin de comparer l'efficacité et la tolérance du fingolimod aux doses quotidiennes de 0,5 mg et de 1,25 mg par rapport à une administration hebdomadaire d'interféron β-1a.
Des évènements indésirables ont été rapportés pour 86 à 92% des patients dans les 3 groupes de l'étude. Les effets indésirables nécessitant l'arrêt du traitement ont été plus fréquents chez les patients traités par 1,25 mg de fingolimod ; ils concernaient le plus souvent une bradycardie et un bloc auriculo-ventriculaire. Deux décès sont survenus au cours des 12 mois dans le groupe recevant 1,25 mg de fingolimod. (70)

3.1 Infections

Un effet pharmacodynamique majeur du fingolimod est la réduction dose-dépendante du taux de lymphocytes périphériques pouvant atteindre jusqu'à 20 à 30% de sa valeur initiale. Cet effet sur le système immunitaire augmente de manière directe le risque d'infections. (65)

Dans l'étude FREEDOMS, l'incidence globale des infections était de 69 à 72% dans les 3 groupes et des infections graves sont survenues chez 1,6 à 2,6% des patients. L'infection urinaire est la seule infection bactérienne grave ayant été retrouvée chez plus d'un patient. D'autre part, des infections herpétiques (zona, herpès génital, herpès labial) sont apparues chez 16 patients au cours de l'étude (8 pour le groupe 0,5 mg, 4 pour le groupe 1,25 mg et 4 pour le groupe placebo). Il est à noter également que les infections des voies respiratoires

ont été plus fréquentes pour les patients recevant le médicament (9,6 à 11,4% contre 6% pour le placebo). (69)

Dans l'étude TRANSFORMS, l'incidence globale des infections était similaire parmi les groupes variant de 51 à 53%, les infections graves étaient retrouvées quant à elles chez 0,2 à 1,7% des patients. Les infections étaient en général bénignes hormis une appendicite et des infections à herpès virus chez 44 patients. (70)

Par conséquent, une NFS doit être réalisée avant l'instauration du traitement et répétée à 3 mois puis tous les ans. Un taux de lymphocytes < $0,2x10^9$/L doit entraîner une interruption du traitement jusqu'à normalisation. Les patients sous fingolimod doivent être informés de la nécessité de signaler à leur médecin tout symptôme d'infection pendant le traitement et jusqu'à 2 mois après son arrêt.

3.2 Troubles cardiovasculaires

Plusieurs manifestations cardiovasculaires ont été recensées conjointement dans les deux études pivots avec des fréquences plus ou moins importantes. (65)
Des réactions transitoires de la fréquence cardiaque représentent l'effet indésirable le plus courant et apparaît généralement dans l'heure suivant la première administration de fingolimod. Le nadir est atteint dans les 4 à 5 heures avec une valeur minimale pouvant atteindre 8 à 12 battements par minute en fonction de la dose administrée. Pour l'étude FREEDOMS, une bradycardie a été rapportée chez 9 patients recevant 0,5 mg de fingolimod, 14 recevant 1,25 mg et seulement 3 recevant le placebo. Pour l'étude TRANSFORMS, nous retrouvons 4 cas de bradycardie pour le groupe 1,25 mg et 3 pour le groupe 0,5 mg. La majorité de ces évènements sont apparus lors de la période d'observation et se sont amendés dans les 24 heures après la prise.
Parmi les patients concernés par une bradycardie, 6 d'entre eux pour l'étude FREEDOMS et 7 pour l'étude TRANSFORMS ont ressenti des symptômes cliniques tels que des vertiges, des douleurs poitrinaires, des palpitations et une dyspnée. Ils appartenaient tous au groupe fingolimod (0,5 et 1,25 mg). L'ensemble des symptômes se sont dissipés en 24 heures.
Du fait de ces évènements potentiellement dangereux, le fingolimod fait l'objet d'un protocole de surveillance cardiovasculaire spécifique lors de son instauration en milieu hospitalier. A sa commercialisation, l'administration en milieu hospitalier était suivie d'une surveillance de 24 heures. A partir de 2012, le dispositif a été allégé à une durée de 6 heures uniquement.

Dans des cas plus rares, l'instauration de fingolimod peut être associée à des retards de conduction auriculo-ventriculaire pouvant aller parfois jusqu'au bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de premier ou second degré. Un ECG à J1 a révélé un BAV de premier degré pour 63 patients de l'étude FREEDOMS (20 pour le groupe 0,5 mg, 37 pour le groupe 1,25 mg et 6 pour le groupe placebo) et un BAV de second degré pour 5 patients de l'étude FREEDOMS (un pour le groupe 0,5 mg et 4 pour le groupe 1,25 mg) et pour 4 patients de l'étude TRANSFORMS (3 pour le groupe 1,25 mg et 1 pour le groupe 0,5 mg). Cependant, aucun effet clinique sur la fréquence cardiaque n'a été observé lors d'une utilisation continue du médicament. (69) (70)

En outre, il a été constaté dans certains cas une augmentation par rapport aux valeurs initiales des pressions systolique et diastolique moyennes à partir du 2ème mois de traitement et pouvant perdurer jusqu'au 6ème mois. Au bout de 24 mois, elles avaient augmenté en moyenne de 1,9 et 0,7 mmHg avec 0,5 mg de fingolimod et de 3,6 et 2,1 mmHg avec 1,25 mg de fingolimod alors qu'elles avaient diminué de 0,4 et 0,5 mmHg pour le groupe placebo de l'étude FREEDOMS. Une hypertension a ainsi été rapportée comme évènement indésirable chez 6,5% des patients sous fingolimod contre 3,3% pour le groupe placebo. Les patients de l'étude TRANSFORMS voyaient quant à eux leur pression artérielle augmenter en moyenne de 2 mmHg pour le groupe 0,5 mg et de 3 mmHg pour le groupe 1,25 mg. (69) (70)

3.3 Œdème maculaire

Des cas d'œdème maculaire symptomatique ou non sont apparus généralement dans les 3 à 4 premiers mois de traitement. Ils sont au nombre de 7 au sein de l'étude FREEDOMS, tous faisaient partis du groupe 1,25 mg de fingolimod et 3 ont été classés dans les évènements indésirables graves. 6 œdèmes sur 7 se sont résolus avant le 7ème mois suivant l'arrêt du traitement et l'acuité visuelle moyenne est restée stable chez tous les patients au cours de l'étude. (69)
Dans l'étude versus interféron β-1a, un œdème maculaire a été confirmé chez 6 patients (4 pour le groupe 1,25 mg et 2 pour le groupe 0,5 mg) et 3 d'entre eux étaient symptomatiques. L'œdème a été résolu dans les 3 mois après l'arrêt du traitement dans 4 cas et dans les 8 mois pour 1 cas. L'acuité visuelle est restée stable pour tous les patients au cours des 12 mois d'étude. (70)

Il est par conséquent recommandé de réaliser un bilan ophtalmologique 3 à 4 mois après l'instauration du traitement et de relever les éventuels troubles visuels pendant tout le

traitement. Il est préférable d'interrompre le traitement en cas d'apparition d'œdème maculaire et ce jusqu'à sa résolution complète. (65)

3.4 Néoplasies cutanées malignes

Des tumeurs malignes ont été rapportées chez 8 patients sous fingolimod et 10 patients sous placebo pour l'étude FREEDOMS et 11 d'entre elles constituaient des cancers de la peau tous excisés avec succès (carcinome baso-cellulaire, mélanome malin, maladie de Bowen). Dans l'étude TRANSFORMS, les 10 cancers cutanés relevés ont également été traités par chirurgie, 8 concernaient le groupe fingolimod (carcinomes baso-cellulaires et mélanomes) et 2 le groupe traité par interféron (carcinome baso-cellulaire et carcinome à cellules squameuses). (69) (70)

3.5 Troubles biologiques

De par son mécanisme d'action, le fingolimod provoque après 1 mois de traitement, une diminution du nombre de lymphocytes circulants atteignant en moyenne 73% pour le groupe 0,5 mg et 76 à 77% pour le groupe 1,25 mg. Ces diminutions ne sont pas considérées comme un effet indésirable dès lors que le taux de lymphocytes reste supérieur à $0{,}2.10^9$/L. En deçà de ce chiffre, le traitement devra être interrompu jusqu'à normalisation. (69) (70)
D'autre part, il a été rapporté des élévations des enzymes hépatiques concernant principalement l'alanine aminotransférase (ALAT) et atteignant au minimum 3 fois la limite supérieure normale. Ces augmentations sont plus souvent retrouvées dans le groupe traité par fingolimod (8 à 8,5% du groupe 0,5 mg et 7 à 12,5% du groupe 1,25 mg contre 2% du groupe interféron et 1,7% du groupe placebo). Un taux d'ALAT supérieur à 10 fois la limite supérieure normale est apparu chez un patient traité par 0,5 mg de fingolimod dans l'étude FREEDOMS. (69) (70) Des valeurs récentes des transaminases hépatiques doivent être disponibles avant l'instauration du traitement et après 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement. Devant une valeur confirmée au-dessus de 5 fois la limite supérieure normale, le traitement doit être interrompu jusqu'à normalisation. (65)

3.6 Atteinte du système nerveux

De rares cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ont été signalés lors des essais cliniques et après la commercialisation du fingolimod avec l'apparition de céphalées intenses, de nausées et vomissements, de troubles visuels et d'une altération de l'état mental. Le diagnostic rapide est important et permettra une réversion des symptômes qui peuvent évoluer en cas de progression vers un accident vasculaire cérébral ou une hémorragie. (65)

D'autre part, l'ANSM a averti les professionnels de santé, dans une lettre d'information publiée en avril 2015, de l'existence d'un premier cas de LEMP rapporté chez un patient allemand traité par fingolimod et n'ayant jamais été préalablement traité par le natalizumab ou un autre immunosuppresseur. Le 17 août 2015, le laboratoire Novartis a signalé un nouveau cas probable qui fait monter à trois le total de LEMP lors d'un traitement par fingolimod. Depuis la Food and Drug Administration (FDA) a déclaré qu'elle allait modifier les caractéristiques du produit afin d'y inclure le risque de LEMP dans les effets indésirables graves.

4. Interactions médicamenteuses

4.1 Interactions pharmacodynamiques

L'administration concomitante de traitements antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs n'est pas recommandée en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire.

Les médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque sont à éviter lors de traitements par fingolimod du fait d'une potentialisation des effets indésirables bradycardisants du traitement. Il s'agit notamment des antiarythmiques, des bêtabloquants et des inhibiteurs calciques. Des études sur l'administration de fingolimod en association avec l'aténolol ont démontré une réduction additionnelle de 15%. Une grande prudence est ainsi recommandée en cas d'obligation de tels traitements en association avec le fingolimod. L'avis d'un cardiologue devra être systématique.

Durant tout le traitement par fingolimod et jusqu'à deux mois après son arrêt, une vaccination est susceptible d'entraîner une efficacité inférieure à celle recommandée pour une protection optimale et sera déconseillée. De plus, l'administration de vaccins vivants atténués peut conduire à un risque d'infections. (68)

4.2 Interactions pharmacocinétiques

Le fingolimod est principalement phosphorylé par l'isoenzyme 4F2 du cytochrome P450. D'autres études montrent également que d'autres isoenzymes, comme le CYP3A4, peuvent intervenir dans son métabolisme en cas de forte induction. Une grande prudence s'impose donc en cas d'administration concomitante de molécules pouvant inhiber le CYP3A4 comme les inhibiteurs de protéases, les antifongiques azolés et certains macrolides. (65) (68)

5. Grossesse et allaitement

Toutes les femmes en âge de procréer doivent être informées avant l'instauration du traitement de la possibilité de risques graves pour le fœtus et de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à deux mois après son arrêt. En effet, les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction notamment une perte du fœtus, des malformations organiques, une persistance du canal artériel et une communication interventriculaire. En cas de grossesse sous fingolimod, le traitement devra être arrêté immédiatement.
En ce qui concerne l'allaitement, le fingolimod est excrété dans le lait des animaux traités pendant la lactation à des concentrations 2 à 3 fois supérieures aux concentrations plasmatiques. Etant donné la toxicité du traitement sur les nourrissons, les femmes traitées par fingolimod ne devront pas allaiter. (68)

VI. Instauration du traitement et surveillance

1. Instauration et première dose

Le traitement par fingolimod doit être instauré et supervisé par un neurologue expérimenté dans la prise en charge de la SEP. La prescription initiale est hospitalière et se renouvelle tous les semestres.
Les contre-indications du fingolimod doivent toutes être écartées de manière précise et certaine avant la première dose. Un bilan complet et détaillé doit être effectué juste avant l'instauration.

1.1 Bilan initial (68)

1.1.a Critères cardiovasculaires

L'instauration du traitement entraîne une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et parfois un retard de la conduction auriculo-ventriculaire. Chaque patient doit être soumis à un ECG et une mesure de la pression artérielle préalablement à la première dose et rester en observation pendant au moins 6 heures.
Pour les personnes à risque cardiovasculaire tels que les patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire de second degré ou plus, une maladie du sinus, une cardiopathie ischémique, une insuffisance cardiaque congestive ayant un allongement significatif de l'intervalle QT ou recevant des traitements bradycardisants, le rapport bénéfice/risque de l'association au fingolimod devra être étudié de manière précise. L'avis d'un cardiologue sera toujours demandé avant l'instauration du traitement.

1.1.b Bilan hépatique

Afin d'obtenir des valeurs récentes de la bilirubine et des transaminases, un bilan biologique hépatique est recommandé avant toute administration du fingolimod. En cas d'absence de signe clinique de troubles hépatiques, un suivi biologique devra tout de même être réalisé à 1, 3, 6, 9 et 12 mois puis tous les ans.
Une atteinte hépatique sévère ou une hépatite virale active doivent obligatoirement faire différer le début du traitement voire l'annuler en fonction des cas.

1.1.c Critères immunologiques

Le fingolimod diminue fortement le taux de lymphocytes circulants. Par conséquent, il est obligatoire avant de commencer un traitement par fingolimod de contrôler ce taux afin de vérifier qu'il est bien supérieur à $0{,}2 \times 10^9$/L. En cas d'infériorité, le traitement devra être décalé jusqu'à normalisation du nombre.
Il faudra écarter tout signe d'infection active et s'assurer qu'une NFS récente est disponible.
De plus, une sérologie pour le virus varicelle-zona devra être réalisée systématiquement chez les patients n'ayant pas d'antécédents connus de varicelle ou n'ayant pas été vaccinés pour ce virus. En cas de sérologie négative, une vaccination sera envisagée et le traitement différé d'un mois.

1.1.d Bilan ophtalmologique

Pour tout patient diabétique ou ayant des antécédents d'uvéite et courant un risque d'œdème maculaire, il est recommandé de réaliser un bilan ophtalmologique avant l'instauration. Un suivi spécifique sera ensuite réalisé par un ophtalmologiste.

1.1.e Grossesse

Le traitement par fingolimod ne devra jamais être instauré chez une femme enceinte ou allaitante. De ce fait, le médecin devra s'assurer de l'absence de grossesse en réalisant un test chez toutes les femmes en âge de procréer et instaurer une contraception efficace pour la durée du traitement.

Aucune précaution n'est cependant destinée aux hommes en capacité de procréer. Le fingolimod n'a pas eu d'effet sur le nombre ou la motilité des spermatozoïdes, ni sur la fertilité des rats mâles et femelles.

1.2 Surveillance liée à la première dose

Lors de la commercialisation du fingolimod, la surveillance se faisait obligatoirement sur 24 heures.

Depuis janvier 2012, l'ANSM a diminué le temps de surveillance à 6 heures mais a renforcé le dispositif de surveillance cardiovasculaire en cas de réactions transitoires afin de minimiser le risque d'évènement indésirable cardiaque lié à l'effet bradycardisant du médicament. La première gélule de fingolimod sera donc prise par le patient directement à l'hôpital et sous surveillance pendant une période minimale de 6 heures pouvant s'allonger en cas de besoin.
Par conséquent, pour tous les patients débutant un traitement par fingolimod, il est recommandé de :

- Un ECG 12 dérivations et une mesure de la pression artérielle avant l'administration de la première dose et 6 heures après
- Une surveillance ECG continue pendant 6 heures
- Une mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque toutes les heures pendant 6 heures

Pour tout patient ayant présenté des troubles cardiaques cliniquement significatifs dans les 6 premières heures, la période d'observation doit être prolongée jusqu'à résolution complète. La décision doit être prise dès lors qu'il existe :

- Une persistance à la fin des 6 heures d'une fréquence cardiaque inférieure à 40 battements par minute, d'une diminution de la fréquence cardiaque de plus de 10 battements par minute par rapport à la valeur initiale ou d'un bloc auriculo-ventriculaire du second degré de type Mobitz I
- Une apparition à tout moment au cours des 6 heures d'une bradycardie symptomatique, d'un bloc auriculo-ventriculaire du second degré de type Mobitz II, d'un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré (71)

En avril 2012, une seconde mise à jour des recommandations de surveillance du fingolimod a été publiée par l'ANSM en reprenant les principaux critères de surveillance. Il est précisé que si la fréquence cardiaque du patient à la fin de la période d'observation de 6 heures est à sa valeur la plus basse, la période de surveillance doit être prolongée d'au moins 2 heures et ce jusqu'à l'augmentation de la fréquence cardiaque. De plus, la période d'observation doit également être prolongée en cas de persistance à la fin des 6 heures d'un intervalle QTc supérieur ou égal à 500 ms.
Il est recommandé d'alerter le patient sur la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de symptômes pouvant évoquer un problème cardiaque. (72)

En cas d'interruption de traitement, les effets sur la fréquence cardiaque et sur la conduction auriculo-ventriculaire peuvent survenir à nouveau lors de la réintroduction du médicament

dans l'organisme. C'est pourquoi le laboratoire Novartis a publié en décembre 2012 une mise à jour des recommandations sur les circonstances nécessitant des mesures de surveillance identiques à celles pratiquées lors de la première administration en cas d'arrêt :

- Pendant au moins 1 jour au cours des 2 premières semaines de traitement
- Plus de 7 jours au cours des 3ème et 4ème semaines de traitement
- Plus de 2 semaines après un mois de traitement

De plus, les patients ayant dû être traités pharmacologiquement pour corriger les symptômes de bradyarythmie lors de l'instauration devront être surveillés en milieu hospitalier jusqu'au lendemain. La surveillance cardiovasculaire devra pour ces patients être identique pour l'administration de la deuxième dose. (73)

L'ensemble des résultats de la surveillance de la première dose est recueilli sur une fiche de liaison fournie par le laboratoire Novartis et remplie conjointement par le neurologue et le cardiologue.

2. Suivi

Afin de vérifier l'absence d'évènements indésirables graves ou l'apparition de contre-indications pendant toute la période de traitement, une surveillance étroite du patient est programmée dès le début.

Le patient est averti de la nécessité de contrôler régulièrement les paramètres biologiques, hépatiques et ophtalmologiques selon un calendrier précis détaillé ci-dessous.

Tableau IX : Surveillance du traitement par fingolimod

	Bilan initial	1ère dose	A 1 mois	A 3 mois	A 6 mois	A 9 mois	A 12 mois
NFS Plaquettes	X		Si présence de signes d'infection				X
Sérologie VZV	X						
Transaminases	X		X	X	X	X	X
Examen ophtalmologique	X si diabétique			X			
Fréquence cardiaque		X	Surveillance régulière par le neurologue				
Tension artérielle		X	Surveillance régulière par le neurologue				
Test de grossesse		X					

VII. Etudes cliniques

Comme vu précédemment, la décision de mise sur le marché du fingolimod s'appuie sur les résultats de deux études cliniques de phase III. Les études FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis) et TRANSFORMS (TRial Assessing injectable interferon versuS FTY720 Oral in RrMS) ont débuté en 2006 pour des durées respectives de 24 et 12 mois.

1. Etude FREEDOMS (69)

1.1 Méthodologie

L'étude FREEDOMS (D2301) est une étude de phase III en double insu, contrôlée versus placebo avec répartition aléatoire sur une période de 24 mois. Les patients étaient au nombre de 1 272 et recevaient aléatoirement soit une dose de fingolimod à 0,5 mg (n=425), soit une dose de fingolimod à 1,25 mg (n=429), soit une dose de placebo (n=418) une fois par jour par voie orale.

Tous les patients inclus dans l'étude présentaient une forme récurrente-rémittente de SEP et n'avaient pas reçu d'interféron β ou d'acétate de glatiramère au cours des 3 derniers mois, ni de natalizumab au cours des 6 derniers mois. D'autre part, chaque patient devait présenter un score sur l'échelle EDSS entre 0 et 5,5 et avoir subi une ou plusieurs poussées au cours de l'année précédente ou au moins deux poussées au cours des deux années précédentes. L'âge du patient devait se situer entre 17 et 55 ans.
Ainsi, 1 272 patients ont été randomisés en 3 groupes entre janvier 2006 et août 2007 au sein de 138 centres de 22 pays. L'âge médian était de 37 ans, l'ancienneté de la maladie de 6,7 ans et le score EDSS de 2. Le panel était constitué à 30,1% d'hommes et à 69,9% de femmes. 81% des patients soit 1 033 sont arrivés au terme des 24 mois dont 945 qui étaient toujours sous traitement. Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement a été inférieur dans le groupe recevant 0,5 mg de fingolimod (18,8%) que dans celui recevant 1,25 mg (30,5%) ou dans le groupe placebo (27,5%).
Le critère d'évaluation principal était le taux annualisé de poussées défini par le nombre de poussées confirmées en 1 an. Le principal critère d'évaluation secondaire était le délai d'apparition d'une progression du handicap défini comme une augmentation d'un point du score EDSS.
Des évaluations cliniques ont été réalisées lors de la randomisation puis programmées à 2 semaines puis 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 et 24 mois pour vérifier la sécurité d'emploi. Le score EDSS a été évalué tous les 3 mois et une IRM standardisée a été réalisée à 6, 12 et 24 mois.

1.2 Données d'efficacité

1.2.a Efficacité sur les poussées

Le taux annualisé de poussées fut nettement inférieur pour les groupes traités par fingolimod (0,18 pour la dose de 0,5 mg et 0,16 pour la dose 1,25 mg) comparativement au groupe placebo qui totalise un taux d'une valeur de 0,40. Ainsi, nous pouvons observer une diminution relative de 54% pour la dose faible et de 60% pour la dose plus élevée et ceci indépendamment des traitements précédemment pris par les patients.
De plus, le délai d'apparition de la première poussée a été significativement plus long dans les groupes traités par fingolimod. Le pourcentage de patients sans poussée sur les 24 mois chute de 70,4% pour le groupe 0,5 mg à 45,6% pour le groupe placebo.

1.2.b Progression du handicap

Le temps de progression du handicap confirmé après 3 mois ou après 6 mois était plus long avec les deux doses de fingolimod en comparaison avec le placebo. Le pourcentage de

patients sans progression du handicap sur 24 mois passe de 83,4% avec 1,25 mg de fingolimod à 82,3% avec 0,5 mg de fingolimod et 75,9% avec le placebo. Les rapports de risque de progression du handicap étaient de 0,70 pour la dose faible et de 0,68 pour la dose élevée.

Pendant la durée de l'étude, le score EDSS est resté stable ou s'est amélioré pour les groupes traités par le médicament mais a tendance à s'aggraver légèrement avec le placebo.

1.2.c Critères radiologiques

Les patients traités par fingolimod avaient significativement moins de lésions rehaussées au Gd après 6, 12 et 24 mois de traitement ainsi que moins de nouvelles lésions ou de lésions agrandies sur les images pondérées en T2 à 24 mois.

La variation du volume lésionnel sur les images pondérées en T2 a diminué par rapport à la valeur initiale à 24 mois pour les deux doses de fingolimod. Ce volume a tendance à augmenter sous placebo.

Pour ce qui est du volume cérébral, sa réduction fut moindre avec 0,5 et 1,25 mg de fingolimod par rapport au placebo à 6, 12 et 24 mois.

Tableau X : Résumé des principaux résultats de l'étude D2301 (65)

	Fingolimod 1,25 mg	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Critères cliniques			
Taux annualisé de poussées	0,16**	0,18**	0,40
Patients libres de poussées à 24 mois (%)	74,7**	70,4**	45,6
Patients avec une progression du handicap confirmé à 3 mois (%)	16,6	17,7	24,1
Rapport de risque (IC95%)	0,68*	0,70*	
Critères radiologiques			
Nombre de nouvelles lésions ou lésions élargies en T2 sur 24 mois, médiane (moyenne)	0,0 (2,5)**	0,0 (2,5)**	5 (9,8)
Absence de lésions réhaussées par Gd à 24 mois (%)	89,9	89,7	65,1
Variation du volume cérébral sur 24 mois (%)	-0,70	-0,67	-0,98
*p < 0,001 ; **p < 0,05			

1.3 Conclusions de l'étude FREEDOMS

Au cours de cette étude, le fingolimod a démontré une efficacité significativement supérieure au placebo pour les patients atteints d'une forme RR de SEP. En effet, les deux doses de fingolimod testées ont réduit le taux annualisé de poussées, la progression du handicap, l'activité lésionnelle inflammatoire ainsi que la destruction tissulaire.

D'autre part, il s'est avéré que les deux doses ont obtenu une efficacité comparable alors que les évènements indésirables semblent moins fréquents à la dose la plus faible.

2. Etude TRANSFORMS (70)

2.1 Méthodologie

L'étude TRANSFORMS (D2302) est une étude internationale multicentrique de phase III, en double aveugle d'une durée de 12 mois. Elle a pour but de comparer deux dosages de fingolimod 0,5 et 1,25 mg par voie orale à une injection intramusculaire hebdomadaire d'interféron β-1a dans le traitement des formes RR de SEP. Elle comprenait un total de 1 292 patients.
Les patients éligibles à l'étude devaient être âgés de 18 à 55 ans et présenter une SEP RR avec au moins une poussée documentée au cours de l'année précédente ou au moins deux poussées au cours des deux années précédentes. Leur score EDSS devait être compris entre 0 et 5,5.
Finalement, 1 292 patients ont été randomisés dans 172 centres de 18 pays entre mai 2006 et septembre 2007. 12 de ces patients ont été exclus avant le début de l'étude car ils ne répondaient plus aux critères d'inclusion. 429 personnes ont reçu 0,5 mg de fingolimod et 420 ont reçu 1,25 mg tous par voie orale une fois par jour. Enfin 431 personnes ont été traitées par interféron β-1a à la dose de 30µg une fois par semaine en injection intramusculaire. Les valeurs médianes des caractéristiques initiales étaient de 36 ans pour l'âge, 5,9 ans pour l'ancienneté de la maladie et 2,0 pour le score EDSS. Le panel était constitué à 32,7% d'hommes et à 67,3% de femmes. 57% d'entre eux avaient déjà reçu un traitement de fond pour la SEP. Un total de 1 153 patients a terminé l'étude.

Le critère principal d'évaluation était le taux annualisé de poussées. Les deux principaux critères d'évaluation secondaire étaient le nombre de nouvelles lésions ou de lésions élargies hyperintenses à l'IRM pondérée en T2 à 12 mois et le délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée.
Des évaluations cliniques ont été réalisées au début de l'étude puis à 1, 2, 3, 6, 9 et 12 mois. Le score EDSS a été déterminé tous les 3 mois et des IRM standardisées ont été réalisées lors de la sélection puis à 12 mois.

2.2 Données d'efficacité

2.2.a Efficacité sur les poussées

Il a été observé une réduction significativement plus importante des taux annualisés de poussées dans les deux groupes fingolimod (0,20 pour 1,25 mg et 0,16 pour 0,5 mg) comparé au groupe interféron (0,33). Les autres paramètres relatifs aux poussées ont également été en faveur du fingolimod avec de meilleurs résultats pour la proportion de

patients libres de poussées, la proportion de patients avec des poussées multiples et le délai de survenue de la première poussée.

2.2.b Progression du handicap

Une progression du handicap a rarement été observée quel que soit le groupe considéré et il n'existe pas de différence significative entre les traitements pour le délai d'apparition d'une progression du handicap ou le pourcentage de patients concernés par une progression avérée.

2.2.c Critères radiologiques

A 12 mois, les patients des deux groupes fingolimod présentaient significativement moins de nouvelles lésions ou de lésions élargies hyperintenses sur les images pondérées en T2 (1,5 pour 1,25 mg et 1,7 pour 0,5 mg contre 2,6 pour les patients traités par interféron) et significativement moins de lésions rehaussées par le Gd sur les images pondérées en T1 (0,14 pour 1,25 mg et 0,23 pour 0,5 mg contre 0,51 pour le groupe interféron).
Le pourcentage de réduction moyen du volume cérébral entre le début et la fin de l'étude était significativement plus faible dans les groupes fingolimod.
Cependant, les modifications du volume lésionnel sur les images non rehaussées ne semblent pas différer entre les groupes d'étude.

Tableau XI : Résumé des principaux résultats de l'étude D2302 (65)

	Fingolimod 1,25 mg	Fingolimod 0,5 mg	Interféron 30µg
Critères cliniques			
Taux annualisé de poussées	0,20**	0,16**	0,33
Patients libres de poussées à 12 mois (%)	79,8**	82,6**	69,3
Patients sans progression du handicap confirmée (%)	93,3*	94,1	92,1
Variation du score EDSS (moyenne)	-0,11	-0,08	0,01
Critères radiologiques			
Nombre de nouvelles lésions ou lésions élargies en T2, médiane (moyenne)	1,0 (1,5)**	0,0 (1,7)**	1,0 (2,6)
Absence de lésions rehaussées par Gd en T1 (%)	91,2	90,1	80,8
Variation du volume cérébral (%)	-0,30	-0,31	-0,45
*p < 0,001 ; **p < 0,05			

2.3 Conclusions de l'étude TRANSFORMS

Cette étude montre la supériorité d'efficacité du fingolimod par voie orale sur l'interféron β-1a intramusculaire. Le taux annualisé de poussées passe de 0,33 pour l'interféron à 0,16 et 0,20 pour les groupes fingolimod soit une réduction relative de 38% pour la dose 0,5 mg et de 50% pour la dose 1,25 mg. A cela s'ajoute également une meilleure efficacité quant à la réduction de l'activité lésionnelle.
En outre, il ne faut pas oublier de prendre en compte l'amélioration du confort du patient et de son observance possible grâce à la forme orale du fingolimod.

3. Etude de tolérance

3.1 Résultats des études

La tolérance du fingolimod a été étudiée lors des deux études FREEDOMS et FREEDOMS II comprenant un total de 1 582 patients traités par une dose de 0,5 mg ou 1,25 mg de

fingolimod pendant 2 ans. L'étude FREEDOMS II a été proposée aux patients de l'étude I ayant accepté de continuer les tests pendant une période supplémentaire. Ils étaient un total de 728 patients traités pendant une durée de 2 ans. Dans les données regroupant ces deux études, les effets indésirables les plus graves observés ont été des infections, un œdème maculaire et une bradycardie ou un bloc auriculo-ventriculaire transitoires. D'autre part, les effets indésirables les plus fréquents ont été une grippe, une sinusite, des céphalées, une diarrhée, des dorsalgies, une élévation des enzymes hépatiques et une toux. L'arrêt du traitement a été le plus souvent décidé suite à une élévation trop importante des ALAT.
Une troisième étude de phase III, l'étude TRANSFORMS d'une durée de 1 an comprenait 849 patients traités par fingolimod, les résultats du profil de tolérance et les effets indésirables rapportés ont été généralement similaires à l'exception du risque d'infections respiratoires hautes.

Tableau XII : Pourcentage de patients ayant contracté certains effets indésirables au cours des études (69) (70)

Evènements Indésirables	FREEDOMS			TRANSFORMS		
	Fingolimod 1,25 mg	Fingolimod 0,5 mg	Placebo	Fingolimod 1,25 mg	Fingolimod 0,5 mg	IFN β-1a
Infection des voies aériennes supérieures	48	49,9	50,5	8,6	7,2	6,3
Grippe	9,3	12,9	9,8	6,7	6,8	7,4
Infection urinaire	4,9	8,0	11,2	5,7	6,1	5,1
Céphalées	26,6	25,2	23,0	22,9	23,1	20,4
Diarrhées	9,3	11,8	7,4	8,3	7,5	4,9
Œdème maculaire	1,6	0	0	1,0	0,5	0
Bradycardie	0,7	0,9	0,2	2,4	0,5	0
Hypertension	6,3	6,1	3,8	5,0	3,7	1,9
Carcinome	0,2	0,9	0,7	0,5	0,7	0,2
Décès	0,2	0	0,5	0,5	0	0

3.2 Surveillance des effets indésirables

Certains effets indésirables devront être plus rigoureusement suivis dans le but de continuer à repérer les risques après commercialisation et d'optimiser la sécurité d'emploi du fingolimod.

3.2.a Infections

L'incidence globale des infections a été similaire dans l'ensemble des groupes de traitement. Cependant certaines infections semblent plus sensibles avec le fingolimod telles que les infections respiratoires basses, les bronchites, les infections herpétiques et les pneumonies.
De rares cas d'infections disséminées par herpès virus conduisant au décès sont survenus pendant l'étude dont un dans le groupe fingolimod 0,5 mg sans qu'il ne soit établi de relation de cause à effet pour le moment.

3.2.b Œdème maculaire

Le pourcentage de patients ayant développé un œdème maculaire est plus élevé pour les patients sous fingolimod et notamment pour les patients diabétiques ou ayant des antécédents d'uvéite. La majorité des cas est survenue dans les 3 à 4 premiers mois de traitement et ils se sont résorbés spontanément après l'arrêt du traitement. Il est nécessaire de mener une étude plus approfondie pour en découvrir le mécanisme et renforcer la surveillance ophtalmologique des personnes à risque.

3.2.c Fonction hépatique

8,0% des patients sous fingolimod ont présenté une élévation des taux d'ALAT supérieure à 3 fois la limite supérieure normale et 1,8% supérieure à 5 fois la limite supérieure normale.
Les taux d'enzymes doivent être contrôlés devant tout symptôme évoquant un dysfonctionnement hépatique comme des nausées inexpliquées, des vomissements, des douleurs abdominales, une anorexie, un ictère ou une coloration foncée des urines.

3.2.d Néoplasies

Une surveillance dermatologique a été ajoutée après l'apparition du premier cancer de la peau lors des études de phase III. Cependant la très faible incidence n'a pas encore permis d'établir de lien avec le fingolimod. Seules des données de tolérance à plus long terme pourront permettre d'évaluer le risque cancérogène du médicament.

Malgré le grand nombre de patients inclus dans les différentes études cliniques, des effets indésirables rares ou d'apparition tardive peuvent encore restés inconnus. Le système de pharmacovigilance et l'ajout du fingolimod à la liste des médicaments sous surveillance

renforcée permettent de suivre le médicament après sa commercialisation. Le Plan de Gestion des Risques européen prévoit des études observationnelles prospectives sur 5 ans afin de suivre la tolérance du médicament à long terme.

VIII. Commission de la transparence (74)

1. Service médical rendu

Le fingolimod est un traitement à visée préventive des poussées et de la progression du handicap au cours des formes très actives de SEP RR. Le rapport efficacité/effets indésirables de ce groupe à moyen terme (2 ans) est modéré. Le rapport efficacité/effets indésirables à plus long terme reste à déterminer.
Dans les formes agressives de SEP RR, le natalizumab et la mitoxantrone sont également indiqués.
Réduire les limitations fonctionnelles induites par la SEP et améliorer la qualité de vie des patients atteints de la maladie constituent un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 65 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique). En outre, de par la mise à disposition d'une forme orale et l'absence d'hospitalisation mensuelle, un impact positif sur l'organisation des soins peut être attendu.
Cependant, en l'absence de données comparatives au natalizumab et au vu des résultats de l'étude de phase III versus interféron, l'impact du fingolimod en termes de réduction de la morbidité est faible. Le fingolimod ne paraît donc pas en mesure d'apporter une réponse supplémentaire par rapport aux autres spécialités.
Le service médical rendu par ces spécialités est important.

2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu des réserves émises sur sa tolérance à long terme, le fingolimod est indiqué seulement dans les formes très actives de SEP RR. En tant qu'alternative médicamenteuse, il apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge de ces patients.

3. Place dans la stratégie thérapeutique

Deux autres immunosuppresseurs sont aujourd'hui indiqués dans les formes très actives de SEP sans que l'on puisse encore mesurer leurs retentissements réels sur l'histoire naturelle de la maladie.

La mitoxantrone est réservée aux formes agressives ou secondairement progressives. Le risque hématologique à court et long terme nécessite une surveillance régulière du patient.
Le natalizumab est indiqué dans les formes très actives pour les patients non-répondeurs à un traitement par interféron β ou présentant une forme sévère d'évolution rapide. Des réactions d'hypersensibilité pouvant être graves sont associées à sa perfusion. De plus, la survenue possible de LEMP nécessite une surveillance radiologique annuelle.
Les données actuelles ne permettent pas de préciser la place du fingolimod dans la stratégie thérapeutique des formes très actives de SEP RR, notamment par rapport au natalizumab. Le choix du traitement sera réalisé au cas par cas.

4. Recommandations

La Commission a émis un avis favorable quant à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.
La Commission regrette cependant l'insuffisance des données d'efficacité du fingolimod dans la population définie par l'indication. Compte tenu des réserves actuelles suscitées par les données de tolérance, une réévaluation du dossier est prévue. L'existence d'un Plan de Gestion des Risques devrait permettre de répondre à certaines interrogations telles que les caractéristiques des patients traités, l'utilisation dans la stratégie thérapeutique, l'impact du traitement sur l'évolution du handicap. En cas de réponses incomplètes, une étude spécifique devra être réalisée.

IX. Données administratives

1. Prescription (75)

Le fingolimod est un médicament d'exception dont la prescription est réservée aux spécialistes en neurologie. Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses. La prescription initiale doit être hospitalière et son renouvellement est restreint à 6 mois. Le traitement nécessite une première administration en milieu hospitalier puis une surveillance particulière dont les modalités sont prévues dans l'AMM.

2. Coût et remboursement (65)

Le fingolimod est conditionné par boite de 28 gélules disponible à l'hôpital et en ville. Il est commercialisé par le laboratoire Novartis. Son coût pour 1 mois de traitement s'élève à

1 923,17€. Le médicament est remboursable à 65% si la prescription est rédigée sur une ordonnance de médicament d'exception et conforme aux indications.
Il existe également des conditionnements contenant 7 gélules et disponibles seulement à l'hôpital. Ces conditionnements sont délivrés au patient lors de sa sortie d'hôpital après l'instauration du traitement et lui permettent d'avoir un délai correct pour commander la suite de son traitement auprès de son pharmacien de ville.

X. Renforcement de la surveillance

Le fingolimod a obtenu son autorisation de mise sur le marché européen sous le nom de Gilenya® le 17 mars 2011 et est commercialisé en France depuis décembre 2011.
Le même mois, le laboratoire Novartis responsable de sa commercialisation a informé l'agence européenne des médicaments de la mort subite et inexpliquée d'une patiente traitée par fingolimod aux Etats-Unis et ceci moins de 24 heures après la première administration.
Le 18 janvier 2012, le CHMP a débuté une procédure de révision du Gilenya® afin d'assurer une utilisation plus sécurisée. A la suite de ce rapport, 6 autres décès encore inexpliqués ont été rapportés dont 3 morts subites. Finalement, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) n'a pas pu établir de lien entre le médicament et ces évènements.
Par mesure de précaution, la surveillance cardiovasculaire lors de l'instauration ou de la réintroduction du fingolimod a été renforcée à 3 reprises en janvier, avril et décembre 2012.
Le comité a également conclu que le traitement n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires personnels ou recevant d'autres médicaments responsables d'une diminution de la fréquence cardiaque.
Actuellement, le fingolimod est toujours inscrit par l'ANSM sur la liste des médicaments à surveillance renforcée avec pour motif l'étude de sécurité post-autorisation.

D'autre part, le 16 avril 2012 Novartis a déclaré un premier cas de LEMP chez un patient traité par fingolimod. A ce moment là, le laboratoire se défend en précisant que ce même patient avait été traité par natalizumab pendant 3 ans et demi et portait des anticorps contre le virus JC lors d'un précédent test de dépistage.
Depuis, un premier cas de LEMP chez un patient traité par fingolimod et n'ayant jamais reçu de natalizumab ou d'autres immunosuppresseurs a été déclaré en Allemagne en février 2015.
Le laboratoire recommande aux prescripteurs d'être vigilants par rapport au risque de LEMP chez les patients traités par fingolimod. (76)

Malgré tout et après réévaluation, l'ANSM déclare que le rapport bénéfices/risques reste positif et que ce traitement a un réel intérêt dans la prise en charge de la SEP.

PARTIE III : Education thérapeutique du patient traité par fingolimod Exemple d'initiation de traitement par le réseau LORSEP au sein du CHRU de NANCY

I. L'éducation thérapeutique du patient

L'augmentation de la prévalence des maladies chroniques et de l'espérance de vie depuis quelques années implique des modifications de l'organisation du système de santé qui doit s'adapter à de nouveaux besoins. Le patient doit apprendre à vivre tous les jours avec sa maladie et participer lui-même à sa prise en charge pour acquérir de véritables compétences. Dans ce contexte, la prise en charge individuelle classique du patient n'est plus adaptée aux nouveaux objectifs.

C'est en 1998 que l'organisation mondiale de la santé (OMS) a défini pour la première fois l'éducation thérapeutique du patient (ETP) dans un rapport intitulé « Therapeutic patient education » (77) mais c'est en 2009 avec la loi Hôpital, patients, santé et territoire que le concept est intégré en France en s'inscrit dans le code de la Santé Publique. L'éducation thérapeutique est alors inclue dans le parcours de soins. Les programmes devront répondre à un cahier des charges national défini par arrêté ministériel et être mis en place au niveau local par les ARS. (78)

1. Définition

1.1 L'éducation thérapeutique du patient

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique a pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

A ce titre, l'ETP fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle permet aux patients et à leur entourage de comprendre la maladie et ses traitements afin d'améliorer et maintenir une bonne qualité de vie. Elle nécessite ainsi une réelle collaboration entre les malades et les professionnels et se distingue à ce titre de l'information médicale et des conseils de dispensation couramment utilisés et qui constituent un échange davantage unilatéral. L'HAS parle de posture éducative.

Finalement, l'ETP vise l'apprentissage par le patient d'une certaine autonomie vis-à-vis de sa maladie ; il devient capable d'adapter ou de modifier son propre comportement.

Depuis plusieurs années maintenant, la politique de santé publique intègre de façon constante l'éducation thérapeutique dans un système de soins qui veut replacer le patient au cœur de sa prise en charge. Un rapport de septembre 2008 conduit par Monsieur Christian SAOUT et présenté à Madame Roselyne BACHELOT, ancienne Ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, définit l'ETP comme « un processus de renforcement des capacités du malade et/ou de son entourage à prendre en charge l'affection qui le touche, sur la base d'actions intégrées au projet de soins ».
De par sa définition même, l'ETP est un processus continu qui doit s'organiser dans le temps et respecter différentes étapes qui ne seront pas des actions ponctuelles réalisées à certains moments de la prise en charge de maladie chronique. (79)
L'OMS définit ainsi des niveaux d'éducation du patient qui sont tous indispensables et transversaux :

- L'éducation thérapeutique du patient : elle concerne essentiellement le traitement et fait partie de la pratique clinique. Elle vise ainsi à aider le patient à prendre en charge son traitement, le comprendre et l'adapter. On parle d'autogestion.
- L'éducation du patient à la maladie : ce niveau inclut la gestion du traitement mais pas seulement. Le patient doit apprendre à connaître sa maladie et la gérer au mieux au quotidien (prévention des complications, impacts de la maladie, adaptation de sa vie personnelle et professionnelle)
- L'éducation du patient pour la santé : elle s'inscrit dans une démarche globale de promotion de la santé et n'est plus seulement centrée sur la maladie. C'est la qualité de vie du patient et de ses proches qui est concernée. Ce dernier niveau inclut notamment la prévention. (80)

Figure 16 : les niveaux d'éducation du patient (80)

1.2 L'observance

Par l'éducation du patient, c'est notamment l'observance qui sera un but à atteindre en vue de la réussite du traitement. Elle est définie en règle générale par l'action d'obéir à une habitude ou à une règle. Dans le vocabulaire médical, l'observance thérapeutique est un comportement qui vise à faire correspondre de manière rigoureuse son comportement vis-à-vis du traitement avec les prescriptions et conseils prodigués par le personnel médical.

2. Objectifs

2.1 Objectifs thérapeutiques

Le domaine d'activité de l'ETP est double : il comprend d'une part l'amélioration de la santé du patient et d'autre part l'amélioration de sa qualité de vie et de celle de ses proches. Le but n'est plus ici d'apporter aux patients des informations mais des compétences qu'il pourra mettre en pratique. En améliorant la prise en charge du patient, on tend vers une diminution de la morbidité et des complications liées aux maladies chroniques.
Les différentes étapes de l'ETP permettront au patient et à son entourage l'acquisition de deux types de compétences que sont :

- les compétences d'autosoins
- les compétences d'adaptation

Les compétences d'autosoins seront capitales ; on parle de compétences de sécurité qui visent à sauvegarder la vie du patient. Elles dépendent de la pathologie et doivent tenir

compte des besoins spécifiques de chaque patient :

- soulager les symptômes
- prendre en compte les résultats d'une autosurveillance ou automesure
- adapter les doses de médicaments, initier un autotraitement
- réaliser des gestes techniques et des soins
- mettre en œuvre des modifications de son mode de vie
- prévenir des complications évitables
- faire face aux problèmes occasionnés par la maladie
- impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent

Les compétences d'adaptation appartiennent à un ensemble plus large de compétences psychosociales ; elles s'appuient sur les antécédents et le vécu de chaque patient :

- se connaître soi-même, avoir confiance en soi
- savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress
- développer un raisonnement créatif et une réflexion critique
- développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles
- prendre des décisions et résoudre un problème
- se fixer des buts à atteindre et faire des choix
- s'observer, s'évaluer et se renforcer (81)

Le but est de transformer le patient en acteur de sa propre santé et de sa qualité de vie, il devient autonome. Au-delà de la compréhension de la maladie et du traitement, le patient améliore sa qualité de vie et intègre la maladie dans son quotidien de manière optimale. (79)

2.2 Impact économique

La croissance des maladies chroniques soulève le problème du financement de leur prise en charge. Le premier objectif est naturellement d'agir en prévention pour limiter leurs incidences. Mais ce premier aspect semble pouvoir n'être résolu qu'à plus ou moins long terme.

En revanche, en participant à la diminution de la morbidité, des incidents liés aux traitements ou encore des complications provenant des maladies longues, l'ETP peut à court ou moyen terme permettre une réduction de certaines dépenses de santé.

L'éducation thérapeutique apparait alors comme un véritable outil de gestion des risques en santé en permettant une meilleure qualité pour le patient et une meilleure efficience en terme de financement. (79)(82)

3. Programme d'éducation thérapeutique

3.1 Définition (83)

Comme nous l'avons vu précédemment, l'ETP se différencie du conseil ou de l'information que les professionnels de santé peuvent délivrer au patient à un instant donné sur un sujet donné sans que cela ne soit forcément réitéré ou évalué dans le futur. L'ETP doit être intégré à la prise en charge thérapeutique globale du patient et représente davantage un processus multidisciplinaire qui s'inscrit dans le temps.
Un programme structuré d'ETP servira de cadre de référence à la mise en œuvre d'une éducation personnalisée pour chaque patient. Le programme définit le contexte : qui fait quoi, pour qui, où, quand et comment ? Il représente un ensemble coordonné d'activités d'éducation, animées par des professionnels de santé avec le concours d'autres professionnels et de patients.

Tout programme d'ETP devra être évalué et valider certains critères de qualité :

- Etre centré sur le patient
- Etre scientifiquement fondé et enrichi par les retours d'expérience des patients et de leurs proches pour ce qui est du contenu et des ressources éducatives
- Faire partie intégrante du traitement et de la prise en charge
- Concerner la vie quotidienne du patient, les facteurs sociaux, psychologiques et environnementaux
- Etre un processus permanent adapté à l'évolution de la maladie et au mode de vie du patient
- Etre multidisciplinaire et organisé
- Etre réalisé par des soignants formés à la démarche d'éducation thérapeutique et aux techniques pédagogiques
- Inclure une évaluation individuelle et générale du programme
- Etre construite sur des priorités d'apprentissage décidées par le patient et les intervenants

La validation de tout programme se fera par l'ARS si l'ensemble de l'ETP valide les critères du cahier des charges définit par cette dernière. Ensuite, chaque programme devra être réévalué tous les 4 ans afin d'obtenir un renouvellement.
L'HAS propose un guide méthodologique contenant une grille d'aide à l'autoévaluation afin de permettre aux équipes de préparer au mieux leur dossier de demande.

3.2 Différentes étapes (81) (83)

Pour être le plus organisé possible, un programme doit suivre une planification par étapes logiques et cohérentes pour l'action des professionnels de santé. Chacune des 4 étapes définies ci-après s'inscrit dans la continuité de la précédente.

3.2.a Elaboration d'un diagnostic éducatif

Elaborer un diagnostic éducatif permet d'identifier les besoins propres au patient et à son entourage. En effet, tous les patients n'auront pas les mêmes attentes, ni les mêmes capacités. Grâce à un moment d'écoute, les intervenants devront apprendre à connaître le patient et à le situer par rapport à la maladie et à son quotidien. Il est également important d'avoir une vision globale du patient (environnement, niveau social, difficultés, projets). Cette première étape est primordiale car elle permettra de déterminer les objectifs d'éducation thérapeutique pour la suite.

3.2.b Définition d'un contrat d'éducation personnalisé

Cette étape consiste à formuler en accord avec le patient les compétences à acquérir par rapport à son projet et à la stratégie thérapeutique choisie. Il faudra négocier les priorités et les résultats à obtenir. Le but sera ici de définir un programme personnalisé. Les choix retenus sont à communiquer sans équivoque au patient et aux professionnels impliqués dans la mise en œuvre du programme. Le patient et les éducateurs sont liés par un contrat qui leur permettra d'atteindre l'objectif pédagogique préétabli.

3.2.c Planification et mise en œuvre des séances d'ETP

Cette étape va déterminer l'ordre d'importance des objectifs à atteindre et les méthodes d'éducation choisies pour y parvenir ; on parle de planification pédagogique. Plus concrètement, il faudra choisir le contenu et les techniques d'apprentissage des séances d'ETP.

En outre, l'équipe pédagogique choisira avec le patient les modalités de mise en œuvre des séances en fonction de la personnalité, du niveau intellectuel et des préférences personnelles. L'éducation thérapeutique pourra se faire soit lors de séances collectives qui permettent de regrouper les patients atteints d'une même pathologie et ayant des objectifs communs, soit lors de séances individuelles qui permettent une éducation plus personnalisée et centrée sur le patient.

3.2.d Evaluation

La 4ème étape consiste à évaluer les compétences acquises par le patient au terme des séances planifiées et à analyser les causes en cas d'éventuel échec des objectifs

pédagogiques fixés. Le patient fait le point sur ce qu'il a appris et retenu et peut éventuellement programmer des séances supplémentaires si besoin.

Figure 17 : Résumé des étapes d'un programme d'ETP (81)

3.3 Modalités pratiques

3.3.a Les patients

Un programme d'ETP peut être proposé à toute personne ayant une maladie chronique, quel que soit son âge, le stade et l'évolution de sa maladie. Il peut également être proposé à toute personne de l'entourage qui souhaiterait aider le patient dans la prise en charge et la gestion de sa maladie. (81)

Le patient peut bénéficier de l'offre tout au long de la maladie et les objectifs peuvent varier selon l'étape concernée :

- Séance initiale généralement réalisée à l'annonce de diagnostic ou d'une évolution de la maladie
- Séances de suivi régulier pour consolider les compétences acquises
- Séances de suivi approfondi avec reprise et renforcement de l'éducation si besoin

3.3.b Les intervenants

Plusieurs catégories de personnes peuvent intervenir dans un programme d'éducation et ceci à différents niveaux :

- Tout professionnel de santé peut informer le patient de la possibilité de bénéficier d'une ETP personnalisée en fonction de l'offre territoriale
- Plusieurs personnes peuvent intervenir directement dans une des étapes du programme
    - Le professionnel de santé lui-même s'il est formé à l'ETP et que l'apprentissage ne nécessite pas le recours à d'autres professionnels de santé
    - Une équipe formée à l'ETP lorsque l'apprentissage nécessite plusieurs professionnels de santé
    - Une équipe multiprofessionnelle formée à l'ETP lorsque l'apprentissage le requiert
    - Les patients eux-même lors de séances collectives afin de compléter l'intervention des professionnels

Tous les professionnels devront être formés à la démarche d'ETP, aux techniques de communication et aux techniques pédagogiques ; on ne s'improvise pas éducateur en santé. Les professionnels devront donc avoir acquis des compétences au cours de leur formation ou à travers une expérience reconnue et validée. (83)

3.3.c Le lieu (82)(84)

Dans les établissements de santé : les deux tiers des programmes validés se déroulent au sein d'un service hospitalier. Naturellement, l'hôpital constitue un choix judicieux pour réunir

une équipe pluridisciplinaire, la coordination entre les acteurs étant grandement facilitée. Les séances peuvent se dérouler en ambulatoire ou bien en hospitalisation en fonction des patients et de la maladie.

En ville : certains programmes sont accessibles en dehors de l'hôpital et sont généralement à l'initiative d'un médecin libéral. Cependant, le rapport de l'HAS de février 2008 sur l'éducation thérapeutique dans la prise en charge des maladies chroniques (84) dévoile une grande hétérogénéité des pratiques et de l'accès en ville. Depuis 2007, la création des maisons de santé pluridisciplinaires permettent de regrouper plusieurs professionnels de santé au sein d'une même institution. Ces structures favorisent la coordination des soins et la proposition plus systématique d'actions d'ETP.

Au sein de réseaux de santé : les réseaux regroupent un grand nombre de professionnels de santé ou non ainsi que d'usagers afin de proposer aux patients une prise en charge continue et coordonnée. De nombreux plans personnalisés sont mis en place à l'entrée des patients afin de préciser les objectifs de prise en charge dans le réseau. Ces modèles permettent un développement significatif de l'ETP en ville en améliorant l'accessibilité à tous et le développement d'une ETP de proximité.

3.3.d Les financements (82)(85)

Dans le cas des programmes d'ETP se déroulant à l'hôpital, il existe deux moyens de financement selon le lieu de réalisation :

- Un financement via la tarification à l'activité (T2A) avec augmentation du groupe homogène de soins lorsque les patients concernés sont hospitalisés
- Un financement via les missions d'intérêt général (MIG) lorsque les patients concernés sont en ambulatoire

Pour le cas des réseaux de santé, le financement se fait généralement par les ARS via les fonds d'intervention régionale. Elles peuvent également financer les professionnels en exercice regroupé ou même des établissements de santé
En ambulatoire, il y a une nécessité d'une coordination avec les différents régimes de l'assurance maladie afin d'obtenir une partie des fonds de prévention.
A l'heure actuelle, de nouvelles perspectives voient le jour avec l'expérimentation de nouveaux modes de rémunération (ENMR) prévue dans la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) qui permettraient d'allouer une somme forfaitaire globale pour l'équipe de soins. Les modalités d'utilisation sont libres et le montant est notamment calculé en fonction du nombre de patients inscrits.

3.3.e Les autorisations

Les programmes sont autorisés par le directeur général de l'ARS qui doit se prononcer dans un délai de 2 mois après la présentation de la demande complète. L'autorisation est ensuite valable pour une durée de 4 ans renouvelable éventuellement sur demande du titulaire de l'autorisation.
L'autorisation de l'ARS sous entend la concordance avec le cahier des charges des programmes d'éducation thérapeutique établissant les exigences à obtenir au sujet de l'équipe, du programme, de la coordination, de la déontologie et de l'évaluation. (86)

II. Le réseau LORSEP

Bien que certains considèrent que la notion de réseau de santé est apparue dès le début du XXème siècle avec les dispensaires de lutte contre la tuberculose, ce type d'organisation se démocratise nettement dans les années 1980 avec l'apparition du SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) et de la nécessité d'une prise en charge médicale, paramédicale, sociale et psychologique pour ces patients.
Depuis, la loi française a toujours légiféré dans le sens des associations et organisations multidisciplinaires en leur donnant un statut juridique, des missions, un cadre d'actions et des méthodes de financement. Aujourd'hui, les réseaux de santé ont pour objet de favoriser l'accès aux soins, la coordination et l'interdisciplinarité des prises en charge sanitaires. Ils vont s'intéresser en général à des populations ou pathologies particulières et organiser des actions à différents niveaux d'éducation, de prévention ou encore de diagnostic. (87)

1. Présentation du réseau LORSEP

1.1 Fiche d'identité

Tout réseau de santé se doit d'établir une fiche d'identité du réseau qui établira les statuts. Le LORSEP (réseau LORrain pour la prise en charge de la SEP) est un réseau de santé ville-hôpital ayant pour vocation d'améliorer la prise en charge globale du patient. Il est né en 2002 d'une initiative commune des neurologues lorrains et haut-marnais. En 2013, plus de 3 300 patients étaient pris en charge par le réseau.

1.1.a Nom et forme

La dénomination officielle est LORSEP ou Groupe Lorrain de prise en charge des patients souffrant de SEP. C'est une association type « Loi de 1901 », à but non lucratif. Son siège est situé à VANDOEUVRE-LES-NANCY, 1 rue du Vivarais.

1.1.b Champ d'action

Le LORSEP est actif dans 5 départements que sont la Haute-Marne (52), la Meurthe-et-Moselle (54), la Meuse (55), la Moselle (57) et les Vosges (88). Il peut éventuellement concerner les autres départements proches pour certaines occasions. Il est destiné aux patients souffrant d'une SEP ou de toute autre affection neurologique handicapante nécessitant un fonctionnement en réseau.

1.1.c Composition

L'association est dirigée par un Conseil d'Administration élu lors d'une assemblée générale tous les 3 ans. Parmi les 12 membres du Conseil d'Administration, au moins 4 doivent exercer majoritairement en secteur libéral et au moins 4 en secteur salarié. Les membres titulaires sont neurologues. Les membres associés peuvent être médecins ou professionnels impliqués dans la prise en charge de la SEP ou d'autres maladies neurologiques handicapantes.
Le Conseil d'Administration choisit parmi ses membres un bureau composé d'un Président, d'un Vice-Président, d'un Trésorier, d'un Trésorier adjoint, d'un secrétaire et d'un secrétaire adjoint.

Sur le terrain, une équipe mobile est constamment présente pour être au service des patients et établir un accompagnement. Elle est constituée d'un neurologue coordinateur, d'une secrétaire, d'une assistante sociale, d'une infirmière d'éducation, de deux attachés de recherche clinique (ARC), d'un psychologue et d'un neuropsychologue.

1.1.d Intervenants

Les neurologues : ils sont les premiers concernés par le réseau, ils ont tous l'obligation de renseigner la base de données. Ils ont par ailleurs pour mission de participer à l'élaboration, l'adaptation, la mise à jour et la diffusion d'attitudes consensuelles au niveau du réseau. Sur le terrain, ils organisent la prise en charge globale du patient en lien avec le médecin généraliste ou les autres spécialistes.

Les médecins généralistes : ils peuvent adhérer aux réseaux s'ils le souhaitent et participer aux formations. Qu'il soit membre ou non, chaque généraliste sera informé de l'entrée d'un de ces patients dans le réseau et sera impliqué dans le suivi de l'efficacité des traitements.

Les autres professionnels paramédicaux ou psychosociaux : cela peut concerner les infirmières, kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues, aides-soignants, assistantes sociales et autres. Ils sont informés de l'existence du réseau et peuvent y adhérer.

1.2 Financements

Cotisations : une cotisation annuelle dont le montant est fixé par l'Assemblée Générale est acquittée par chaque adhérent.

Financement extérieur : depuis la loi HPST, le financement du réseau est assuré par l'ARS de Lorraine.

2. Les objectifs

Par la pluralité de ses aspects, la SEP est une maladie pour laquelle une organisation en réseau est particulièrement adaptée. L'objectif principal du réseau est d'améliorer la prise en charge des patients atteints de SEP et de toute autre affection neurologique handicapante et résidant au sein du territoire d'action du LORSEP afin de développer une approche multidisciplinaire commune et homogène de diagnostic et de soin.
La prise en charge du patient doit se faire le plus près possible de son domicile et de qualité équivalente à celle des autres patients.

Ainsi les actions du réseau LORSEP viseront principalement à :

- Améliorer l'accès à l'information
- Coordonner et assurer la continuité des soins
- Uniformiser la prise en charge au niveau régional
- Former et sensibiliser les professionnels
- Harmoniser les pratiques de soins grâce à des référentiels communs
- Evaluer les pratiques professionnelles

3. La charte

3.1 Modalités d'accès et de sorties du réseau LORSEP pour les intervenants

Les professionnels de santé adhèrent au réseau de manière volontaire grâce à une fiche d'adhésion. A l'issu de cette inscription, ils doivent co-signer la charte et s'engager à respecter les statuts ainsi que régler de la cotisation annuelle. Ils doivent respecter les modalités du règlement intérieur pendant toute la durée de leur participation au réseau.
La sortie du réseau se fera sur demande au Président du Conseil d'Administration ou peut être décidée de manière arbitraire en cas de radiation si les règles du réseau ne sont pas respectées.

Pour les autres intervenants, l'entrée se fera par la signature d'une convention spécifique qui relie l'association à d'autres partenaires. La sortie se fera à l'échéance de la convention, en cas de non reconduction ou bien par rupture du contrat en cas de non respect des règles.

3.2 Règles de qualité de prise en charge au sein du réseau

3.2.a Coordination des soins

La qualité des soins au sein du réseau repose sur l'approche multidisciplinaire et la bonne coordination entre les soignants à proximité du lieu de vie du patient. La mission de l'équipe coordinatrice sera de mettre le malade en relation avec les intervenants médicaux, paramédicaux et psychosociaux tout en faisant le lien avec le pôle de référence.

3.2.b Elaboration d'attitudes consensuelles

Pour maintenir en permanence une qualité de prise en charge homogène entre les différents sites, le réseau est chargé de la création, la mise en œuvre et la diffusion de fiches consensuelles et de protocoles qui serviront de référence pour tous les acteurs impliqués dans la prise en charge de la SEP.

3.2.c Programmes de formation

Le réseau devra garantir à ses adhérents la programmation de sessions de formation sous forme de réunions thématiques et pratiques afin de proposer une formation continue à tous les acteurs du réseau. Les ateliers s'accompagneront toujours de supports spécifiques qui seront diffusés à l'ensemble des corporations en vue d'une harmonisation des pratiques.
Les neurologues seront réunis au moins trois fois par an autour des thèmes suivant : la formation continue à l'utilisation des échelles spécifiques de la SEP, la discussion de cas cliniques, la discussion de fiches et protocoles consensuels, l'actualisation des bonnes pratiques cliniques, la pratique consensuelle de l'IRM.
Des formations pluridisciplinaires pratiques et ciblées seront régulièrement proposées aux médecins généralistes et professionnels paramédicaux et psychosociaux et s'organiseront en groupes de travail.

3.2.d Système d'information

Une base de données régionale et anonymisée est en cours de constitution et sera chargée d'intégrer les données standardisées de l'ensemble des patients afin de fournir les éléments nécessaires à une évaluation interne et externe du réseau.

III. Prise en charge et suivi du patient sous fingolimod par le réseau LORSEP

Nous avons vu précédemment l'importance de replacer le patient au cœur de sa prise en charge thérapeutique. En créant une relation d'égal à égal avec lui sans prendre les décisions seule, l'équipe soignante sera d'autant plus légitime pour l'éduquer et l'inciter ensuite à organiser son propre suivi avec pour objectif principal une meilleure réussite des traitements.
De plus, à l'heure où la recherche nous offre des traitements de plus en plus pointus et techniques, le réseau LORSEP s'est positionné rapidement pour promouvoir l'éducation de manière à optimiser la prise en charge des patients sclérosés et ceci d'autant plus que la plupart des traitements étaient jusqu'alors injectables. Cependant devant l'arrivée du premier immunomodulateur per os, le réseau a souhaité renforcer son action et ne pas supprimer son programme d'ETP malgré l'absence de geste technique à enseigner au patient. En effet, de part l'importance de la maladie, de son retentissement sur le quotidien et de la lourdeur de ce nouveau traitement, il reste important de maintenir un suivi éducatif à l'instauration.

Ainsi, nous allons voir en pratique l'action d'éducation du LORSEP concernant les patients atteints d'une SEP rémittente-récurrente d'évolution rapide, suivis à l'Hôpital Central du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de NANCY et à qui un traitement par fingolimod a été proposé. Cette étude n'a pas prétention à dicter la méthode parfaite de suivi des patients mais servira simplement à montrer un exemple de prise en charge éducative dans le cas de la SEP.

1. Aspects pratiques du programme

1.1 Inclusion des patients

Tous les patients suivis pour leur SEP par le service de Neurologie de l'Hôpital Central et chez qui va être débuté un traitement de fond par fingolimod sont susceptibles de suivre le programme d'ETP. Le neurologue prescripteur proposera donc à chaque patient sans exception une séance d'éducation thérapeutique au moment de l'instauration de la première dose et se mettra en relation avec le réseau afin de prévenir les infirmières d'éducation de l'entrée d'un nouveau patient.
Le patient donnera son accord en signant un contrat d'adhésion mais pourra garder à tout moment un droit de rétractation. Cependant, l'expérience du réseau a montré qu'aucun patient n'a encore refusé la proposition ou n'a changé d'avis par la suite.
Le patient peut également choisir d'être accompagné par un proche.

1.2 Durée de l'éducation

La durée de la séance d'initiation est en général de deux heures mais peut être adaptée en fonction du patient.

1.3 Lieu de l'éducation

La première séance d'éducation se fera au sein de l'Hôpital Central dans la chambre du patient. En effet, lors de l'administration de la première dose de fingolimod, le patient sera tenu d'être hospitalisé pendant un minimum de 6 heures pour surveillance cardiaque. Ce sera l'occasion pour l'infirmière de visiter le patient pendant ce temps et d'avoir à sa disposition un espace calme et propice au dialogue. De plus, en fonction du déroulement de la séance, l'infirmière pourra choisir de raccourcir ou d'allonger la durée de l'éducation, le patient n'étant pas pressé par sa sortie.

Pour le suivi, le patient sera directement contacté par téléphone à son domicile.

1.4 L'éducateur

La séance est réalisée par une infirmière d'éducation thérapeutique formée spécialement à l'ETP, travaillant à l'Hôpital Central et affiliée directement au réseau. D'autres infirmières du réseau sont également assignées dans les autres centres hospitaliers de la Lorraine et de la Haute-Marne. Elles sont chargées d'aider le patient à comprendre la maladie et assimiler les principes du traitement. Elles pourront lui apprendre à gérer le traitement et repérer les signes d'alerte d'une poussée.

2. Déroulement du programme

2.1 Préparation de l'entrée du patient

Dès lors que l'instauration du traitement par fingolimod est programmée, le neurologue prescripteur qu'il soit libéral ou hospitalier est chargé de prévenir l'infirmière éducatrice du réseau afin de préparer l'entrée du patient dans le programme. Ce contact se fait par mail avec copie au neurologue du CHRU si la demande provient d'un neurologue de ville.
L'infirmière du réseau est en lien direct avec l'IDE (infirmière diplômée d'Etat) du service de Neurologie de l'hôpital afin de réserver les lits d'hospitalisation pour l'administration de la première dose. Avoir un seul interlocuteur permet de garder une vision globale du service et de limiter les problèmes d'intendance.

2.2 Prise de contact avec le patient

Le premier contact entre le patient et l'infirmière d'éducation thérapeutique se fera par téléphone, le patient sera directement appelé à son domicile. Les personnes peuvent être déjà connues par le réseau ou l'infirmière si elles ont déjà reçu d'autres traitements de fond et ce sera alors seulement une nouvelle étape dans leur parcours éducatif. Cependant, les patients peuvent être naïfs et l'appel pourra ainsi éventuellement être allongé afin de faire connaissance avec l'infirmière.
Dans tous les cas, le but de l'infirmière sera d'ores et déjà de commencer un bilan pour établir un état des lieux des connaissances du malade. Les séances d'ETP ne suivront pas un protocole déterminé mais devront toujours s'adapter aux attentes et aux capacités du patient. Certains patients très demandeurs ou inquiets seront déjà tentés de poser des questions par téléphone auxquelles l'infirmière pourra commencer à répondre brièvement.

Dans un second temps, l'infirmière évoquera les questions pratiques de l'hospitalisation en proposant une date au patient et en lui expliquant le déroulement de la journée ou demi-journée. Dans le cas du CHRU de Nancy, il a été décidé au sein du service de Neurologie de conserver une surveillance hospitalière d'une durée de 24 heures malgré l'autorisation de l'ANSM à réduire cette période à 6 heures. Le malade est informé qu'il recevra rapidement par courrier sa convocation accompagnée d'un livret explicatif dont il devra prendre connaissance avant le rendez-vous.
La lecture de ce livret va faire naitre naturellement une série de questions dans la tête du patient, il pourra joindre l'infirmière d'éducation thérapeutique par téléphone s'il souhaite avoir des réponses avant l'hospitalisation.

2.3 Livret explicatif

Peu de temps après le premier contact téléphonique, le patient recevra par courrier un livret explicatif concernant son nouveau traitement qui servira à poser les bases de l'éducation. Ce document de 12 pages intitulé « Pour mieux informer le patient avant et pendant Gilenya® » a été réalisé par le Réseau SEP Bretagne et mis à jour par le LORSEP en octobre 2012. Il aborde successivement plusieurs points d'explications que sont :

- La présentation du médicament
- L'intérêt du traitement
- Les effets indésirables et leur gestion
- Les questions les plus courantes

Les coordonnées de l'infirmière sont rappelées sur la page de présentation en cas de question ou problème du patient.

2.4 Mise en place du traitement à l'hôpital

2.4.a Remise des documents aux IDE du service

Afin de spécialiser les équipes soignantes, le réseau LORSEP a préparé un livret explicatif destiné aux infirmiers et neurologues des services dans lesquels se fera la séance d'ETP lors de la première administration de fingolimod. La version actuellement distribuée date de novembre 2011. A l'image du livret destiné au patient, celui-ci reprend plusieurs points capitaux au sujet du traitement à savoir la classe pharmacologique du fingolimod, ses indications, ses effets indésirables possibles ainsi que les recommandations de l'ANSM à son sujet. S'ajoutent à la fin de ces explications, plusieurs fiches utiles :

- Un tableau de surveillance (rappelant notamment les paramètres à surveiller lors de la première dose)
- Une fiche de surveillance des 24 premières heures suivant la prise
- Une liste des documents indispensables pour la sortie du patient
- Une fiche de liaison infirmière

A son arrivée dans le service, l'infirmière du réseau annonce systématiquement sa présence et s'assure du bon déroulement de l'hospitalisation du patient. Les IDE du service font à ce moment là le relai d'éventuels détails ou évènements relatifs au patient concerné.

2.4.b Entretien thérapeutique avec le patient

La première séance d'éducation se déroule dans la chambre d'hôpital en tête à tête entre l'infirmière d'éducation thérapeutique et le patient. L'infirmière s'assure que la première administration du médicament se soit bien déroulée et que les paramètres de surveillance cardiaque soient corrects. Elle peut également en profiter pour questionner le patient sur ses premières réactions face au traitement et sur son ressenti après la première gélule.
Tout au long de l'entretien, le but est de favoriser un dialogue libre et non unilatéral pour permettre au patient de se sentir écouté et d'exprimer au maximum ses appréhensions et/ou questionnements. Le malade est considéré dans son ensemble ; des aspects directement thérapeutiques sont abordés mais également des aspects plus généraux, notamment psychologiques et sociaux.

L'infirmière commence généralement par ouvrir le dialogue en demandant si le patient a eu le temps de lire le document écrit envoyé par courrier et s'il a d'éventuelles questions à ce sujet. A ce moment là, le patient aborde la plupart du temps directement le point du texte qui l'a le plus inquiété ou étonné. Il peut s'agir par exemple d'un effet indésirable particulièrement craint ou du retentissement du médicament sur la vie quotidienne (contraintes, fatigue…).

Si l'infirmière rencontre le patient pour la première fois, elle s'attarde d'abord quelques minutes sur les antécédents du patient, son parcours depuis le diagnostic et ses anciens traitements. Le patient peut avoir déjà pris d'autres traitements de fond et dans ce cas l'évolution de sa maladie ou la non réponse au traitement a nécessité un changement ou bien être naïf de tout traitement mais ces cas sont plus rares.
Puis l'infirmière peut commencer l'éducation à proprement parlé en abordant de manière indépendante ou non la maladie et le traitement.

Ainsi, l'infirmière d'éducation aborde différents thèmes avec le patient pour faire le point avec lui, rafraichir des connaissances déjà anciennes ou bien aborder de nouvelles compétences. Il n'y a pas forcément d'ordre à respecter, les différents points peuvent être traités de manière aléatoire en fonction de l'avancée de la séance.

1. L'efficacité du traitement

L'infirmière rapelle l'objectif principal du traitement et insiste sur le fait qu'il est instauré en premier lieu pour permettre de réduire la fréquence des poussées d'environ 65%. Cependant, il ne va pas pour autant les supprimer complètement. Le patient doit comprendre qu'il est important pour lui de rester vigilant par rapport aux signes annonciateurs d'une poussée et de continuer à prévenir immédiatement son médecin en cas d'apparition de symptômes de crise.

2. Les effets indésirables du fingolimod

L'infirmière insiste sur l'effet indésirable le plus important à savoir la réduction du taux de lymphocytes dans le sang. Cette notion étant plus difficile à comprendre pour le patient qu'un symptôme physique qu'il peut lui-même détecter, il est important pour l'éducatrice de s'appuyer à ce moment de la séance sur des schémas expliquant le mécanisme d'action du médicament. Dans son quotidien, le patient peut repérer cet effet secondaire en remarquant l'apparition plus fréquente de rhumes ou d'infections légères. Cependant, il doit s'inquiéter devant toute fièvre inexpliquée et avertir son médecin généraliste ou neurologue.
En parallèle avec le médecin, le patient peut surveiller son taux de lymphocytes au moment des analyses sanguines en gardant en mémoire le chiffre clé de 200 lymphocytes / µl de sang. En dessous de ce palier, le patient doit tirer la sonnette d'alarme.

Les autres effets indésirables dont le patient doit être averti pendant la séance et qu'il devra surveiller ensuite seront des maux de tête lors du premier mois de traitement, une augmentation de la tension artérielle à long terme ainsi qu'une fatigue à l'effort.

3. Le suivi

Le patient doit être informé du suivi auquel il doit se plier pour le bon déroulement de son traitement. L'infirmière rappelle que des prises de sang seront effectuées régulièrement, en moyenne tous les 3 mois, afin de suivre différents paramètres biologiques importants. Ces paramètres sont à connaitre par le patient qui pourra repérer d'éventuelles anomalies dans ses résultats.

Pour certains dosages particuliers, le patient doit connaitre les paliers d'alertes et prévenir son médecin généraliste ou neurologue en cas de variation problématique :

- Les leucocytes neutrophiles : si le taux est inférieur à 1 000/mm^3
- Les lymphocytes : si le taux est inférieur à 200/mm^3
- Les plaquettes : si le taux est inférieur à 100 000/mm^3
- Les transaminases hépatiques (ALAT) : si supérieur à 3 fois la normale

Il est préférable de rappeler également au patient qu'il fera l'objet d'un suivi ophtalmologique au cours de son troisième mois de traitement.

De plus, le prochain rendez-vous avec le neurologue prescripteur se fera dans 6 mois pour faire le point et éventuellement renouveler l'ordonnance de fingolimod.

4. Les modalités pratiques

L'infirmière doit rappeler au patient les modalités de prise du fingolimod en insistant bien sur sa régularité et son observance afin d'optimiser au maximum les chances de réussite du traitement. Le patient avec l'aide de l'infirmière peut réfléchir au moment de la journée qui sera le plus adapté pour prendre son comprimé. Il faut que ce moment soit pratique pour lui et qu'il permettre de minimiser au maximum les risques d'oubli. Cette décision est à discuter de manière individuelle avec chaque patient pour s'adapter au mieux au mode de vie et aux habitudes de chacun.

Le patient doit connaitre puis intégrer la procédure à mettre en œuvre en cas d'oubli du comprimé de la journée. Si la constatation de l'oubli se situe dans les 12 heures suivant le moment habituel de prise, le patient peut encore prendre le comprimé oublié immédiatement. Cependant, lorsque la découverte de l'oubli a lieu plus de 12 heures après l'heure habituelle, la dose ne doit en aucun cas être doublée.

D'autre part, l'infirmière peut questionner le patient sur ses autres traitements afin de déceler d'éventuelles interactions médicamenteuses et optimiser son plan de prise au cours de la journée.

5. Les interrogations du patient

En facilitant le dialogue, l'infirmière d'éducation thérapeutique doit instaurer un climat de confiance qui permettra au patient de se sentir à l'aise pour parler de ses questionnements. Si l'éducatrice remarque un certain frein du patient à exprimer ses doutes, il sera possible d'aller régulièrement vers lui au cours de l'entretien pour l'inciter à poser des questions.

2.4.c Remise des documents au patient

Chaque entretien se termine par la remise de plusieurs documents au patient qu'il devra impérativement garder à sa sortie de l'hôpital :

- Une carte patient : cette carte contient des informations importantes concernant le traitement et permet au patient d'avoir un rappel des situations principales qu'il peut être à même de rencontrer notamment la gestion des évènements indésirables potentiellement graves. Il devra l'avoir sur lui en permanence et à chaque déplacement et sera tenu de la présenter à tout médecin susceptible d'être consulté.
- Un livret explicatif : tout comme la carte patient, le livret sur le Gilenya® a été rédigé par le laboratoire Novartis à destination des patients mais également de leur équipe soignante. Plus exhaustif que la carte, le livret reprend l'essentiel des informations importantes à connaitre sur le médicament en 4 chapitres principaux que sont le mécanisme d'action, la tolérance, la pratique et le bon usage. Ces informations proviennent directement du Résumé des Caractéristiques du Produit. Le patient ainsi que sa famille peuvent lire à n'importe quel moment le document. De plus, il est important de le transmettre également au médecin généraliste qui pourra approfondir ses connaissances et adapter son exercice.

2.4.d Rédaction du compte-rendu

Avant de quitter le service, l'infirmière du réseau rédige un bref compte-rendu de la séance dans le dossier hospitalier du patient. Elle va signifier que l'éducation a bien eu lieu et présenter les points importants de l'entretien et éventuellement les problèmes rencontrés.

De plus, un compte-rendu général de l'ETP sera rédigé par l'infirmière à destination des médecins du patient, neurologue et généraliste. Selon les chiffres du LORSEP, ces compte-rendu étaient au nombre de 73 en 2012, 49 en 2013 et 39 en 2014.

2.5 Suivi téléphonique

Afin de suivre l'évolution du patient et de ne pas le laisser seul face au traitement, le réseau LORSEP a organisé un système de suivi du patient réalisé par téléphone. Les appels sont répartis sur une durée d'un an et leur nombre peut varier en fonction du patient. Les

consultations portent sur la gestion du traitement et la survenue d'effets secondaires, le but principal étant toujours de soutenir la motivation du patient afin d'obtenir une bonne observance de ce dernier.

C'est l'infirmière qui a réalisé la première séance d'éducation à l'hôpital qui sera chargée du suivi téléphonique de ses propres patients. Le premier appel se fera aux alentours du troisième mois de traitement pour vérifier le bon usage du médicament. L'infirmière questionnera le patient sur les prises de sang à effectuer et leurs résultats. Elle rappellera le rendez-vous ophtalmologique et son importance au cours du quatrième mois et la visite du neurologue à 6 mois pour le renouvellement du traitement. Comme à chaque fois, l'infirmière rappellera au patient qu'elle est là pour répondre à ses questions et qu'il ne doit pas hésiter à partager ses interrogations.

D'autres suivis téléphoniques auront lieu entre 6 et 9 mois de traitement et seront plus aléatoires que le premier selon les patients. En fonction des conclusions que l'infirmière pourra tirer du premier appel, elle décidera de rappeler le patient plus ou moins rapidement pour le second entretien.

Il est évident que le patient pourra lui aussi appeler l'infirmière au cours de l'année en cas de besoin, son numéro étant précisé dans les documents remis à l'hôpital. Certains patients très demandeurs appelleront ainsi l'éducatrice entre les différents appels de suivi prévus.

Le dernier appel détaillé dans le protocole du réseau se fera à un an de traitement et sera l'objet d'un bilan pour l'infirmière et le patient. Certaines questions nouvelles du patient pourront être passées en revue notamment sur les effets indésirables tardifs qui peuvent survenir après plusieurs mois.

2.6 Questionnaire de satisfaction

La clôture du programme d'éducation se fera par l'envoi au patient d'un questionnaire de satisfaction après l'appel à un an (annexe 1). Il ne constitue pas un caractère obligatoire pour lui mais sera toujours un plus pour le réseau dans un souci d'amélioration de la qualité.
Le questionnaire comprenant cinq questions est simple et demande pour la plupart d'entre elles de cocher une proposition. La dernière question plus rédactionnelle permet de recueillir l'avis général du patient sur le programme ainsi que ses éventuelles propositions pour améliorer la prise en charge. Ce sondage n'a pas été spécifiquement rédigé en rapport avec le traitement Gilenya®, il est le même pour tous les programmes d'ETP du réseau LORSEP.

L'infirmière elle-même reçoit les questionnaires de retour et enregistre les réponses au sein du réseau. Avec l'aide de la secrétaire du LORSEP, une évaluation de certains paramètres est réalisée et transmise à l'ARS.

En 2012, 71 questionnaires ont été envoyés aux patients et 44 ont été reçus en retour par le LORSEP, soit 62% de réponse. En 2013, ce sont 47 envois qui ont été effectués pour 31 questionnaires de retour, soit près de 66% de réponse. L'analyse de l'année 2014 est en cours et se terminera le 31 décembre 2015. De plus, il est à noter que certains patients ont déménagé, sont décédés ou bien ont arrêté le traitement prématurément.

A la première question « ce programme vous a-t-il permis de mieux comprendre votre maladie », la plupart des patients réponde « non » car ils connaissent leur pathologie depuis plusieurs années et ont pour certains déjà suivi une éducation thérapeutique à l'occasion de l'instauration d'un autre traitement de fond.

Pour obtenir une orientation générale de l'intérêt des patients pour ce programme, nous pouvons nous arrêter plus particulièrement sur la question « ce programme vous a-t-il permis de mieux vivre avec cette maladie ? ». Nous pouvons ainsi observer que jusque qu'ici 81,25% des patients ont répondu positivement à cette question.

3. Bilan de mon expérience au sein de l'Hôpital Central

Grâce au réseau LORSEP, j'ai eu la possibilité d'assister à la première séance d'éducation de deux patients du CHU de NANCY aux côtés de Mme VILLEMIN. Ma mission dans cette étape de mon travail avait essentiellement un but d'observation et de synthèse pour avoir ensuite les moyens de décrire une méthode de travail concrète.

3.1 Description

Monsieur P. assistait à sa première séance d'ETP au sein du LORSEP et n'était pas connu de l'infirmière éducatrice. Sa SEP a été diagnostiquée il y a quelques années et il était auparavant traité par injection d'interféron β. Il n'avait jamais suivi de programme pour sa maladie et en avait encore une connaissance qui lui semblait insuffisante. Monsieur P. est marié, il a deux enfants et travaille à mi-temps depuis quelques mois car la fatigue due à la maladie s'est intensifiée.
En début d'entretien, Mme VILLEMIN doit faire connaissance avec Monsieur P. Elle se présente et explique son travail et le déroulement du programme (entretien, suivi téléphonique, bilan). Elle doit ensuite en savoir plus sur le patient et son parcours depuis le diagnostic de la maladie pour adapter au mieux la séance d'éducation. Monsieur P. ne

semble pas dérangé de nous informer sur son histoire. Cependant, il attend plutôt que l'infirmière pose des questions pour parler.
Le premier point abordé par l'éducatrice est la pathologie pour faire le point sur l'état de connaissance du patient. Monsieur P. est diagnostiqué depuis peu et la maladie connait encore certains points d'ombre pour lui. Il s'ouvre très rapidement pour poser de nombreuses questions notamment sur le mécanisme de la maladie, ses causes et ses conséquences sur l'organisme. Certains mots comme myéline ou plaque fibreuse ne sont pas bien définis pour lui. L'infirmière d'éducation thérapeutique prend ainsi un moment pour bien reposer les bases de la physiopathologie et s'aide de schémas explicatifs pour faciliter la compréhension du patient.
Mme VILLEMIN questionne le patient sur la prise de sa première gélule pour faire la transition entre la pathologie et le traitement. Il n'a pas eu de réaction particulière au médicament et est soulagé de ne plus avoir d'injections, il était angoissé que ses enfants le voient se « piquer » à la maison. Ses questions au sujet du traitement se concentrent essentiellement sur les effets indésirables. Monsieur P. est très fatigué par sa maladie, il doit régulièrement faire des siestes et a du diminuer son temps de travail. Il ne voudrait pas que son nouveau traitement le fatigue encore plus.
Le patient est rassuré de recevoir des documents écrits à la fin de l'entretien ; il pourra relire les explications chez lui et intégrer les nouvelles notions en plusieurs fois.

Madame M. était quant à elle déjà connue du réseau LORSEP et suivie depuis plusieurs années par Mme VILLEMIN. Diagnostiquée depuis 2002, elle était auparavant traitée par copaxone. Madame M. est divorcée et a deux enfants qui ne sont plus à sa charge. Elle ne travaille plus depuis plusieurs années et s'apprête à changer de domicile d'ici un mois. Madame M. a déjà suivi un programme d'éducation thérapeutique à l'initiation de son précédent traitement et connait très bien sa pathologie sur laquelle l'infirmière ne revient pas. Avant de commencer l'éducation, l'infirmière pose des questions personnelles à la patiente pour faire le point sur sa situation familiale et sociale. Madame M. qui connait très bien l'infirmière d'éducation est très à l'aise et se confie de manière naturelle. On ressent rapidement un besoin de parler important, elle explique qu'elle est actuellement traitée par son généraliste pour un état dépressif. Une fois l'éducation entamée, la patiente veut surtout savoir pourquoi son traitement a été changé. Elle supportait très bien la copaxone et se demande ce que le fingolimod lui apportera de plus. Elle espère mieux se sentir et ne pas être davantage fatiguée.
Mme VILLEMIN sait que la patiente connait bien sa maladie et peut ainsi expliquer très précisément le rôle du fingolimod et rentrer dans les détails en ce qui concerne ses effets secondaires. En dehors du traitement, Madame M. est inquiète de sa récente perte

musculaire et de ses difficultés croissantes à exécuter des mouvements de la vie quotidienne. L'infirmière d'éducation rappelle l'importance du suivi kinésithérapique dans la SEP et conseille à Madame M. de reprendre ses séances. Elle remet à la patiente des fiches d'exercices utiles pour le renforcement musculaire. A la fin de la séance, Madame M. demande si elle pourra bénéficier du même suivi téléphonique que pour les autres programmes et semble rassurée.

3.2 Analyse

Sur le papier, les cas de Madame M. et Monsieur P. sont sensiblement différents. Cependant, il est plutôt facile de regrouper trois facteurs communs qui résument assez bien leur état d'esprit au moment de l'entretien : un sentiment de peur (notamment une inquiétude commune envers le traitement et la fatigue), une certaine part d'ignorance (sur la maladie pour Monsieur P. et essentiellement sur le traitement pour Madame M.) et une foule importante de questionnements et points d'interrogation à différents niveaux.
Dans les deux cas, la durée de l'entretien, la promiscuité avec l'infirmière et sa capacité d'écoute semblent être trois critères qui ont permis au patient de parler librement et de suivre l'éducation dans un climat de confiance.
Cependant, nous pouvons remarquer que les séances n'ont pas été identiques tant au niveau des thèmes abordés que du temps consacré à chacun. L'éducation thérapeutique s'adapte au patient et évolue en fonction des besoins de chacun ; on parle d'éducation thérapeutique individualisée.

Finalement, la séance d'éducation a abordé dans les deux cas des aspects pédagogiques, thérapeutiques, familiaux, économiques et sociaux. Nous avons eu une vision diversifiée de Madame M. et Monsieur P. bien au-delà de leur traitement. Le suivi téléphonique renforcera par la suite cette notion de prise en charge globale du patient.

4. Rôle du pharmacien d'officine dans le suivi éducatif

Le fingolimod se distingue de la plupart des traitements indiqués dans la SEP par sa forme de prise et sa délivrance officinale dès le premier mois. Le patient revoit son neurologue tous les 6 mois pour le renouvellement de la prescription. Il apparaît donc qu'entre chaque rendez-vous médical, le pharmacien constitue un contact simple et proche tous les mois lors du renouvellement de l'ordonnance. A chaque délivrance, il se doit d'être disponible et à l'écoute du patient. L'empathie et l'écoute active seront des éléments clés pour instaurer un dialogue efficace ; la mise en place d'une relation de confiance est indispensable.

Une fois que le patient est dans un climat de confiance, le rôle du pharmacien est de l'accompagner dans le suivi de sa maladie. Le but est ici d'aider le patient à gérer son traitement. Pour cela, le pharmacien doit :

- Informer et conseiller le patient sur ses médicaments : modalités de prise et importance de l'observance pour une efficacité optimale
- Informer et prévenir le patient des éventuels effets indésirables : apprendre au patient à repérer les effets secondaires et à les gérer
- Aider le patient à repérer les signes d'alerte révélateurs d'une mauvaise prise en charge ou annonciateurs d'une nouvelle poussée de la maladie. (88)

Le pharmacien doit s'exprimer dans un langage simple et clair et s'adapter à l'âge et au niveau de connaissance de chacun. Il pourra notamment vérifier la bonne compréhension du patient à l'aide de questions.

Le pharmacien doit proposer au patient des solutions simples et efficaces pour limiter les symptômes dus à la maladie ou aux traitements.
Si les questions du patient ne relèvent pas des compétences du pharmacien ou si la situation nécessite un avis médical, le pharmacien doit rapidement diriger le patient vers une consultation médicale.

Enfin, lors de chaque discussion avec son patient, il est conseillé au pharmacien de poser des questions ouvertes et d'enregistrer toutes les informations utiles au bon suivi pharmaceutique. Le pharmacien doit rester vigilant même au bout de plusieurs mois voire de plusieurs années de traitement.

CONCLUSION

Malgré l'avancée des connaissances dans le domaine de la physiopathologie, la sclérose en plaques reste aujourd'hui une maladie complexe pouvant présenter des aspects très différents en fonction des personnes et de l'évolution du handicap. Les progrès diagnostiques ont permis une prise en charge plus rapide des patients et un suivi plus adapté. En outre, l'apparition de nouvelles molécules dans l'arsenal thérapeutique nous donne la possibilité d'adapter au mieux les traitements en fonction des patients et de leur réponse aux médicaments. L'approche thérapeutique doit toujours prendre en compte le traitement de fond, les traitements symptomatiques ainsi que la rééducation physique et la prise en charge psychologique.

En partant de ce constat, il est évident que le patient doit être suivi d'un point de vue global et constituer le centre de tous les acteurs qu'ils soient médicaux, paramédicaux, sociaux ou associatifs. Les professionnels doivent travailler ensemble de manière transversale pour faciliter la vie du malade. Les réseaux de santé et l'exercice multidisciplinaire prennent ici tout leur sens et permettent de simplifier la prise en charge tout en réduisant son délai d'action.

Depuis quelques années, les études menées sur l'observance ont révélées le rôle majeur de l'éducation thérapeutique dans l'amélioration de la qualité de vie du patient et de la sécurité d'emploi des traitements. Les patients veulent mieux comprendre leur maladie pour mieux la gérer au quotidien.

Cette thèse a proposé un exemple de prise en charge éducative du patient sclérosé lors d'une initiation de traitement de fond. Cette méthode n'a pas pour prétention d'être parfaite mais permet au patient d'établir un rapport de proximité avec son personnel soignant et d'apprivoiser au mieux son nouveau traitement.

L'éducation thérapeutique n'a pas sa légitimité seulement au moment d'un changement de traitement mais à toutes les phases de maladie et de la prise en charge du patient. Il est important que le pharmacien d'officine constitue pour ces patients chroniques un soutien de proximité prêt à éduquer, conseiller, suivre et rassurer le patient à chaque délivrance. Il se doit de toujours rester vigilant face à l'observance du patient et à la survenue d'éventuels effets secondaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. GONSETTE R. La sclérose en plaque, maladie, espoir et réalité. Fondation Charcot

2. COMITE DE PILOTAGE DES ETATS GENERAUX DE LA SCLEROSE EN PLAQUES. Livre blanc de la sclérose en plaques. Avril 2006

3. MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION. *Traitements pharmacologiques et SEP.* MS in focus, 2011, n°18 p 4

4. SOCIETE CANADIENNE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES. Mieux reconnaitre les poussées de sclérose en plaque. 2012, p 4

5. SEP INFO. Qui est concerné par la SEP ? http://www.sep-info.fr/fr_FR/members/sclerose-en-plaques/chiffres-sep/index.html (Consulté en ligne le 12/04/2014)

6. DEBOUVERIE M., RUMBACH L., CLAVELOU P. *Données épidémiologiques et analyse de l'offre de soin de la sclérose en plaque en France.* La revue neurologique, juin 2011, vol 163, n° 6-7, p 637-645

7. MIPSEP. Carte du développement de la SEP dans le monde. http://www.mipsep.org/mv/sep_qui_est_touche.php (Consulté en ligne le 13/04/2014)

8. FROMONT A., BINQUET D., CLERC E., et al. *Epidémiologie de la sclérose en plaque : la particularité française.* La revue neurologique, août 2009, vol 165, N°8-9, p 671-675

9. FROMONT A., MOREAU T. Epidémiologie de la sclérose en plaque en France. La lettre de la fondation ARSEP, février 2011, N°72, p 2-3 http://www.arsep.org/library/media/other/la_lettre_trimestrielle/lettre_arsep_72.pdf (Consulté en ligne le 20/04/2014)

10. LE MONITEUR DES PHARMACIES. *La sclérose en plaque.* Cahier de formation du n°2833, 29 mai 2010, p 7

11. HAUTECOEUR P., CHERMANN J., LYON-CAEN O. La sclérose en plaque, de la neuroimmunologie à l'immunomodulation. Paris, Ed. médicales Bash, 2003, 104p

12. INSERM. *La SEP : une maladie multifactorielle*. http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/la-sclerose-en-plaques-sep/la-sep-une-maladie-multifactorielle (Consulté en ligne le 30/04/2014)

13. THE INTERNATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS GENETICS CONSORTIUM. *Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis.* Nature, 11 août 2011, vol 476, n°7359, p 214-219

14. ELIAN M., NIGHTINGALE S., DEAN G. *Multiple sclerosis among United Kingdom-borne children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and west Indies.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, octobre 1990, vol 53, N°10, p 906-911

15. CORREALE J., YSRRAELIT M.C., GAITAN M.I. *Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis*. Brain. mai 2009, vol 132, p 1146-1160

16. HERNAN M.A., JICK S., OLEK M. et al. *Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis.* Neurology, septembre 2014, vol 63, n°5, p 838-842

17. HAS. Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques : état des lieux, rapport d'orientation de la commission d'audition, 24 novembre 2004

18. RICHARD D., ORSAL D. Neurophysiologie, organisation et fonctionnement du système nerveux, 3ème édition, Dunod, 2007, 512 p

19. POIRIER J. Le système nerveux central et périphérique : formation, fonction et rôle. www.arsep.org (Consulté en ligne le 05/05/2014)

20. TRITSCH D., DU CHESNOY-MARCHAIS D., FELTZ A. Physiologie du neurone. Doin, 01/12/2012, 715 p

21. HOFFMANN J. Sclérose en plaque évoluée : prise en charge et soins, Ed. Josette Lyon, septembre 2010, 432 p

22. PAPEIX C. La sclérose en plaque : s'informer pour mieux se soigner. Ed. Odile Jacob, 2011, 160 p

23. SEILHEAN D., HAUW JJ. Neuropathologie de la SEP, affections démyélinisantes : neuroimmunologie et clinique. Ed Doin, 1999.

24. FOX E. *Immunopathology of multiple sclerosis.* Neurology, décembre 2004 vol. 63, n°12, p 53-57

25. CHABAS D. *Progrès récents concernant les mécanismes immunitaires de la sclérose en plaques.* La revue neurologique, février 2006, vol 162, n°2, p. 162-173

26. CHABAS D, LIBLAU R. *Rôle de l'auto-immunité dans la sclérose en plaque.* Pathologie et biologie, février 2000, vol 48, n°1, p 25-46

27. CREANGE A. La sclérose en plaque pour le médecin généraliste. Ed. Lavoisier, 2012, 125p

28. LE MONITEUR DES PHARMACIES. *La sclérose en plaque*. Cahier de formation du n°2567, 9 janvier 2005, p 6

29. NATIONAL MS SOCIETY. Kurtzke Expanded Disability Status Scale. http://www.nationalmssociety.org. (Consulté en ligne le 21/09/2014)

30. GROUPE BELGE D'ETUDE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES ASBL. *Evolution de la sclérose en plaque.* http://www.bsgms.org/index/pages/id_page-76/lang-fr/ (Consulté en ligne le 20/05/2014)

31. RUMBACH L. *Sclérose en plaque.* La revue du praticien, novembre 2005, n°11, p 1249-1254

32. VERMERSCH P. *Sclérose en plaques débutante : des aspects cliniques très divers.* La revue du praticien, médecine générale, 2005, n°710-711, p 1272-1275

33. De SAXCE H. La vision est la SEP. Ligue Française contre la sclérose en plaques, avril 1998, fiche n°2, 4ème édition. http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/spip.php?article24 (Consulté en ligne le 19/05/2014)

34. MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION. Tremblement et ataxie dans la sclérose en plaques. MS in focus, 2009, n°13, 27 p

35. BENETON C., D'DOI. Troubles vésico-sphinctériens. APF, 25 février 2009. http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/spip.php?article100 (Consulté en ligne le 26/05/2014)

36. PATRY I., BLANC F., KREMER S. et al. *Manifestation inaugurale atypique dans la sclérose en plaques : des nerfs hors pair.* Pratique neurologique, septembre 2011, vol 2, n°3, p 183-187

37. SOCIETE CANADIENNE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES. Phénomène d'Uhthoff. http://mssociety.ca/fr/informations/symptomes_mng_uhthoff.htm (Consulté en ligne le 20/09/2014)

38. HAS. Guide affection de longue durée, sclérose en plaques, septembre 2006, disponible sur www-has-sante.fr

39. BERRY I. *Critères diagnostiques de la sclérose en plaques en neuroimagerie.* La revue neurologique, septembre 2001, vol 157, n°8-9, p 944-948

40. FEDERATION FRANCAISE DE NEUROLOGIE. Potentiels évoqués. http://www.ffn-neurologie.org/grand-public/exploration/potentiels-evoques/index.phtml (Consulté en ligne le 02/09/2012)

41. VIDAL RECOS 5ème édition, 2014.

42. LE DICTIONNAIRE VISUEL. Image d'un neurone. http://www.infovisual.info/03/041_fr.html (Consulté en ligne le 30/09/2014)

43. SHERMAN D., BROPHY P. *Mechanisms of axon ensheathment and myelin growth.* Nature reviews neuroscience, septembre 2005, vol 6, N°9, p 683-690

44. LABORATOIRE BIOGEN IDEC, VISY J.M. Atlas de la sclérose en plaques

45. COUVREUR G., MOREAU T. La sclérose en plaque. Association APF, 2002, p 180 http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/spip.php?article32 (Consulté en ligne le 12/08/2014)

46. COLLEGE DES ENSEIGNANTS EN NEUROLOGIE. Cours sur la sclérose en plaques. http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/Items%20inscrits%20dans%20les%20modules%20transversaux/Scl%C3%A9rose%20en%20plaques/index.phtml (Consulté en ligne le 21/09/2014)

47. AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE. Conférence de consensus sur la sclérose en plaques, Paris, 7 et 8 juin 2001

48. DEFER G., CESARO P., DEGROS J. Corticoïdes et sclérose en plaques. Annales de médecine interne, 1994, vol 145, n°2, p 37-41

49. SOCIETE CANADIENNE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES. Communication médicale du 20 octobre 1999. http://mssociety.ca/fr/recherche/PT991020b.htm (Consulté le 06/10/2014)

50. D. VITAL DURAND., C LEJEUNNE. Guide pratique des médicaments, Dorosz 31ème édition. Maloine, 2012

51. NEUROLOGY. *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group.* Neurology, 1993, vol 43, n°4, p 655-661

52. TEVA CANADA INNOVATION. Monographie de produit, Copaxone. 11 juillet 2001, 32 p

53. ZIEMSSEN T., SCHREMPF W. *Glatiramer acetate : mechanisms of action in multiple sclerosis.* International Review of neurobiology, 2007, n°79, p 537-570

54. POLMAN C.H., O'CONNOR P.W., HAVRDOVA E., et al. *AFFIRM Investigators, A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis.* The New England Journal of Medicine, mars 2006, vol 354, n°9, p 899-910

55. ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. Résumé des caractéristiques du produit Elsep 2 mg/ml. http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64562169&typedoc=N&ref=N0163446.htm (Consulté en ligne le 13/10/2014)

56. SCHLUEP M., CHOFFLON T., KUNTZER T. et al. *Traitements immunomodulateurs / suppresseurs en neurologie*. La revue médicale suisse, mai 2005, n°3018, n° d'article 30381

57. ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. Résumé des caractéristiques du produit Imurel. http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64841852&typedoc=R&ref=R0227981.htm (Consulté en ligne le 13/10/2014)

58. ZEPHIR H., DE SEZE J., SENECHAL O. et al. *Traitement des formes progressives de sclérose en plaques par le cyclophosphamide.* La revue neurologie, janvier 2002, vol 158, n°1, p 65-69

59. LORSEP : Réseau lorrain pour la prise en charge de la sclérose en plaques. www.lorsep.org (Consulté en ligne le 08/08/2015)

60. KESSELRING J., VON HIPPEL C. *Traitement symptomatique de la sclérose en plaques.* Forum médical suisse, octobre 2001, n°42, p 1051-1056

61. PAITRAUD D. *FAMPYRA, nouveau principe actif dans la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques.* Vidal Actualités, 28 mars 2012 http://www.vidal.fr/actualites/13024/fampyra_nouveau_principe_actif_dans_la_prise_en_charge_des_patients_atteints_de_sclerose_en_plaques/ (Consulté en ligne le 09/09/2014)

62. SOCIETE CANADIENNE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES. Communication médicale du 20 juin 2005. http://mssociety.ca/fr/recherche/meddmmo-marij-sativex-jun05-FR.htm (Consulté en ligne le 30/08/2014)

63. UNIVERSITE PAUL SABATIER. Cours sur la sclérose en plaques. http://www.scom.ups-tlse.fr/enc/cours102.pdf (Consulté en ligne le 09/11/14)

64. PIERRE ALLAIN. Fingolimod (FTY720) dans la sclérose en plaques. http://www.pharmacorama.com/ezine/Fingolimod--FTY720--dans-sclerose-plaques.php (Consulté en ligne le 10/10/14)

65. LABORATOIRE NOVARTIS. Résumé des caractéristiques du produit Gilenya(r)

66. CHUN J., HARTUNG H. *Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis.* Clinical Neuropharmacology, mars-avril 2010, vol 33, n°2, p 91-101

67. CHARDAIN A., STANKOFF B. *Mécanisme d'action et applications thérapeutiques du fingolimod*. La lettre du pharmacologue, septembre 2012, n°3

68. VIDAL. Monographie du Gilenya®, édition 2015

69. KAPPOS L., RADUE E. et al. *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis.* The New England Journal of Medicine, 4 février 2010, vol 362, n°5, p 387-401

70. COHEN J. BARKHOF F. et al. *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis.* The New England Journal of Medicine, 4 février 2010, vol 362, n°5, p 402-415

71. ANSM. *Renforcement de la surveillance cardiovasculaire lors de l'instauration d'un traitement par Gilenya®.* Janvier 2015 www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/43ff2634568cb5be323ecf74219142b2.pdf (Consulté en ligne le 26/05/2015)

72. ANSM. *Surveillance cardiovasculaire lors de l'instauration du traitement par Gilenya® - mise à jour.* Avril 2012. www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/26909aef91b22b1043998e34e39a0cb6.pdf (Consulté en ligne le 26/05/15)

73. ANSM. *Gilenya® (fingolimod) : Mise à jour des recommandations sur les circonstances nécessitant des mesures de surveillance identiques à celles pratiquées lors de la première administration*. Décembre 2012. www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/37ed7607c3de837ae851444f907db4d2.pdf (Consulté en ligne le 26/05/15)

74. HAS. Gilenya® : avis final de la Commission de la Transparence du 20/07/2011. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/gilenya_-_ct-10252.pdf (Consulté en ligne le 27/05/2015)

75. MEDDISPAR. Gilenya® 0,5 mg http://www.meddispar.fr/Medicaments/GILENYA-0.5-B-28/%28type%29/letter/%28value%29/G/%28cip%29/3400941778766 (Consulté en ligne le 27/05/2015)

76. JEFFREY S., RICHAUX V. *SEP : premier cas de LEMP sous fingolimod.* www.medscape.fr/voirarticle/3579819 (Consulté en ligne le 25/05/2015)

77. OMS. Therapeutic patient education. Rapport de 1998. www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/145294/E63674.pdf Consulté en ligne le 29/05/15)

78. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 Ŕ article 84. Education thérapeutique du patient. www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2009/7/21/2009-879/jo/article_84 (Consulté en ligne le 27/05/15)

79. SAOUT C. et al. *Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient*, Rapport ministériel, septembre 2008

80. CENTRE D'EDUCATION DU PATIENT. *Les concepts en éduction du patient*. http://www.educationdupatient.be/cep/pages/educationpatient/ep12.htm (Consulté en ligne le 30/05/2015)

81. HAS. *Education thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation.* Recommandations de juin 2007

82. SANDRIN-BERTHON B. *Education thérapeutique : concepts et enjeux.* La revue ADSP, mars 2009, n°66

83. HAS. *Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques.* Guide méthodologique, juin 2007

84. HAS. *L'éducation thérapeutique dans la prise en charge des maladies chroniques, analyse économique et organisationnelle.* Rapport d'orientation, février 2008

85. IPCEM. Questions à propos de l'éducation thérapeutique. Mai 2013 www.ipcem.org/ETP/PDF/etpQuesRep.pdf (Consulté en ligne le 03/06/2015)

86. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE. Décret n° 2010-904 du 2 août 2010 relatif aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022664533&dateTexte=&categorieLien=id (Consulté en ligne le 02/06/2015)

87. HAS. *Les réseaux de santé*. Evaluation et amélioration des pratiques, juin 2006

88. SIMON D., TRAYNARD P., BOURDILLON D. et al, Education thérapeutique : prévention et maladies chroniques. Issy-les-Moulineaux, Ed. Elsevier Masson, 3ème édition, 2013, 400p

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 12 janvier 2016

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : Anaïs COURTOIS Sujet : Le fingolimod : premier traitement oral dans la sclérose en plaques, mise en place au sein du CHRU de Nancy Jury : Président et Co-directeur : M. François BONNEAUX, Maître de Conférences Directeur : Mme Nathalie COMMUN, Praticien hospitalier Juges : M. Michel BOISBRUN, Maître de Conférences Mlle Camille NOTIN, Pharmacien	Vu, Nancy, le 11/12/2015 Le Président du Jury — M. BONNEAUX Directeur de Thèse — Mme COMMUN
Vu et approuvé, Nancy, le 14.12.15 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine, *Francine PAULUS*	Vu, Nancy, le 5 JAN. 2015 Le Président de l'Université de Lorraine, Pour le Président et par délégation Le Vice-Président *Pierre MUTZENHARDT* — Michel DELIGNON N° d'enregistrement : 9030.

N° d'identification : 9030

TITRE

LE FINGOLIMOD : PREMIER TRAITEMENT ORAL DANS LA SCLEROSE EN PLAQUE MISE EN PLACE AU SEIN DU CHRU DE NANCY

Thèse soutenue le 12 janvier 2016
Par Anaïs COURTOIS

RESUME :

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune chronique du système nerveux central caractérisée par une destruction de la gaine de myéline provoquant une perturbation de la conduction de l'influx nerveux. La maladie apparaît chez l'adulte jeune avec une prédominance de femmes et se traduit par une symptomatologie complexe et variée. Les progrès scientifiques ont permis d'accroître nos connaissances en matière de physiopathologie et de diagnostic. L'Imagerie par Résonnance Magnétique contribue notamment à une prise en charge plus rapide et plus précise des patients.
De cause encore inconnue, la sclérose en plaques se traduit par des poussées plus ou moins intenses espacées par des périodes de rémission. De ce fait, la prise en charge optimale du patient devra comprendre le traitement des poussées et des symptômes, le traitement de fond ainsi que le soutien psychologique et l'aide social. >

Les traitements de fond injectables comme les interférons et l'acétate de glatiramère restent encore aujourd'hui les choix de première intention. Mais depuis quelques années, la recherche se concentre sur de nouveaux traitements disponibles par voie orale : le fingolimod, le tériflunomide et le diméthylfumarate. Premier arrivé sur le marché, le fingolimod réduirait la fréquence des poussées de 60 % et permettrait un ralentissement de l'évolution du handicap tout en améliorant la qualité de vie des patients.

L'instauration ou la modification d'un traitement de fond peut bouleverser la vie du patient. L'amélioration de l'observance passe toujours par une bonne compréhension du traitement. Le patient doit acquérir de nombreuses connaissances pour gérer au mieux sa maladie et ses traitements. L'éducation thérapeutique constitue un moyen simple et efficace au moment de l'initiation du traitement et de son suivi.

Nous étudierons en détail les étapes de la prise en charge éducative du patient par le réseau LORSEP au sein du CHRU de Nancy lors de l'instauration du fingolimod.

Le patient est ensuite rapidement dirigé vers le circuit de ville pour la suite de la délivrance de son traitement chronique. Le pharmacien d'officine aura alors un rôle important dans le suivi éducatif du patient, le rappel de l'importance de l'observance et la dispensation de conseils améliorant la réussite du traitement.

MOTS CLES : Sclérose en plaques – Fingolimod – Neurologie – Education thérapeutique – Traitements – Pharmacien – Immunologie – Maladie auto-immune – Réseau – LORSEP

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
François BONNEAUX	Maître de Conférence, laboratoire de Chimie Thérapeutique	**Expérimentale**	□
		Bibliographique	X
Nathalie COMMUN	CHRU de Nancy	**Thème**	3

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**