



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-theses-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 HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2011

FACULTE DE PHARMACIE

**TRAITEMENT DE LA SCLEROSE EN PLAQUES PAR LE
NATALIZUMAB:
BILAN D'UTILISATION ET EVALUATION DE LA QUALITE
DE VIE AU CHU DE NANCY**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 Février 2011

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par

Claire BLIN

née le 15 décembre 1985 à TOUL (54)

Membres du Jury

Président :	M. François BONNEAUX,	Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy, Praticien Hospitalier
Directeurs :	Melle Nathalie COMMUN, M. François BONNEAUX,	Praticien Hospitalier au CHU de Nancy Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy, Praticien Hospitalier
Juges :	M. Marc DEBOUVERIE, Mme Monique DURAND,	Docteur en Médecine – Neurologue au CHU de Nancy. Pharmacien titulaire d'officine à Champigneulle, Présidente du conseil de l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine.

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement : Pharmaceutique Hospitalier	Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Roudayna DIAB	Nanotechnologies pharmaceutiques
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Caroline GAUCHER DI STASIO	Expertise biopharmacologique

Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et environnement
Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDIAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Marie SOCHA.....	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	Hématologie

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	Sémiologie
--------------------------	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	Anglais
--------------------------	---------

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET.....	Directeur
--------------------------	-----------

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

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

Ɖ'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.

Ɖe 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 le Professeur François BONNEAUX,
Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy, Praticien hospitalier**

*Pour m'avoir fait l'honneur de diriger et présider le jury de cette thèse.
Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre disponibilité, vos conseils, vos encouragements et votre aide qui ont permis son aboutissement.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.
Sincères remerciements.*

A ma directrice de thèse,

**Mademoiselle Nathalie COMMUN,
Praticien hospitalier au CHU de Nancy**

*Vous m'avez fait l'honneur de diriger aussi cette thèse et de la juger.
Je vous remercie pour votre disponibilité, le partage de vos connaissances, votre esprit critique et vos encouragements surtout dans les derniers mois.
Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.
Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.*

A mes juges,

**Monsieur le Docteur Marc DEBOUVERIE,
Docteur en médecine, Neurologue au CHU de Nancy**

*Vous avez accepté, avec un grand intérêt, de juger ce travail.
Merci pour toutes vos réponses à mes questions.
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.*

**Madame Monique DURAND,
Pharmacien titulaire d'officine à Champigneulle, Présidente du conseil de l'ordre des pharmaciens de Lorraine**

*Pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury de thèse. Soyez assurée de l'honneur que vous me faites. Pour votre encadrement et le partage de vos connaissances durant toutes mes années d'études et plus particulièrement lors de mon stage de 6^{ème} année.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.*

Je remercie également,

**Madame Nathalie DUPOIRIEUX ALLOTO,
Laboratoire Biogen Idec**

*Pour m'avoir aidée à l'élaboration de cette thèse et pour tous vos conseils avisés. Pour avoir contribué à la réussite de cette journée.
Sincères remerciements.*

**Madame Isabelle CUILLERE,
Attachée de Recherche Clinique Réseau LORSEP**

*Un grand merci pour m'avoir aidée et encadrée lors du recueil des données des patients.
Avec toute ma gratitude.*

Les infirmières de l'hôpital de jour du CHU de Nancy,

Un grand merci pour avoir eu la gentillesse de diffuser les questionnaires auprès des patients.

A ma mère,

*Merci pour ton soutien, ta présence durant toutes ces années qui ont été plus ou moins faciles.
Pour avoir toujours cru en moi.
Pour m'avoir encouragée sans cesse sur cette voie qui aboutit ce jour.
Un immense merci pour ton amour inlassable.*

A mes sœurs Anne-Laure et Aude ainsi qu'à mon beau frère Augustin,

*Merci d'être là.
Pour tous ces moments passés ensemble...
Pour votre grande patience face à mon caractère changeant lors des révisions d'examens.
Merci pour votre amour.*

A ma grand-mère,

*Qui a suivi avec intérêt toutes mes années d'études.
Que tu puisses être fière de ta petite fille en ce jour.*

A mon grand-père,

*Tu nous as quittés trop tôt.
J'aurais aimé que tu participes à ma thèse.*

A Nicolas,

*Un grand merci pour tout ce que tu m'apportes.
Avec tout mon amour.*

A ma famille,

*Vous tous qui êtes venus en ce jour et pour tous ceux qui n'ont pas pu se déplacer.
Je tiens fort à vous.*

A tous mes amis de longues dates,

*Marie-Anne, Quitterie, Marion, Charlotte, Bénédicte...et tous ceux que j'oublie. Merci pour
votre présence, votre écoute durant toutes ces années.
Que notre amitié dure toujours.*

A mes chers amis de faculté,

*Amélie, Laure-Anne, Amandine, Pauline, Coralie, Delphine, Loïc, Alexandre... avec qui j'ai
partagé les bancs de la fac.
A nos délires, nos bonheurs partagés ensemble. Pour m'avoir aidée et (sup)portée dans mes
études.*

A l'équipe de la pharmacie DURAND,

*Un grand merci pour m'avoir accueillie parmi vous, pour avoir participé à ma formation et
pour l'expérience que vous m'avez apportée.
Merci pour votre patience, vos conseils, votre gentillesse et pour tous les bons moments
passés ensemble.*

A tous ceux qui nous ont quittés,

Vous êtes aujourd'hui présents dans mon cœur.

Sommaire

INTRODUCTION	- 1 -
PARTIE 1: LA SCLÉROSE EN PLAQUES	- 3 -
<i>Chapitre 1 : Généralités sur la pathologie</i>	- 4 -
1. Anato-pathologie	- 4 -
2. Etiologie et Epidémiologie	- 6 -
3. Physiopathologie	- 8 -
3.1. Une attaque immunitaire.....	- 8 -
3.2. Mécanisme physiopathologique de la SEP	- 10 -
4. Les formes d'évolution de la SEP	- 12 -
5. Symptômes	- 14 -
6. Diagnostic.....	- 16 -
6.1. Critères diagnostiques.....	- 16 -
6.1.1. Interrogatoire et examen neurologique	- 16 -
6.1.2. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).....	- 17 -
6.1.3. Etude des potentiels évoqués	- 18 -
6.1.4. Examen du liquide céphalo-rachidien (LCR)	- 19 -
6.2. Classification	- 20 -
6.3. Diagnostic différentiel	- 22 -
<i>Chapitre 2 : Les traitements de la SEP</i>	- 23 -
1. Traitement des poussées	- 26 -
2. Traitement de fond	- 27 -
2.1. Les immunomodulateurs.....	- 28 -
2.1.1. Interférons (IFN).....	- 29 -
2.1.2. Acétate de glatiramère	- 30 -
2.2. Les immunosuppresseurs	- 31 -
2.2.1. Natalizumab	- 31 -
2.2.2. Azathioprine.....	- 31 -
2.2.3. Cyclophosphamide.....	- 32 -

2.2.4. Mitoxantrone.....	- 32 -
3. Traitement symptomatique.....	- 33 -
<i>Chapitre 3 : Natalizumab (Tysabri®)</i>	- 35 -
1. Mécanisme d'action du natalizumab	- 35 -
2. Indication.....	- 37 -
3. Résultats cliniques du Tysabri®	- 38 -
4. Instauration du traitement et posologie	- 40 -
4.1. Instauration du traitement	- 40 -
4.2. Poursuite du traitement	- 40 -
4.3. Posologie.....	- 41 -
5. Effets indésirables	- 42 -
5.1. Réactions allergiques.....	- 42 -
5.2. Anticorps persistants anti natalizumab	- 42 -
5.3. Infections	- 43 -
5.4. Troubles hépatiques	- 44 -
5.5. Effets sur les paramètres biologiques	- 44 -
5.6. Autres effets indésirables.....	- 45 -
6. Les contre-indications	- 45 -
7. Commission de la transparence.....	- 46 -
7.1. Service médical rendu.....	- 46 -
7.2. Amélioration du service médical rendu	- 46 -
7.3. Recommandations de la Commission de la Transparence.....	- 46 -
8. Données administratives.....	- 47 -
8.1. Prescription.....	- 47 -
8.2. Remboursement	- 47 -
 PARTIE 2: BILAN DES ETUDES	 - 48 -
<i>Chapitre 1: Bilan d'utilisation du natalizumab au CHU du Nancy</i>	- 49 -
1. Objectif.....	- 49 -
2. Matériel et méthode.....	- 49 -
3. Résultats	- 50 -
3.1. Généralités	- 50 -
3.2. Résultats bruts de l'étude.....	- 57 -
3.2.1. Répartition des patients en fonction du sexe.....	- 57 -

3.2.2. Répartition des patients en fonction de l'âge.....	- 58 -
3.2.2.1. Au moment de l'apparition des premiers symptômes.....	- 58 -
3.2.2.2. En Juin 2009	- 58 -
3.2.3. Répartition des patients en fonction de l'ancienneté de la SEP au moment de la mise en route du traitement par natalizumab.....	- 59 -
3.2.4. Répartition des patients en fonction du type de SEP	- 59 -
3.2.5. Evaluation du handicap à l'instauration du traitement.....	- 60 -
3.2.6. Répartition des patients en fonction des traitements de fond reçus antérieurement au natalizumab (nombre et type).....	- 60 -
3.2.7. Effet bénéfique du natalizumab sur le nombre annuel de poussées.....	- 61 -
3.2.7.1. Nombre annuel de poussées avant la mise en route du natalizumab	- 61 -
3.2.7.2. Nombre annuel de poussées après la mise en route du natalizumab.....	- 62 -
4/ Discussion	- 62 -
4.1. Présentation des patients	- 62 -
4.1.1. Répartition des patients en fonction du sexe	- 62 -
4.1.2. Répartition des patients en fonction de l'âge	- 63 -
4.1.2.1. Au moment de l'apparition des premiers symptômes.....	- 63 -
4.1.2.2. En Juin 2009	- 63 -
4.1.3. Répartition des patients en fonction de l'ancienneté de la SEP au moment de la mise en route du traitement par natalizumab.....	- 64 -
4.1.4. Répartition des patients en fonction du type de SEP	- 64 -
4.1.5. Evaluation du handicap à l'instauration du traitement.....	- 64 -
4.1.6. Répartition des patients en fonction des traitements de fond reçus antérieurement au natalizumab (nombre et type)	- 65 -
4.1.7. Effet bénéfique du natalizumab sur le nombre annuel de poussées.....	- 66 -
4.1.7.1. Nombre annuel de poussées avant la mise en route du natalizumab	- 66 -
4.1.7.2. Nombre annuel de poussées après la mise en route du natalizumab.....	- 66 -
4.2. Traitement par natalizumab	- 67 -
4.2.1. Etude des effets indésirables du natalizumab	- 67 -
4.2.1.1. Réactions allergiques	- 67 -
4.2.1.2. Immunogénicité	- 68 -
4.2.1.3. Infections	- 68 -
4.2.1.4. Effets indésirables mineurs	- 68 -
4.2.2. Arrêt du traitement.....	- 69 -
4.3. Conclusion	- 69 -

<i>Chapitre 2: Etude sur la qualité de vie des patients</i>	- 70 -
1. Objectif.....	- 70 -
2. Matériel et méthode.....	- 70 -
3. Résultats.....	- 73 -
3.1. Généralités.....	- 73 -
3.2. Etat de santé.....	- 75 -
3.3. Qualité de vie.....	- 75 -
3.4. Critères psychiques.....	- 76 -
3.4.1. Inquiétude.....	- 76 -
3.4.2. Sentiment de dépression.....	- 76 -
3.4.3. Sommeil.....	- 77 -
3.4.4. Fatigue.....	- 77 -
3.5. Critères physiques.....	- 78 -
3.5.1. Etat physique.....	- 78 -
3.5.2. Activités sportives.....	- 78 -
3.5.3. Longue promenades.....	- 79 -
3.5.4. Courtes promenades.....	- 79 -
4. Discussion.....	- 80 -
4.1. Généralités.....	- 80 -
4.2. Etat de santé.....	- 81 -
4.3. Qualité de vie.....	- 81 -
4.4. Critères psychiques.....	- 81 -
4.4.1. Inquiétude.....	- 82 -
4.4.2. Sentiment de dépression.....	- 82 -
4.4.3. Sommeil.....	- 83 -
4.4.4. Fatigue.....	- 83 -
4.4.5. Conclusion.....	- 84 -
4.5. Critères physiques.....	- 85 -
4.5.1. Capacité à effectuer les tâches quotidiennes.....	- 85 -
4.5.2. Pratiques d'activités sportives.....	- 86 -
4.5.3. Longues promenades.....	- 87 -
4.5.4. Courtes promenades.....	- 87 -
4.6. Conclusion.....	- 87 -
CONCLUSION	- 88 -
ANNEXE:.....	- 89 -

Annexe 1: Traitement de la Sclérose En Plaques	- 90 -
Annexe 2: Formulaire destiné aux patients au moment de l’instauration du traitement par natalizumab	- 91 -
Annexe 3: Formulaire destiné aux patients au bout de 2 ans de traitement par natalizumab	- 92 -
Annexe 4 : Etude TYSEDEMUS, fiche d’inclusion	- 93 -
Annexe 5: Etude TYSEDEMUS, fiche mensuelle de suivi.....	- 97 -
 <i>BIBLIOGRAPHIE</i>	 - 98 -
 <i>LISTE DES ILLUSTRATIONS</i>	 - 103 -

Abréviations

Ac	Anticorps
ADN	Acide DesoxyriboNucléique
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EGS	Edmus Grading Scale
FDA	Food and Drug Administration
FFN	Fédération Française de Neurologie
Gd	Gadolinium
IDR	Intradermo Réaction
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IL2	Interleukine 2
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
ISMA	Inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion
ISMA	Inhibiteur Sélectif des Molécules d'Adhésion
IV	Intra veineux (neuse)
JC	virus John Cunningham
LCR	Liquide Céphalo Rachidien
LEMP	Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive
LORSEP	Réseau Lorrain de Sclérose En Plaques
NFS	Numération Formule Sanguine
NORB	Névrite Optique Rétrobulbaire
PE	Potentiel Evoqué
PEA	Potentiel Evoqué Auditif
PES	Potentiel Evoqué Sensitif
PEV	Potentiel Evoqué Visuel
RCP	Résumé des Caractéristiques des Produits
R-R	Récurrente-Rémittente
SEP	Sclérose En Plaques
SMR	Service Médical Rendu
SNC	Système Nerveux Central
T2A	Tarifcation de l'Activité
TCR	T Cell Receptor
TH1	Lymphocyte T Helper 1
TH2	Lymphocyte T Helper 2
THC	Tétrahydrocannabinol
TNF	Tumor Necrosis Factor
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1

Introduction

Maladie démyélinisante inflammatoire du système nerveux central, la Sclérose En Plaques (SEP) est la maladie la plus répandue chez les jeunes adultes. Elle se définit par une caractéristique anatomo-pathologique disséminée dans le temps et dans l'espace. La destruction des gaines de myéline associée à un syndrome inflammatoire engendre des troubles de la conduction de l'influx nerveux. La cause de cette maladie reste encore inconnue. Inégalement répartie dans le monde, elle représente la première cause de handicap neurologique. C'est une maladie chronique qui évolue le plus souvent par poussées plus ou moins agressives séparées par des phases de rémission aboutissant in fine à un déclin physique.

Longtemps considérée comme une maladie incurable, des avancées importantes dans le diagnostic et le traitement sont désormais réalisées. Aucun traitement n'est certes véritablement curatif mais un traitement de fond permet de diminuer la fréquence des poussées, voire de retarder la progression du handicap. En outre, depuis les années 1990, l'arsenal thérapeutique s'est énormément développé avec l'usage des interférons et du glatiramère puis du natalizumab.

Parmi les approches thérapeutiques de la Sclérose En Plaques, certaines visent à lutter contre la réaction auto-immune ou les phénomènes inflammatoires, d'autres à promouvoir la remyélinisation et la réparation des lésions. Le traitement de fond est essentiellement constitué par les immunomodulateurs tels que les interférons (l'interféron bêta étant le traitement de fond de référence de la SEP), l'acétate de glatiramère et les immunosuppresseurs. Le traitement de fond ne peut être considéré comme la seule thérapeutique. Il doit être associé au traitement des poussées (principales caractéristiques de la Sclérose En Plaques). Le traitement symptomatique joue un rôle important dans la maladie et dans l'amélioration de la qualité de vie du patient et ne doit en aucun cas être négligé.

La première partie de notre travail traitera de la physiopathologie de la maladie puis de la thérapeutique médicamenteuse. Le natalizumab, un nouveau traitement immunosuppresseur, sera étudié plus en détails. L'apparition de cas de LeucoEncéphalopathie Multifocale

Progressive (LEMP) chez certains patients a entraîné un arrêt de commercialisation de ce médicament en 2004. D'abord commercialisé sous le nom d'Antegren[®] aux Etats-Unis puis sous le nom de Tysabri[®] (natalizumab), il fait l'objet d'un retour sur le marché en juin 2006, obtenant ainsi son Autorisation de Mise sur le Marché européenne.

La seconde partie de cette thèse concernera deux études réalisées à l'Hôpital Central de Nancy. D'une part, les dossiers des 60 patients traités par natalizumab au CHU de Nancy ont été analysés, ceci afin de déterminer le cadre de prescription de ce nouveau traitement.

D'autre part, la qualité de vie du patient est un aspect auquel on attachera de l'importance. L'Organisation Mondiale de la Santé opte effectivement pour l'amélioration de la qualité de vie pour les personnes atteintes de maladies chroniques. C'est un domaine très large qui ne s'arrête pas seulement à l'état de santé mais également à l'état physique et psychologique du patient. Nous avons donc réalisé une enquête « Qualité de vie » auprès de 18 patients atteints de Sclérose En Plaques et traités par natalizumab.

L'objectif était de faire le point sur le nouveau traitement et de mieux cerner le ressenti sur la qualité de vie de ces patients en proposant un questionnaire portant sur des critères aussi bien psychiques que physiques.

Partie 1:
La Sclérose En Plaques

Chapitre 1 : Généralités sur la pathologie

1. Anatomico-pathologie

Chez les êtres évolués, une cellule nerveuse va assurer non seulement la réception, l'intégration mais aussi la transmission des informations. La transmission nerveuse se fait par l'intermédiaire de plusieurs neurones qui sont en rapport les uns avec les autres par leurs dendrites ou par l'articulation d'un axone avec les dendrites d'une ou de plusieurs cellules voisines. La jonction entre les éléments de deux cellules constitue une synapse. [1]

L'isolement du tissu cérébral par rapport au reste du corps est réalisé par la barrière hémato-encéphalique. Cette barrière sélective empêche ainsi de nombreuses substances de passer du courant sanguin dans le tissu cérébral à travers la paroi capillaire.

Le tissu nerveux est composé de cellules nerveuses (figure 1) et de cellules de soutien (la glie ou cellules gliales). La cellule nerveuse ou neurone est l'unité fonctionnelle du système nerveux.

Un neurone comprend :

- un corps cellulaire avec, au centre, un noyau cellulaire.
- des dendrites, des prolongements permettant la réception de l'influx nerveux.
- un prolongement principal, l'axone, qui conduit l'influx nerveux et le transmet à d'autres cellules. L'axone s'entoure d'une gaine de myéline (lipoprotéine produite par les cellules d'enveloppement). Cette gaine sera interrompue à des intervalles réguliers : les étranglements de Ranvier. A ce niveau, l'axone est donc complètement nu et des échanges ioniques peuvent avoir lieu.

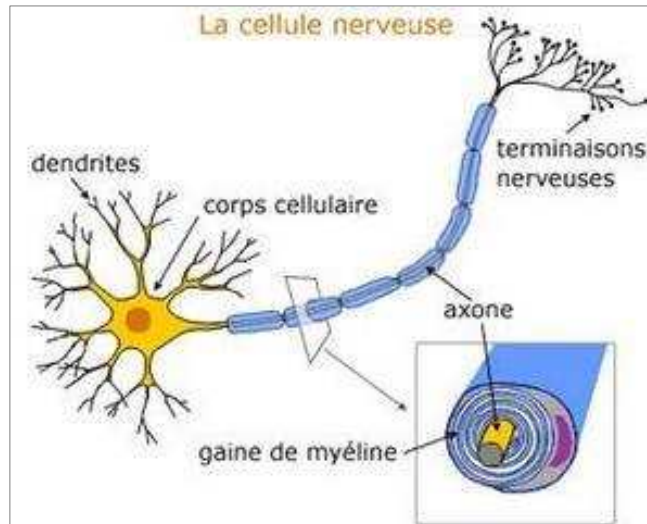


Figure 1 : Structure d'un neurone [2], [3]

A quelque niveau que ce soit, le système nerveux central est formé de deux parties différentes caractérisées par leur teinte : la substance blanche (formée de fibres de conduction, c'est-à-dire des prolongements des cellules nerveuses qui apparaissent en blanc par leur enveloppe blanchâtre) et la substance grise (représentée par une accumulation de cellules nerveuses).

La substance blanche en IRM est essentiellement illustrée par la myéline. La sémiologie de cette substance peut donc être assimilée à celle des altérations de la myéline.

La Sclérose En Plaques est une maladie chronique inflammatoire du système nerveux central au pronostic variable. Une destruction, à certains endroits (plaques), de la gaine de myéline (gaine de fibres nerveuses qui protège les axones des neurones au niveau de l'encéphale et de la moelle épinière) par le système immunitaire la caractérise. Cette myéline est alors remplacée par un tissu cicatriciel (sclérose). Les impulsions des nerfs sont ralenties, parfois même interrompues. Les symptômes de la maladie apparaissent alors. [4], [5]. Le nombre, l'étendue et la fréquence d'apparition de ces plaques de démyélinisation varient d'une personne à l'autre et au cours de l'évolution de la maladie.

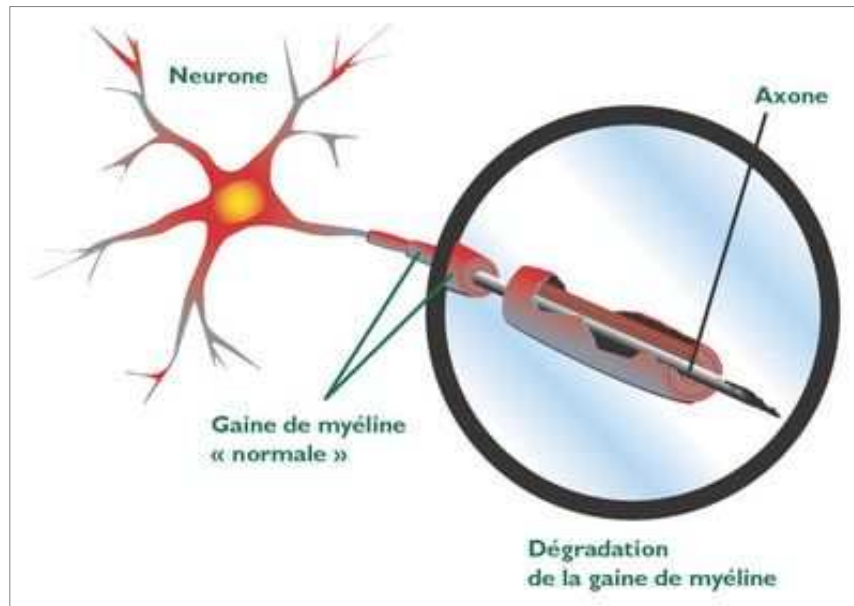


Figure 2 : Altération de la myéline dans la Sclérose En Plaques [6], [7]

La notion de dissémination des lésions dans le temps et dans l'espace est fondamentale car ces lésions ont pour conséquence d'altérer la conduction des messages nerveux. [24]

Deux événements cliniques de cette maladie sont caractéristiques : la **poussée** et la **progression**.

La poussée correspond à l'apparition de signes neurologiques ou à l'aggravation de signes préexistants, durant plus de vingt-quatre heures, à plus d'un mois de la dernière poussée et apparaissant progressivement sur quelques jours. C'est un épisode d'attaque inflammatoire de la myéline. La récupération est plus ou moins rapide, de 15 jours à 3 semaines en moyenne.

En revanche, la progression correspond à l'aggravation des signes durant six mois et plus. Elle va être source de handicap.

2. Etiologie et Epidémiologie [4], [21]

La Sclérose En Plaques est une maladie fréquente qui affecte 90 000 personnes en France, avec une incidence de 1 000 à 2 000 nouveaux cas par an. C'est la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. La maladie touche les femmes dans les deux tiers des cas. Elle survient majoritairement chez l'adulte jeune entre 20 et 35 ans (dans les trois quarts des cas). Seuls 5 % des patients en sont atteints depuis l'enfance.

On note une répartition géographique inégale, avec une différence entre le Nord et le Sud des hémisphères.



Figure 3 : Répartition Nord-Sud de la SEP [7], [8], [10]

En effet, plus on s'éloigne de l'équateur plus sa prévalence augmente. Maladie commune en Europe du Nord, en Amérique du Nord, la SEP est rare en Orient, dans les pays Arabes, en Afrique, en Amérique du Sud ou en Inde. La race caucasienne paraît plus exposée à la maladie que les Noirs d'origine Africaine, les Asiatiques, les aborigènes d'Australie ou les Esquimaux.

La France, elle, est située dans la zone de risque assez élevé.

L'existence de zones géographiques associées à une incidence très élevée a suggéré l'hypothèse de la responsabilité d'un agent infectieux sans qu'il ait pu être mis en évidence. [25]

Les causes ne sont donc pas connues avec certitude, mais l'intervention conjointe de plusieurs facteurs est probable, dont des facteurs génétiques (facteurs endogènes).

La maladie est plus fréquente dans les régions tempérées du globe; en dehors de ces dernières, elle est aussi plus répandue chez les patients ayant passé leur enfance dans ces mêmes régions, ce qui peut laisser supposer des origines liées à l'environnement. Toutefois, la nature du facteur environnemental est controversée et il n'existe aucune preuve d'une origine virale.

Dans le cas des facteurs endogènes, la concordance est de 30 % chez les vrais jumeaux et de 5 % chez les faux jumeaux, les frères et les sœurs. En revanche, la prévalence dans la population générale est de 0.1 %. Le hasard intervient aussi beaucoup dans la survenue de la Sclérose En Plaques en combinant dans le temps ces différents facteurs.

Ainsi, la géographie de la prévalence doit être interprétée comme une distribution allélique discontinue de gènes de susceptibilité, cette distribution pouvant être modifiée par des facteurs environnementaux. La SEP est par conséquent une affection multifactorielle, les facteurs génétiques et environnementaux semblant étroitement intriqués. [33]

3. Physiopathologie [7], [20], [21], [30], [35]

Dans cette pathologie, la gaine de myéline est atteinte à différents endroits. Il va alors se former des lésions, ce qu'on appelle des « plaques de démyélinisation » disséminées dans le système nerveux central. Le ralentissement de l'influx nerveux dû à ces lésions est alors responsable des symptômes de la maladie.

3.1. Une attaque immunitaire

Le système immunitaire joue un rôle certain dans la sclérose en plaque. En effet, l'origine auto-immune de la SEP met en jeu les lymphocytes T ciblant des antigènes de la myéline.

Les lymphocytes activés traversent la barrière hémato-encéphalique, ce qui est anormal, et induisent une réponse immune au niveau du système nerveux central (1 de la figure 4). Ce qui signifie que le système immunitaire de l'organisme attaquerait la myéline comme si celle-ci était un corps étranger. L'agression inflammatoire de la myéline est complétée par la mobilisation d'immunoglobulines et de différents médiateurs comme des cytokines (interféron gamma et Tumor Necrosis Factor : TNF). Ce phénomène inflammatoire conjugué à une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique est observé aux stades précoces de la démyélinisation chez les patients porteurs des formes Récurrentes-Rémittentes et secondairement progressives.

Il existe alors une expression excessive de certains antigènes du soi impliqués dans l'activation des lymphocytes T, ainsi qu'un déséquilibre fonctionnel entre les différentes

catégories de lymphocytes T au profit des lymphocytes T Helper 1 (TH1), sécrétant des cytokines pro-inflammatoires, et aux dépens des lymphocytes T Helper 2 (TH2), sécrétant des cytokines anti-inflammatoires (2 et 3 de la figure 4). L'activation immunitaire via le T1 helper, objectivée par l'expression de l'interleukine 2 entre autre est une des caractéristiques des lésions de SEP. Les lymphocytes CD8+ exercent des effets neurotoxiques sur les axones. Des foyers inflammatoires sont mis en évidence dans le système nerveux central des patients atteints. On y retrouve donc des lymphocytes T produisant des cytokines aussi bien des pro que des anti-inflammatoires, et qui vont activer les macrophages (4 de la figure 4). Ces derniers vont ainsi attaquer la myéline ce qui va entraîner une démyélinisation au niveau du neurone (5 de la figure 4). Parallèlement à cette phase, les lymphocytes B activés deviennent des plasmocytes qui sécrètent des anticorps spécifiques (Ig) attaquant la myéline (6 de la figure 4). On met ainsi en évidence la production locale de ces anticorps dans le liquide céphalorachidien des patients atteints. La destruction myélinique entraîne une altération voire un arrêt à terme de la conduction de l'influx nerveux, d'où l'apparition de symptômes variables en fonction de la zone lésée. Le processus inflammatoire est suivi d'une remyélinisation physiologique plus ou moins complète, expliquant l'apparition de séquelles.

L'évolution se fait soit par poussées séparées de rémissions de durée très variable, soit par aggravation plus ou moins continue du handicap.

Les symptômes varient donc en fonction de la localisation des lésions. L'évolution de la maladie est variable mais reste le plus souvent imprévisible. [24]

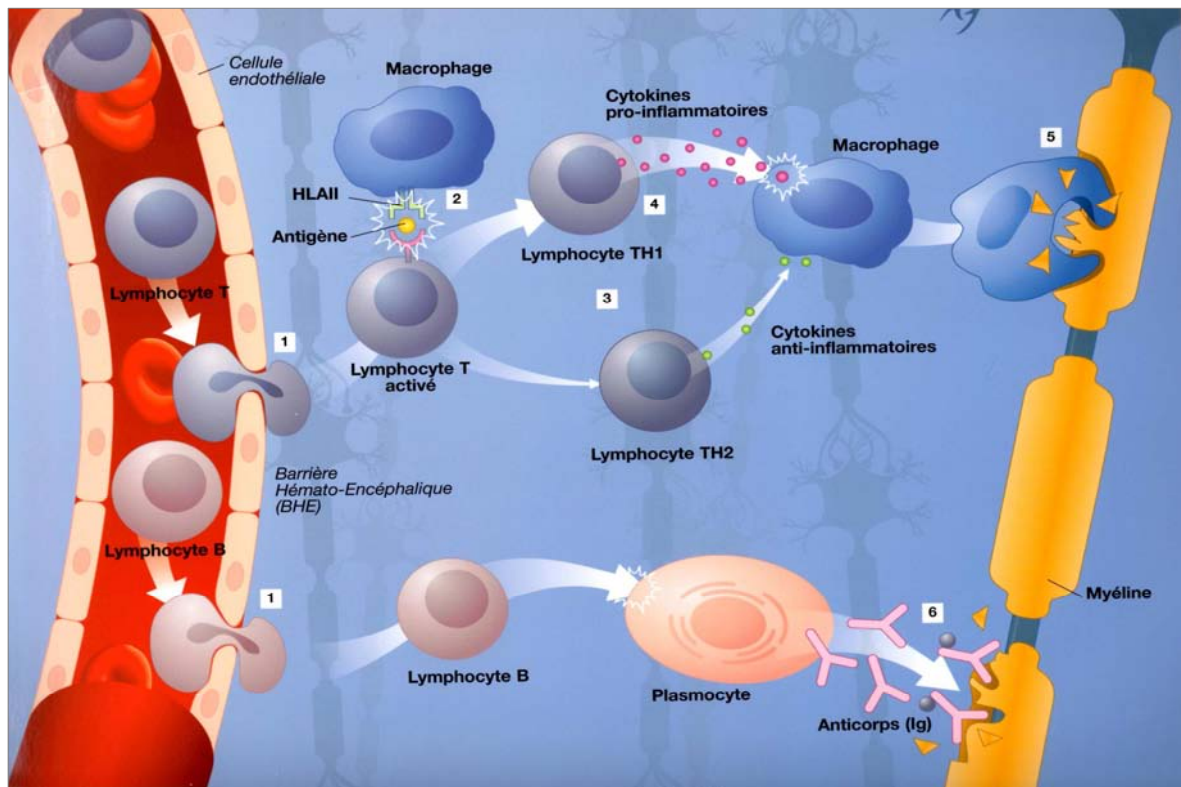


Figure 4: Une attaque immunitaire de la myéline

3.2. Mécanisme physiopathologique de la SEP

La physiopathologie de la maladie se déroule en quatre grandes étapes qui sont détaillées ci dessous : (figure 5)

- Dans un premier temps, l'atteinte de la gaine de myéline est généralement légère (sans atteinte initiale des axones). La conduction de l'influx nerveux est ralentie et perturbée.
- Une remyélinisation, c'est-à-dire une perte des oligodendrocytes, plus ou moins complète est possible, s'accompagnant d'une cicatrisation. Elle explique donc la récupération clinique après une poussée (handicap réversible).
- La démyélinisation peut en revanche s'aggraver. La conduction de l'influx nerveux est très ralentie et perturbée.

- Au fil du temps, une atteinte et une destruction de l'axone lui-même peut se produire, expliquant les séquelles après les poussées (handicap irréversible).

Ces différents éléments seront modulés selon l'âge et le type de lésion. On oppose ainsi classiquement : [36]

- les plaques récentes où la démyélinisation est en cours (plaques « actives »). Il existe dans ces plaques des infiltrats de cellules mononucléées, des macrophages contenant de nombreux produits du catabolisme myélinique et une gliose encore peu abondante.
- Les plaques anciennes « inactives ou cicatricielles », dépourvues de macrophages ainsi que de cellules lymphoïdes et qui sont le siège d'une gliose fibrillaire intense.

La coexistence chez le même malade et au sein de la même plaque des deux types de lésions est habituelle. Elle témoigne de leur développement étagé dans le temps.

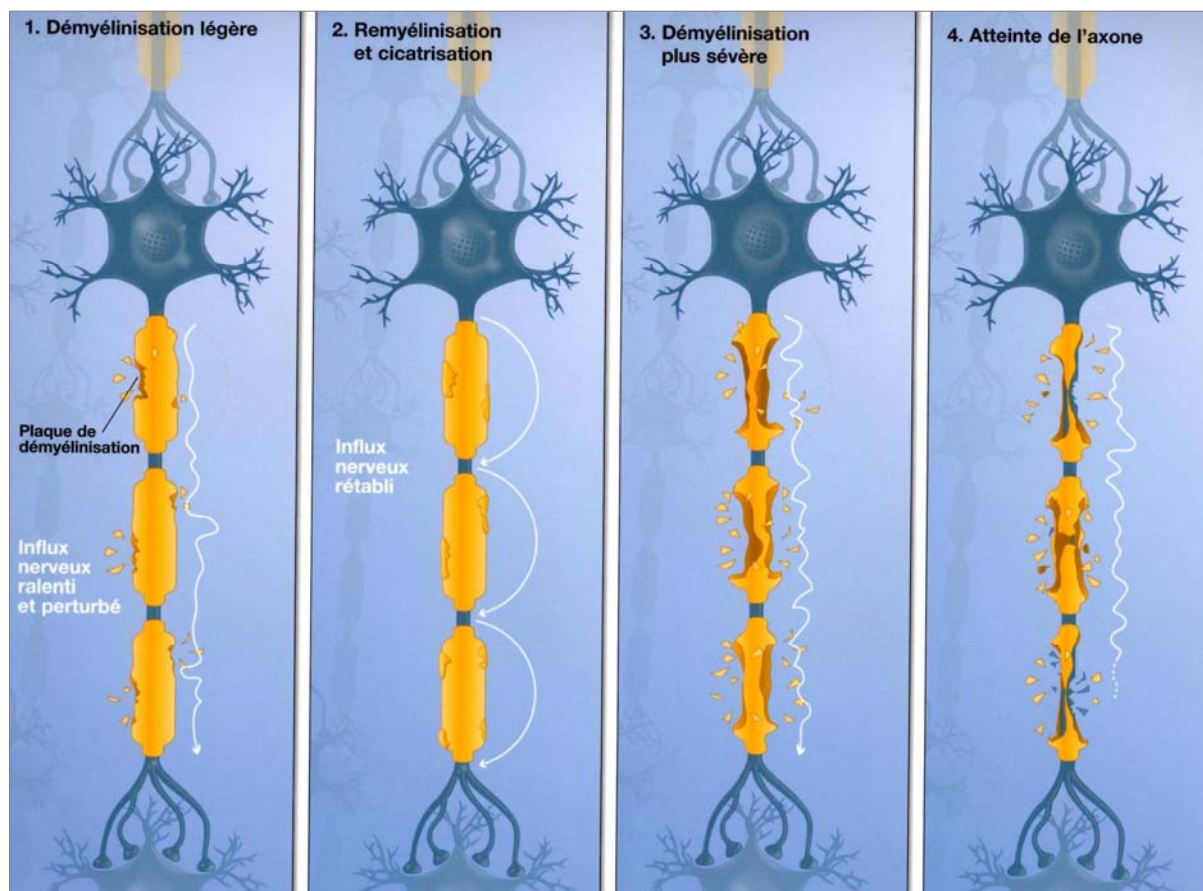


Figure 5 : Physiopathologie de la SEP [7]

4. Les formes d'évolution de la SEP

L'évolution de la maladie est très variable selon les personnes. Trois principales formes d'évolution de la Sclérose En Plaques peuvent exister, on parle alors de formes évolutives. [9], [14], [18]

La **forme Récurrente-Rémittente (R-R)** est la plus fréquente (figure 6). Cette évolution est caractérisée par l'apparition de poussées suivies d'une phase de rétablissement (forme avec ou sans séquelles). Cette forme touche 85 à 90 % des patients au début de la maladie. Il n'y a pas de progression de la maladie pendant la période incluse entre deux rechutes. Cette forme peut toujours évoluer vers une forme secondairement progressive.

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

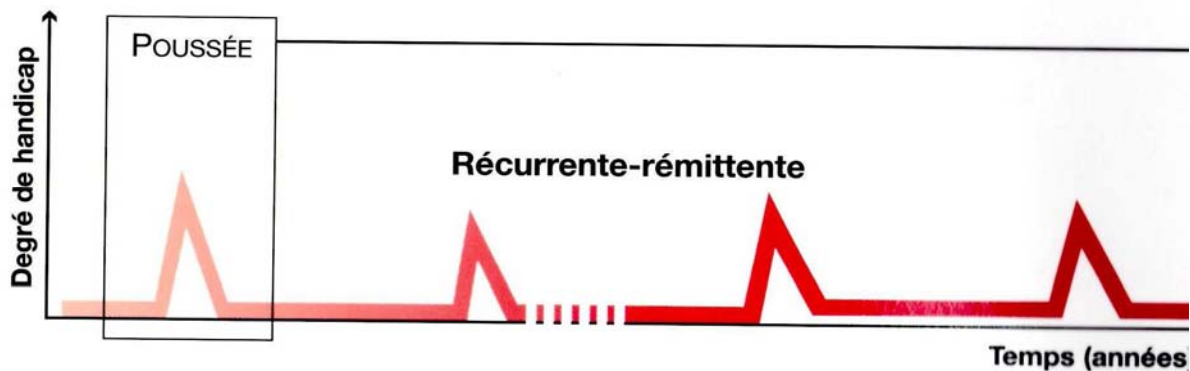


Figure 6 : Forme Récurrente-Rémittente de la SEP [7]

La **forme secondairement progressive** (figure 7) succède à la forme Récurrente-Rémittente à plus ou moins long terme. Dans ce dernier mode, au bout de 10 ans, les troubles neurologiques s'installent. Les poussées peuvent se surajouter à cette période d'aggravation progressive (ce sont les formes actives). Elle comporte peu ou pas de rechutes, des rémissions mineures et des phases de plateau.

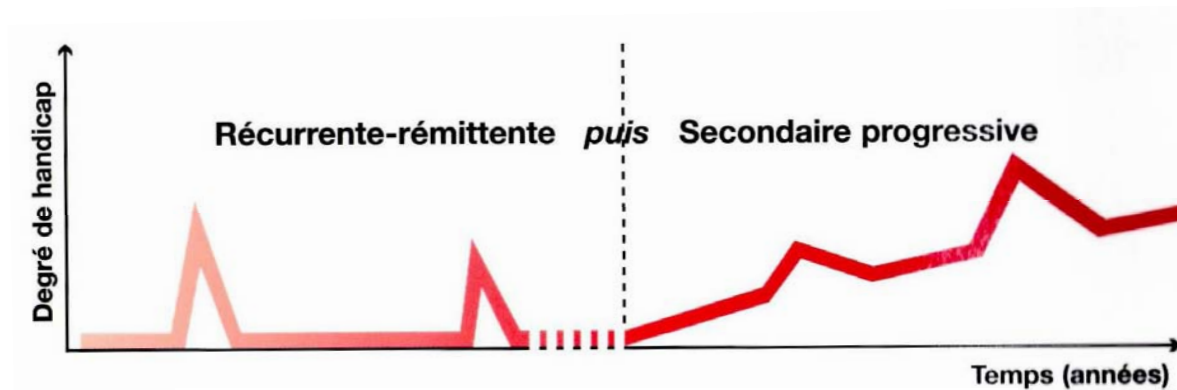


Figure 7 : Forme secondairement progressive de la SEP [7]

La **forme primaire progressive** (figure 8) atteint 10 à 15 % des patients au début de la pathologie. C'est une forme qui, comme son nom l'indique, est d'emblée progressive. Cette progression se fera de manière continue dès son début avec, de temps en temps, des périodes de stabilité. Cependant, ces phases de plateau ne permettent que des améliorations mineures et temporaires. On peut donc avoir quelques poussées plus ou moins bien identifiées au cours de l'évolution. Dans ce cas, le handicap neurologique apparaît d'emblée en quelques mois, sans épisodes de poussée. La localisation est alors le plus souvent médullaire. Dans ce cas-là, c'est l'IRM qui montrera la dissémination spatiale et temporelle des lésions [14]. Ainsi, ces patients présenteront un déficit des fonctions neurologiques dès le début de la maladie, sans poussée aiguë.

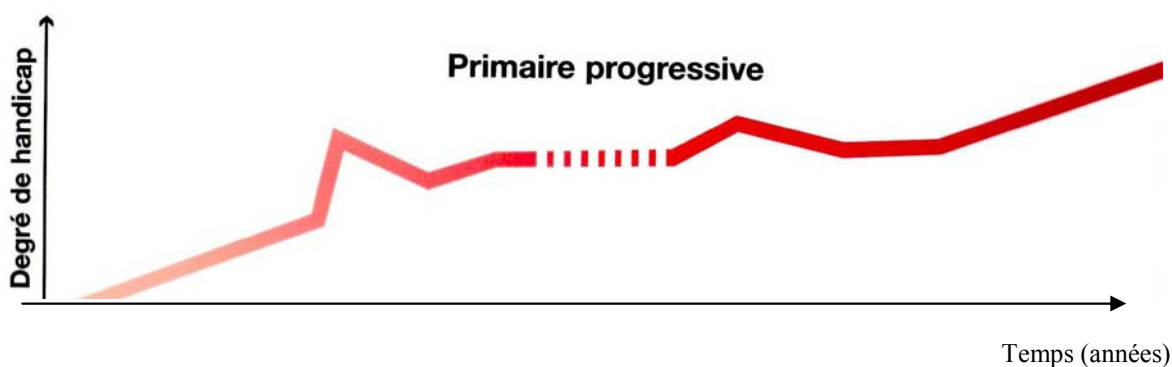


Figure 8 : Forme primaire progressive [7]

Une dernière forme peut exister. Il s'agit de la **forme progressive avec poussées** (figure 9), qui se manifeste pour sa part par une progression de la maladie depuis son début avec des poussées aiguës clairement identifiées, avec ou sans récupération. La progression se poursuit donc pendant la période comprise entre deux rechutes.



Figure 9: Forme progressive avec poussées [7]

Quelque soit le mode d'évolution, il semble exister un seuil de progression du handicap clinique, à partir duquel débute une neurodégénérescence « programmée ». [18]

5. Symptômes [7], [22], [23]

Les plaques ainsi formées empêchent les fibres nerveuses atteintes de conduire normalement l'influx nerveux, ce qui entraîne des troubles d'intensité et de localisation très variables, en fonction de la zone où elles apparaissent. La maladie se manifeste sous forme de poussées de courte durée, suivies d'une régression des signes dans environ 85 % des cas (c'est la forme Récurrente-Rémittente). Dans 15% des cas, la maladie est d'emblée progressive et s'aggrave sans discontinuité.

Les signes neurologiques révélateurs de la première poussée sont variés et sont en relation avec la zone du système nerveux central touchée.

Trois symptômes sont fréquemment retrouvés dans la Sclérose En Plaques et peuvent survenir en dehors des poussées; ceux-ci s'expliquent par des phénomènes résultant de l'atteinte de la gaine de myéline.

Le premier est le **symptôme d'Uthoff** : il s'agit d'une aggravation des symptômes de la maladie lors de l'augmentation de la température corporelle (par exemple lors d'un effort physique ou d'un bain chaud). Ce phénomène est essentiellement dû au phénomène de ralentissement de la conduction de l'influx nerveux aggravé par la chaleur.

Les **paresthésies continues** (33 % des cas) sont un ensemble de signes sensitifs à type de fourmillements, engourdissements, picotements. Elles vont être liées au fait que la démyélinisation entraîne une lésion du nœud de Ranvier et de la gaine de myéline avec perte de l'influx sensitif. Cette structure altérée entraîne ainsi un phénomène de conduction discontinue.

Le **signe de Lhermitte** est le dernier symptôme fréquent lié à l'atteinte de la myéline. C'est une sensation caractérisée par une décharge électrique brève qui descend le long de la colonne

vertébrale et des membres inférieurs. Elle va être déclenchée par la flexion de la nuque en avant. En effet, lors de la flexion, l'étirement de la moelle cervicale crée une stimulation mécanique à laquelle ces neurones hyperexcitables répondent par une décharge électrique. Ce signe est dû au phénomène d'hyperexcitabilité des neurones « mis à nu » par la démyélinisation dans la moelle cervicale. Des courts-circuits vont alors se produire entre deux neurones adjacents dépouillés de leur gaine de myéline.

On peut aussi avoir d'autres symptômes tels que des **troubles moteurs** retrouvés dans la moitié des formes Récurrentes-Rémittentes. Les patients se plaignent d'une faiblesse musculaire lors d'un effort (pied qui « accroche » le sol après une longue marche, difficultés à porter des charges lourdes).

Nous trouvons aussi des **troubles visuels** (20 à 25 % des cas) caractérisés par une névrite optique rétrobulbaire (NORB) en relation avec la souffrance du nerf optique.[37] Très fréquente dans la SEP, la névrite optique se manifeste par une douleur unilatérale aiguë ou subaiguë accentuée par les mouvements oculaires. Une baisse de l'acuité visuelle s'installe progressivement, touchant principalement la vision centrale (vision floue), et conduit parfois à une perte totale de la vision. L'atteinte bilatérale simultanée est rare et la grande majorité des patients retrouvent une vision normale dans les deux à six mois suivant un épisode aigu [18]

Des **troubles de l'équilibre** sont rares au début de la maladie. Etant liés à une atteinte du cervelet ou du système vestibulaire, ils se manifestent par une démarche ébrieuse ou par des vertiges.

Nous pouvons aussi noter des **troubles génito-urinaires** se retrouvant fréquemment au cours de l'évolution de la maladie (75 % des patients en souffrent). Ils proviennent essentiellement de l'atteinte de la moelle épinière pour les troubles urinaires. Il convient de bien définir le type de troubles car il existe des traitements spécifiques. Ils se traduisent soit par une impériosité (souvent accompagnée d'incontinence) soit par une gêne obligeant à forcer pour évacuer les urines. Ces fuites urinaires témoignent le plus souvent d'une hyperactivité du détrusor, le muscle assurant la contraction de la vessie lors de la vidange. La dysurie peut en revanche entraîner une rétention urinaire (accumulation d'urine dans la vessie). En ce qui concerne les troubles génitaux pouvant survenir ils vont se manifester chez l'homme par des troubles de l'érection, alors qu'on va noter une baisse de la libido et de la lubrification vaginale chez la femme. [7]

Il existe aussi une **altération des fonctions cognitives**, avec des difficultés de concentration, des troubles de la mémorisation ou des épisodes dépressifs. On relève aussi des **troubles généraux** tels qu'une fatigue marquée, des douleurs, des troubles de l'humeur (anxiété,

dépression...), des troubles paroxystiques (névralgies faciales ou myoclonies), mais il ne s'agit en rien d'un élément très caractéristique de la maladie.

6. Diagnostic

Du fait de l'absence de marqueur diagnostique spécifique de la SEP, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et évolutifs. Il suppose aussi l'absence de toute autre affection susceptible d'expliquer les signes observés.

6.1. Critères diagnostiques

Le diagnostic de cette maladie repose sur quatre critères de confirmation:

- absence de syndrome inflammatoire.
- dissémination dans l'espace des lésions: il convient donc de démontrer que le malade présente au moins deux lésions distinctes dans son SNC.
- dissémination dans le temps des lésions correspondant à la survenue d'au moins deux épisodes ou foyers lésionnels séparés dans l'espace. Chaque poussée peut donner des signes neurologiques différents des précédentes poussées dans cette dissémination.
- analyse du liquide céphalorachidien (LCR).

6.1.1. Interrogatoire et examen neurologique

L'interrogatoire du patient et un examen neurologique sont primordiaux. On cherche ainsi à connaître les signes cliniques, les antécédents personnels et familiaux. On effectue un bilan complet de la première poussée, afin notamment de localiser les foyers lésionnels: médullaires, cérébelleux, cérébraux...

Il faut savoir qu'aucun symptôme, considéré isolément, n'est spécifique de la Sclérose En Plaques. Deux points sont importants à souligner, l'âge de début des symptômes et le sexe du patient.

6.1.2. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'imagerie par résonance magnétique [14], [29] est l'examen complémentaire le plus approprié; il occupe donc une place fondamentale dans le diagnostic, selon la dernière réunion internationale de consensus sur la SEP. [29]. Il sera ainsi effectué dès le premier évènement clinique, sans attendre la survenue d'une seconde poussée, pour affirmer la dissémination temporelle. L'enjeu pourra en être le démarrage d'un traitement précoce.

Les plaques de démyélinisation apparaissent sous la forme d'hyper signaux de la substance blanche en T2; ainsi le liquide céphalo-rachidien apparaît blanc sur les séquences. Elles peuvent aussi apparaître en hypo signaux (« trous noirs ») en T1. Ces taches blanches ou noires sont des lésions de démyélinisation, témoignant ainsi de l'augmentation du contenu en eau. Au début de la maladie, l'IRM est normale dans un tiers des cas.

Cet examen permet non seulement d'écarter d'autres diagnostics, mais aussi de suivre l'évolution sous traitement et de contrôler les essais thérapeutiques.



Figure 10 : IRM d'un patient atteint de Sclérose En Plaques. [10]

Toutes les lésions visualisées n'ont pas forcément une expression clinique, ce qui peut permettre dans le cas de signe neurologique isolé d'obtenir le critère de dissémination spatiale.

La dissémination temporelle des lésions est quant à elle recherchée en T1, après injection de gadolinium (Gd). L'existence d'un rehaussement du signal traduit l'ouverture de la barrière

hémato-encéphalique et donc la constitution de lésions inflammatoires récentes. Celles-ci peuvent donc coexister avec des lésions anciennes confirmant un processus étalé dans le temps.

Cet examen met en évidence à la fois leur dissémination spatiale et temporelle.

6.1.3. Etude des potentiels évoqués

Avant l'arrivée de l'IRM, les troubles de la conduction axonale consécutifs à la démyélinisation permettaient de mettre en évidence les lésions cliniquement silencieuses.

Les potentiels évoqués (PE) ([11], [27], [28]) visuels, auditifs, sensoriels et moteurs mesurent la vitesse de conduction des diverses parties du système nerveux (stimulation électrique d'un récepteur sensoriel et calcul du temps écoulé entre la stimulation et l'arrivée de l'influx nerveux dans une région précise du cerveau). Cette méthode permettra ainsi de localiser un ralentissement de la vitesse de conduction de l'influx nerveux, donc la lésion de la myéline sur un point précis de la voie visuelle, auditive, sensitive ou moteur. A présent, les potentiels évoqués, et notamment les potentiels évoqués visuels, sont réservés aux situations pour lesquelles le diagnostic est difficile à poser (dissémination spatiale des formes progressives secondaires).

Cependant, bien qu'aspécifiques, les PE sont anormaux dans 80 % des cas.

Les **potentiels évoqués visuels** (PEV) mesurent la vitesse de conduction dans les fibres qui unissent rétine et lobe occipital du cerveau (zone de la vision): ce test peut révéler des plaques insoupçonnées sur les nerfs optiques.

Les **potentiels évoqués auditifs** (PEA) permettent de révéler des lésions du tronc cérébral qui peuvent échapper à l'IRM.

Les **potentiels évoqués sensitifs** (PES) mesurent la vitesse de l'influx nerveux dans les voies nerveuses sensibles, qui transmettent les sensations tactiles au cerveau en passant dans la moelle et le tronc cérébral (toucher et douleur).

6.1.4. Examen du liquide céphalo-rachidien (LCR)

Dans le diagnostic de la SEP, l'apport de la biologie est majeur pour la détection d'une synthèse locale d'IgG au niveau du SNC. C'est un examen qui peut aider au diagnostic lorsque l'IRM manque de spécificité (chez les sujets âgés), lorsque la présentation clinique de la maladie est atypique ou lorsqu'elle objective un liquide inflammatoire surtout à l'occasion d'une poussée. La biologie n'apporte en revanche aucune notion de dissémination dans le temps et dans l'espace.

Lors d'un mécanisme inflammatoire on aura une augmentation du nombre de lymphocytes et une modification des gammaglobulines. Le LCR est anormal dans 90 % des scléroses en plaques.

De plus, selon le consensus de 2001 par l'International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis, [29] on recherchera essentiellement la présence des anticorps IgG sous formes de « bandes oligoclonales », témoins de l'inflammation du système nerveux central baigné par le liquide céphalo-rachidien, ainsi que l'élévation de l'index Ig. Ces anomalies sont retrouvées chez 95% des patients atteints.

Deux paramètres principaux orientent vers une SEP :

- *Profil oligoclonal des IgG dans le LCR*

Le principe d'analyse est basé sur la comparaison des profils de migration électrophorétique des IgG du LCR et du sérum. La prolifération préférentielle d'un nombre limité de clones lympho-plasmocytaires se traduit par l'apparition de plusieurs bandes distinctes d'IgG dans le LCR (aspect dit « d'oligoclonalité »), non retrouvées au niveau du profil sérique correspondant. Cette synthèse est stable dans le temps et non modifiée par les traitements corticoïdes ou l'IFN- β .

- *Index IgG*

Cet index permet d'évaluer une présence anormalement élevée d'IgG dans le LCR (estimation quantitative d'une synthèse intrathécale). Un index d'IgG supérieur à 0.70 est considéré comme traduisant une synthèse intrathécale d'IgG. Cet index permet de tenir compte des anomalies éventuelles des taux d'albumine et d'IgG dans le sérum.

$$\text{Index IgG} = \frac{\text{IgG LCR} / \text{albumine s\u00e9rum}}{\text{IgG s\u00e9rum} / \text{albumine s\u00e9rum}}$$

6.2. Classification

Depuis 1983, le diagnostic de SEP reposait sur les crit\u00e8res de Poser [31] (tableau I). Les progr\u00e8s de l'IRM ont permis la r\u00e9vision de ces crit\u00e8res en 2001 par Mc DONALD et al. En effet ce consensus propose une classification simplifi\u00e9e en trois cat\u00e9gories [29]:

- absence de Scl\u00e9rose En Plaques.
- Scl\u00e9rose En Plaques possible (sujet \u00e0 risque de SEP, mais pour qui l'\u00e9valuation diagnostique est \u00e9quivoque).
- Scl\u00e9rose En Plaques.

Ces crit\u00e8res diagnostiques incluent \u00e0 la fois la clinique, l'IRM, ainsi que les tests paracliniques comme la biologie du LCR et les potentiels \u00e9voqu\u00e9s. (tableau II)

Tableau I : Crit\u00e8res de classification de POSER et al. [31]

	ESPACE	TEMPS	LCR
Cliniquement certaine	+	+	-
	+	+	+
Biologiquement certaine	-	+	+
	+	-	+
Cliniquement probable	-	+	-
	+	-	-
Biologiquement probable	-	-	+
SEP suspect\u00e9e	-	-	-

ESPACE: + correspond \u00e0 l'existence de plusieurs l\u00e9sions de localisations diff\u00e9rentes.

TEMPS: + quand il y a l'apparition de nouvelles l\u00e9sions sur des IRM successives.

LCR: + si le contenu est anormal.

Tableau II: Critères diagnostiques de Mc Donald et al., 2001 [29]

Présentation clinique	Examens complémentaires requis pour le diagnostic de SEP
Au moins 2 poussées Au moins 2 lésions	Aucune ^a
Au moins 2 poussées 1 lésion	Dissémination spatiale démontrée par IRM ^b ou Au moins 2 lésions IRM évocatrices de SEP et LCR positif ^c ou Attendre d'autres attaques impliquant un site différent
1 poussée Au moins 2 lésions	Dissémination temporelle démontrée par IRM ^d ou Attendre une seconde poussée
1 poussée 1 lésion (présentation monosymptomatique, syndrome clinique isolé)	1) dissémination spatiale démontrée par IRM ^b ou au moins 2 lésions IRM évocatrices de SEP et LCR positif ^d et 2) dissémination temporelle démontrée par IRM ou attendre une seconde poussée
Progression neurologique insidieuse évocatrice de SEP (SEP- R-R)	A/ LCR positif ^c et B/ dissémination spatiale démontrée par : 1) ≥ 9 lésions T2 à l'IRM cérébral ou ≥ 2 lésions à l'IRM médullaire ou 4 à 8 lésions cérébrales et 1 médullaire ou 2) PEV anormaux associés à 4 à 8 lésions cérébrales à l'IRM ou < 4 lésions cérébrales et 1 médullaire et C/ Dissémination temporelle démontrée par IRM ^d ou progression continue de la maladie pendant 1 an.

a : pas d'examen exigé mais si l'IRM et le LCR sont normaux, le diagnostic doit être posé avec précaution.

b : critères IRM : ceux de Barkhof et al. (1997), avec une lésion médullaire pouvant remplacer une lésion encéphalique.

c : LCR positif : soit présence de bandes oligoclonales d'IgG, soit élévation de l'index d'IgG.

d : critères d'IRM de dissémination temporelle de Mc Donald et al (2001).

6.3. Diagnostic différentiel [12], [30]

Les diagnostics différentiels sont multiples tant les symptômes de la Sclérose En Plaques sont variés et trompeurs, surtout lors des premières poussées. Il sera donc toujours nécessaire, devant chaque cas particulier, de discuter d'un diagnostic différentiel. Le terme de sclérose ne devra donc être utilisé que lorsque le diagnostic est certain.

Ainsi, un examen clinique général et la recherche de signes cliniques et/ou d'antécédents pouvant faire évoquer une atteinte extra-neurologique restent indispensables devant toute suspicion de SEP.

Une atteinte diffuse du système nerveux central évoluant par poussées peut être en rapport avec certaines vascularites (lupus érythémateux disséminé), une maladie de Behcet, une sarcoïdose ou une maladie de Gougerot-Sjögren. La recherche d'anomalies à l'examen général, la présence d'un syndrome inflammatoire dans le sang sont des arguments pour évoquer ces affections.

Une atteinte localisée du SNC évoluant par poussées peut amener à évoquer le diagnostic de tumeurs cérébrales ou médullaires, de lymphome primitif du SNC, de malformations vasculaires médullaires et du tronc cérébral.

A l'inverse, une atteinte progressive du SNC peut être en rapport avec une affection dégénérative, une sclérose par carence en vitamine B12, une atteinte infectieuse (maladie de Lyme, neurosyphilis) ou une affection métabolique héréditaire (adrénoleucodystrophie).

Enfin, l'encéphalomyélite aiguë disséminée doit être dissociée de la SEP puisqu'elle correspond à une démyélinisation brutale faisant suite à une vaccination ou à une infection.

Malgré peu de certitude sur l'origine de cette handicapante maladie, certains traitements peuvent diminuer la progression de la Sclérose En Plaques.

Dans les deux prochains chapitres la thérapeutique médicamenteuse va ainsi être développée.

Chapitre 2: Les traitements de la SEP

Aucun médicament n'enraye cette maladie chronique. Le handicap est précoce et la moitié de la maladie se déroule dans un état de dépendance. Traiter un malade atteint de SEP signifie également lui apporter des soins pour améliorer sa situation et lutter contre les complications tout au long de l'évolution de la maladie. Les traitements symptomatiques constituent l'essentiel de ces traitements.

L'efficacité thérapeutique se juge sur la fréquence des poussées et sur l'évolution du handicap neurologique, évalué sur le plan clinique grâce à des échelles validées:

- L'**EGS** (Edmus Grading Scale) évalue l'index ambulateur.

Il est fondamental d'estimer la marche comme paramètre de suivi de la SEP. En effet, il est vrai que l'apparition de troubles de la marche caractérise souvent des paliers évolutifs de la maladie. Cette échelle consiste en une évaluation du périmètre de la marche par l'interrogatoire et un test de marche chronométré sur 8 mètres. Ces tests, s'ils sont réalisés dans des conditions identiques, sont surtout utiles dans le suivi individuel des patients. [13]

0. *Asymptomatique.*
1. *Marche normale, mais présence d'une fatigue entravant les activités sportives ou autres.*
2. *Marche anormale, ou troubles transitoires de l'équilibre. Atteinte remarquée par l'entourage. Peut faire 8 mètres en 10 secondes ou moins.*
3. *Marche sans aide. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins.*
4. *Aide unilatérale (cane, béquille) pour la marche. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins.*
5. *Aide bilatérale (cane, béquilles, déambulateur) pour la marche. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins ou aide unilatérale mais fait 8 mètres en plus de 20 secondes.*
6. *Aide bilatérale pour la marche. Fait 8 mètres en plus de 20 secondes. Chaise roulante occasionnelle.*
7. *Marche limitée à quelques pas avec support bilatéral. Impossibilité de faire 25 pas. Chaise roulante nécessaire pour effectuer la plupart des activités.*
8. *Confiné(e) à chaise roulante, mais peut se déplacer seul(e).*
9. *Confiné(e) à chaise roulante, mais ne peut se déplacer seul(e).*

Figure 11 : Echelle EGS

- Les **systèmes fonctionnels de Kurtzke** qui vont définir le **score EDSS** (Expanded Disability Status Scale).

C'est à la fois une échelle clinique et de déficience. Elle repose sur un examen neurologique détaillé qui est subdivisé en sept items. La catégorie « autre » est réservée à une autre fonction telle que la fonction auditive. Le score donné à chaque système donne un score final évalué de 0 (aucune déficience) à 10 (décès). De façon schématique, cette échelle, dénommée dans la littérature sous le nom d'EDSS, peut être subdivisée en trois niveaux : un 1^{er} niveau (EDSS de 0 à 3) qui tient compte des déficiences fournies par l'examen clinique ; un 2^{ème} niveau (EDSS de 3.5 à 7) caractérisé par une limitation à divers degrés de la marche, un 3^{ème} niveau (EDSS > 7) au cours duquel la marche est devenue impossible. [26].

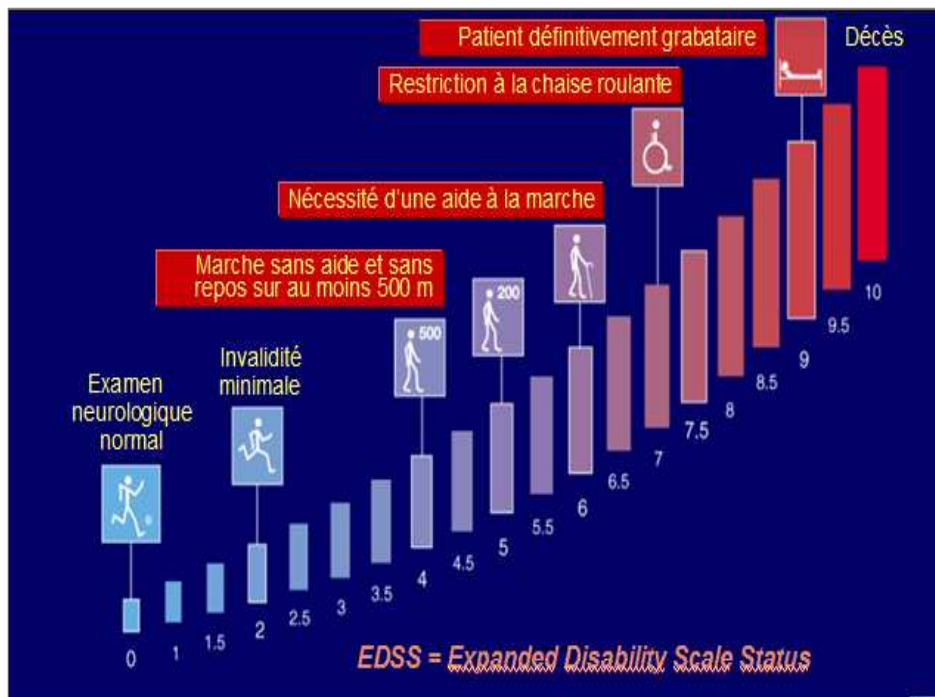


Figure 12: Echelle d'évaluation du handicap (EDSS) [46]

La plupart des patients ont une distribution bimodale des scores EDSS, avec un premier pic à 1 et une échelle à 6 (nécessité d'une canne pour marcher). L'échelle n'est pas linéaire et la prise en compte des capacités ambuloires est importante à partir d'un score à 4. Au-delà, le score dépend pratiquement exclusivement de la capacité de marche. L'apparition de démence, une perte visuelle, la faiblesse des membres supérieurs, sont très mal pris en compte dans le score. [18]

Systèmes fonctionnels de Kurtzke			
<i>Pyramidal</i>	<input type="text"/>	<i>Tronc cérébral</i>	<input type="text"/>
<i>Cérébelleux</i>	<input type="text"/>	<i>Visuel</i>	<input type="text"/>
<i>Sensitif</i>	<input type="text"/>	<i>Cérébral</i>	<input type="text"/>
<i>Sphincters</i>	<input type="text"/>	<i>Autre</i>	<input type="text"/>

Figure 13 : Systèmes fonctionnels de Kurtzke

La progression est très variable. Une étude incluant 2 319 patients pour 22 723 patients-années a révélé en 2006 une progression plus lente que celle initialement reportée. Ainsi le temps médian entre le début de la maladie et un score de 6 est de 27.9 ans, bien que la maladie progresse plus vite chez l'homme que chez la femme à partir de son début.

Néanmoins, les deux sexes ont besoin d'une canne aux mêmes âges: respectivement 58.8 et 60.1 ans.

La prise en charge thérapeutique médicamenteuse se limite à trois objectifs:

- le traitement des poussées dominé par les corticoïdes.
- les traitements de fond dont le but est de réduire et ralentir la fréquence des poussées sans modifier l'évolution. Les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs sont les chefs de file.
- le traitement des symptômes en est le dernier.

Les traitements sont particulièrement recommandés dans les formes Récurrentes-Rémittentes de la maladie.

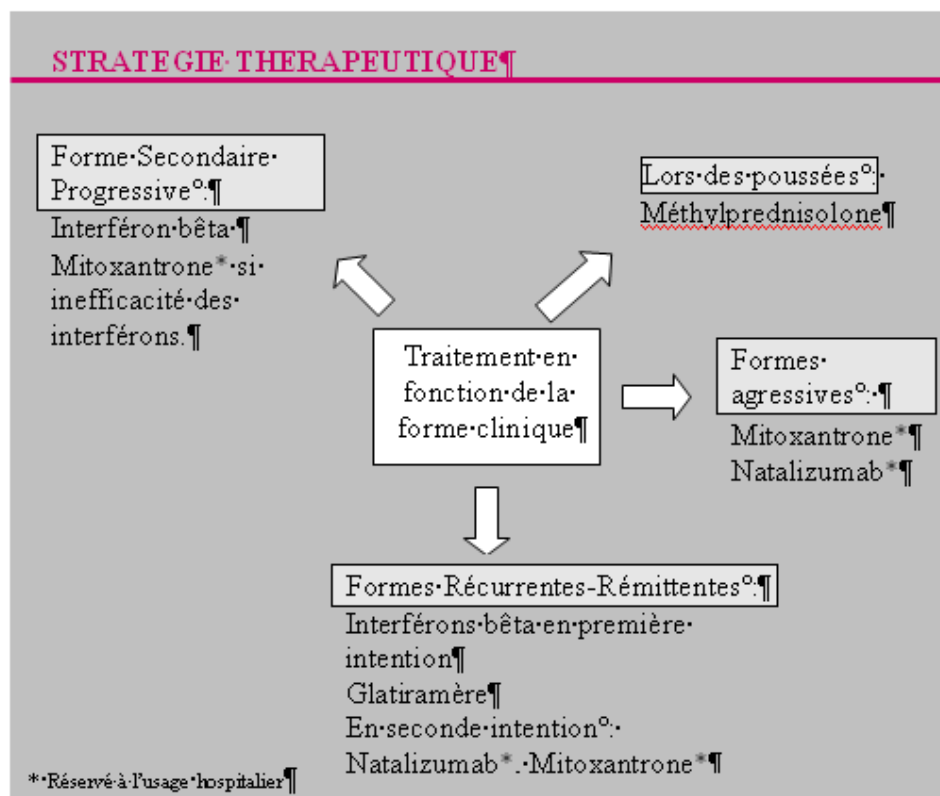


Figure 14 : Stratégie thérapeutique de la SEP

1. Traitement des poussées [4], [16], [39]

Puisque les poussées correspondent à des périodes d'inflammation aiguë, le traitement se fonde sur des médicaments anti-inflammatoires, et plus particulièrement sur les corticoïdes à

fortes doses, administrés de préférence par perfusion (voie IntraVeineuse) pendant quelques jours en milieu hospitalier, ainsi que sur le repos.

Ils permettent donc de combattre l'inflammation et de raccourcir la durée des poussées mais ne sont pas utilisés de façon prolongée. De plus, ils vont réduire les conséquences de chaque rechute sur les axones. Par contre, ils n'ont pas d'effet sur la prévention à terme de nouvelles poussées (aucune action sur les mécanismes initiateurs de rechutes), ni sur le décours évolutif de la maladie (aucune action sur les déficits acquis).

La méthylprednisolone (Solumédrol[®]) est immunosuppressive à forte dose. Le schéma thérapeutique recommandé dès que la poussée est suffisamment sévère est une cure « flash » de 500 mg à 1 g/jour en IV en trois heures pendant trois jours. Eventuellement un relais per os avec du Solupred[®] à 1 mg/kg/j peut être pratiqué mais aucune étude à l'heure actuelle ne valide l'utilisation d'une corticothérapie par voie orale.

Il est important néanmoins de tenir compte des éventuels effets secondaires de ces corticoïdes qui peuvent être importants à fortes doses et surtout si le traitement se prolonge dans le temps. Cependant, la corticothérapie est généralement bien tolérée.

2. Traitement de fond (Annexe 1)

Les stratégies thérapeutiques consistent d'une part à induire une déplétion des cellules porteuses des antigènes CD20, CD52 ou CD4, d'autre part à inhiber des cytokines telles que l'interleukine 2 (IL2), TCR (T cell receptor), et enfin à diminuer l'extravasation au niveau de la barrière hémato-encéphalique, ou à régénérer la myéline. [18]

Le traitement de fond, contrairement au traitement des poussées, est prescrit de façon continue, et cherche ainsi à freiner l'évolution de la maladie en diminuant la fréquence et l'intensité des poussées. On utilise dans ce cas soit des immunomodulateurs (tels que les interférons ou l'acétate de glatiramère) soit des immunosuppresseurs (tel que le natalizumab ou la mitoxantrone). [4], [14]

La plupart de ces médicaments ont une efficacité modeste à pondérer par l'existence de patients répondeurs ou non. Les critères d'efficacité des traitements sont variables. L'efficacité va donc être définie comme étant le pourcentage de patients sans poussée sur une période donnée.

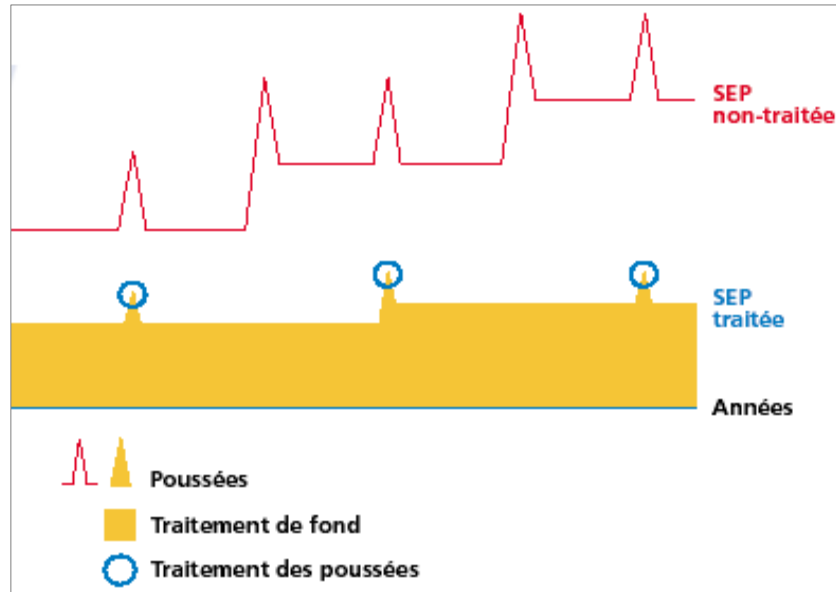


Figure 15 : Evolution d'une forme rémittente de SEP sans traitement et avec traitement [15]

2.1. Les immunomodulateurs [16], [17], [18]

Les immunomodulateurs sont les traitements de fond apparus en premier sur le marché. Ils cherchent à agir de façon sélective sur certaines phases de la réponse immunitaire. Tout patient chez lequel le diagnostic de SEP, dans sa forme Récurrente-Rémittente, est posé peut bénéficier de l'un de ces traitements.

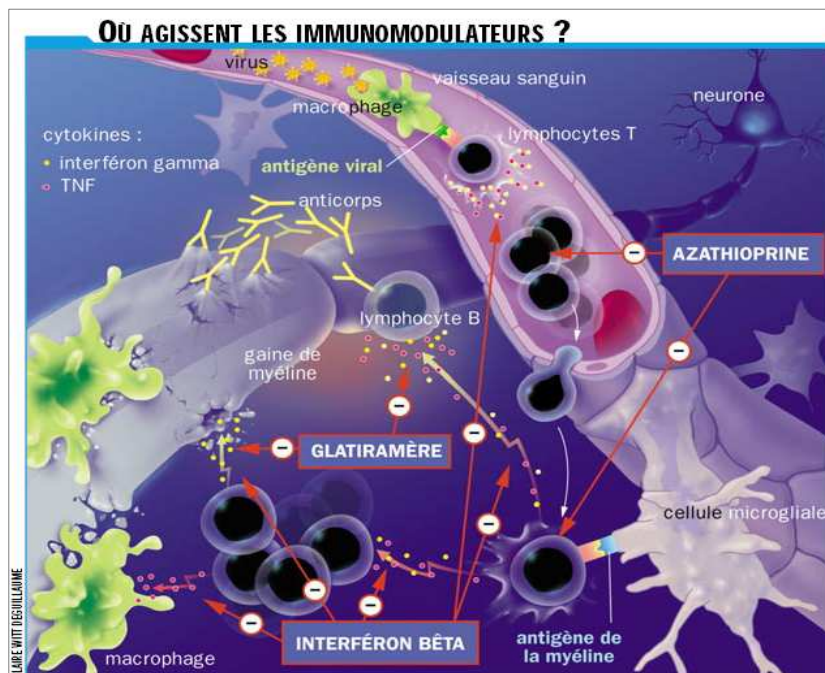


Figure 16 : Action des immunomodulateurs dans la SEP[4]

2.1.1. Interférons (IFN)

Ce sont des cytokines ayant une activité antivirale, immunomodulatrice et antiproliférative. Ils agissent en diminuant la synthèse de l'interféron gamma et du TNF, impliqués dans la formation de lésions. Les cytokines sont des petites protéines sécrétées par différents types de cellules, et qui ont une action régulatrice et stimulatrice du système immunitaire. Il en existe trois types: l'interféron alpha produit par les monocytes et les lymphocytes T, le bêta produit par les fibroblastes, et le gamma par les lymphocytes T activés. Ils agissent donc en inhibant la synthèse des protéines et des acides nucléiques qui permettent la multiplication des virus.

Trois interférons bêta sont disponibles :

- ✓ IFN bêta-1b (Bêtaféron[®]-Bayer) a été le premier à avoir l'autorisation de mise sur le marché. La dose recommandée de 8 MUI (millions d'unités internationales) s'administrent par voie sous-cutanée un jour sur deux.
- ✓ IFN bêta-1a (Avonex[®]-Biogen France SA), s'administre lui par voie intramusculaire à la dose de 30 µg, de façon hebdomadaire.
- ✓ IFN bêta-1a (Rebif[®]-laboratoires Serono), s'injecte à la dose de 22 ou 44 µg, trois fois par semaine par voie sous-cutanée.

Les IFN ont prouvé leur efficacité en diminuant la fréquence des poussées de 30 %, la progression des lésions, ainsi que celle du handicap fonctionnel. Ils sont indiqués dans le cas d'une SEP évoluant par poussées, caractérisée par au moins deux attaques avec atteinte neurologique au cours des deux années (Bêtaféron[®], Rebif[®]) ou des trois années (Avonex[®]) précédentes. Malheureusement, ces médicaments ont quelques effets indésirables tels qu'un syndrome pseudo-grippal survenant après l'injection et généralement résolutif avec du paracétamol pris avant et pendant les 24 h qui suivent l'injection. Une administration le soir atténuerait cet effet indésirable. Les autres effets indésirables rencontrés sont une réaction inflammatoire locale au point d'injection pouvant aller jusqu'à la nécrose (fréquente). Il est donc nécessaire de changer de site à chaque administration.

Au cours du traitement, un pourcentage variable de patients développe des anticorps (Ac) neutralisants (ordre décroissant : Bêtaféron[®] > Rebif[®] > Avonex[®]) [18]. Ces anticorps peuvent donc diminuer l'efficacité du traitement. Enfin, les patients qui ne développent pas

d'anticorps neutralisants au bout de 24 mois de traitement ont peu de risque d'en développer plus tard.

Les autres effets indésirables sont d'ordre hématologique (leucopénie, anémie..) ou neuropsychique (suicide...). La fonction thyroïdienne doit également être surveillée.

Bêtaféron[®], Avonex[®] et Rebif[®] sont trois médicaments à prescription initiale et renouvellement hospitaliers réservés aux neurologues. De prescription restreinte, il s'agit de médicaments d'exception et nécessitent de ce fait une ordonnance particulière à 4 volets.

2.1.2. Acétate de glatiramère

L'acétate de glatiramère (Copaxone[®]) est un polypeptide composé de quatre acides aminés, proche de la protéine de la myéline. Il paraît aussi efficace que les interférons bêta avec des effets indésirables différents mais très fréquents.

Le glatiramère agit sur la différenciation des lymphocytes T. Cet immunomodulateur dévierait la réponse immunitaire. Il favorise notamment la prolifération de certains lymphocytes T qui migrent dans le système nerveux et influencent positivement l'état inflammatoire des lésions. En effet, il va modifier les mécanismes pro-inflammatoires induits par les lymphocytes T.

Il est ainsi indiqué pour réduire la fréquence des poussées chez les patients ambulatoires ayant présenté au moins deux poussées successives, avec atteinte neurologique au cours des deux années précédentes, suivies de rémissions totales ou partielles. Il peut aussi être utilisé en cas d'inefficacité du traitement par interférons. Il n'est cependant pas indiqué dans les formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de la Sclérose En Plaques.

Il s'administre à raison de 20 mg une fois par jour. Ceci se fait en sous cutané et nécessite une alternance des sites d'injection (7 sites) afin de réduire les réactions locales.

Les effets indésirables apparaissent généralement dans les minutes qui suivent l'injection et sont des réactions très fréquentes au site d'injection. Ils sont aussi caractérisés par une vasodilatation (bouffée vasomotrice), une oppression thoracique, une dyspnée, des palpitations, une tachycardie. Ces signes disparaissent spontanément. Des anticorps neutralisants ont également été mis en évidence sans que leur signification clinique soit aujourd'hui connue.

Une seule association est à ce jour déconseillée, celle avec les interférons bêta.

C'est un médicament d'exception dont la prescription initiale et les renouvellements sont réservés aux neurologues. Une surveillance stricte est de plus obligatoire.

2.2. Les immunosuppresseurs

Ce sont des traitements plus agressifs qui sont réservés aux formes les plus graves de la SEP. En dehors du natalizumab (Tysabri[®]) utilisé en milieu hospitalier, tous les autres produits sont utilisés hors AMM.

2.2.1. Natalizumab

Le Tysabri[®] est un anticorps monoclonal et un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion (ISMA). Il est le seul agent immunosuppresseur sélectif indiqué dans la Sclérose En Plaques (cf. chapitre 3).

2.2.2. Azathioprine

L'azathioprine (Imurel[®]) est un immunosuppresseur cytotoxique agissant principalement sur les lymphocytes T et sur les cellules hématopoïétiques. En effet, il va stopper la multiplication cellulaire et cela d'autant plus efficacement que la population visée se renouvelle rapidement.

Son utilisation hors AMM dans les formes Récurrentes-Rémittentes montre une efficacité sur le nombre de poussées, sans effet sur l'évolution du handicap. Il est recommandé de ne pas l'interrompre chez les patients traités depuis plusieurs années.

La dose utilisée est de 2.5 mg/kg/j per os. Les comprimés se prennent généralement au cours des repas afin d'augmenter l'acceptabilité digestive.

A cette dose la tolérance est relativement bonne mais une surveillance régulière de l'hémogramme est nécessaire.

2.2.3. Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide (Endoxan[®]) est un agent alkylant et cytostatique. En l'état actuel des connaissances, il pourrait être indiqué en traitement d'attaque dans des formes rebelles et menaçantes, rapidement évolutives, chez les sujets jeunes (avant 28 ans). Cependant ce médicament n'a pas encore d'AMM dans cette indication.

2.2.4. Mitoxantrone

La mitoxantrone (Elsep[®]) est apparentée aux anthracyclines. Il s'agit d'un antinéoplasique. Son mode d'action semble être son activité intercalante, agissant essentiellement au niveau de l'ADN. Il sera réservé aux formes agressives de sclérose en plaque de type Récurrente-Rémittente ou secondairement progressive. (traitement de deuxième intention).

La posologie de ce médicament sera donc de 12 mg/m² en Intra Veineuse (IV) une fois par mois pendant 6 mois (soit six perfusions au total), avec une dose maximale à ne pas dépasser pour chaque injection qui est de 20 mg.

En raison de sa toxicité cardiaque, la dose totale cumulée est limitée à 72 mg/m² ou 120 mg. Une échographie cardiaque et une surveillance hématologique sont réalisées régulièrement pendant les 5 ans suivant le traitement.

Il existe un risque hématologique à court terme, les neutropénies, et à long terme, les leucémies. Cela nécessite la réalisation d'un hémogramme avant la mise sous traitement, avant chaque perfusion et au 10^{ème} jour suivant l'administration, 1 mois après la dernière perfusion, puis tous les 3 mois pendant au moins 5 mois après la dernière perfusion, avec surveillance clinique au delà de cette période.

Les autres effets indésirables recensés sont: des nausées, des vomissements, une alopecie, une asthénie, aménorrhée. Une coloration verte des urines est aussi possible.

Du fait de l'effet mutagène du mitoxantrone, les femmes enceintes et allaitant sont une contre indication. Ainsi une contraception efficace est obligatoire (à instaurer 1 mois avant le début du traitement et à maintenir jusqu'à 3 mois après la fin de celui-ci) chez les femmes en âge de

procréer. Elles devront aussi effectuer un test de grossesse mensuellement pendant le traitement puis 3 mois après l'arrêt du traitement.

La mitoxantrone est réservée à l'usage hospitalier. C'est un médicament à prescription restreinte réservé aux neurologues, que ce soit pour la prescription initiale ou pour un renouvellement.

3. Traitement symptomatique [19], [32]

Le traitement symptomatique est primordial pour améliorer la qualité de vie des patients. En effet, dès le début, les symptômes sont multiples en raison de l'atteinte diffuse du système nerveux central. Les médicaments symptomatiques étant pour la plupart prescrits hors AMM, il faut évaluer leur intérêt au cas par cas. Ils vont généralement être administrés par voie orale. Le traitement symptomatique va essentiellement être basé sur:

- La fatigue: outre le repos, le traitement de première intention de ce symptôme très fréquent est l'amantadine (prescrit hors AMM). L'association à un soutien psychologique peut s'avérer être très utile.
- La dépression et l'anxiété: en cas de dépression associée à la fatigue, on peut utiliser des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.
- La douleur: les antalgiques de palier I ne suffisent pas pour traiter ce genre de douleurs. En revanche ceux de palier II peuvent faciliter, aux posologies usuelles, la prise en charge de cette douleur. On peut aussi avoir recours à la carbamazépine (Tégréto[®]). Il s'agit d'un antiépileptique qui va en principe être prescrit en première intention. En cas d'inefficacité, les antiépileptiques comme la gabapentine (Neurontin[®]), le clonazépan (Rivotril[®]) ou les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline=Laroxyl[®]) utilisés hors AMM peuvent être associés. Dans les névralgies faciales résistantes aux médicaments, une thermo coagulation percutanée du trijumeau est indiquée.
- Les spasmes musculaires : ils comptent parmi les symptômes les plus pénibles. Leur traitement fait appel à la physiothérapie et à des médicaments, mais il n'est pas

systématiquement efficace. Des témoignages de plus en plus fréquents de patients signalent que le cannabis (THC: Tétrahydrocannabinol) peut atténuer ces problèmes. Des chercheurs ont donc effectué des études cliniques contrôlées versus placebo (substance dépourvue de principe actif), afin d'évaluer l'effet du THC sur un nombre relativement important de patients. Outre ses effets sur le cortex et le tronc cérébral, sur l'hypothalamus (prise de poids par stimulation de l'appétit) et l'hippocampe (détérioration de la mémoire), le THC a des propriétés analgésiques par son action sur la moelle épinière et la réduction des contractions musculaires liées à la spasticité.

- Les troubles sphinctériens : Il s'agit des anti cholinergiques (oxybutynine= Ditropan[®], trospium=Ceris[®]) ou des alpha bloquants en cas de résidu mictionnel (alfuzosine=Xatral[®]). Il faut cependant tenir compte des effets atropiniques qui peuvent survenir tels que la sensation de bouche sèche, risque de glaucome, mydriase, troubles de l'accommodation, constipation... On peut aussi y ajouter les préventions des infections urinaires traitées par antibiotiques.
- La spasticité ou raideur des membres: lorsque celle-ci est invalidante on va utiliser des myorelaxants tels que le baclofène (Lioresal[®]) par voie orale, le dantrolène (Dantrium[®]) par voie injectable ou encore le tétrazépam (Myolastan[®]). La kinésithérapie motrice est un bon moyen pour lutter contre la spasticité en faisant des assouplissements ainsi qu'une correction des attitudes vicieuses par exemple. Si une spasticité focale existe, des injections de toxine botulique seront possibles.[14]
- Les troubles intestinaux: une lutte contre la constipation peut se faire par l'intermédiaire d'un régime à base de fibres essentiellement, des laxatifs ou encore des lavements. On peut les associer ou non à des antispasmodiques.
- Les troubles sexuels, en particulier de l'érection, peuvent être améliorés par une prise en charge médicamenteuse (sildénafil: Viagra[®]) et par un suivi sexologique.

La rééducation tient une place importante dans la maladie. Elle va, en effet, concerner presque tous les domaines de la rééducation neurologique. L'évolution par poussées de la pathologie en fait une affection chronique nécessitant des interventions et adaptations fréquentes tenant compte de la fatigabilité des patients.

Chapitre 3: Natalizumab (Tysabri®)

Deux études pivots (phase III) menées sur deux ans avant la première commercialisation du natalizumab ont été réalisées: étude AFFIRM et étude SENTINEL. Celles-ci sont américaines avec quelques centres français de recrutement (le CHU de Nancy avait quelques patients). Les essais cliniques ont débuté en 2002.

Commercialisé aux Etats-Unis sous le nom d'Antegren® en décembre 2004, le natalizumab a été retiré deux mois plus tard (février 2005) devant la survenue de deux cas de LEMP (Leuco Encéphalopathie Multifocale Progressive) dont un décès. Ces deux cas sont survenus chez des patients atteints de SEP ayant reçu un traitement concomitant par interféron bêta-1a pendant plus de deux ans. Un troisième cas, identifié à posteriori en mars 2005, est survenu chez un patient atteint de maladie de Crohn. Après réévaluation du dossier, la FDA (Food and Drug Administration) a constaté en avril 2006 qu'il n'y a pas d'autres cas connus qui lui soient liés et son retour sur le marché a été autorisé. Cependant une nouvelle AMM lui a été attribuée le 6 Juin 2006 dont l'indication était « **Traitement de la SEP Récurrente-Rémittente, en monothérapie**. Natalizumab (devenu Tysabri®) est désormais généralement recommandé chez les patients qui présentent une réponse inadéquate, ou qui ne tolèrent pas les autres traitements de la SEP »

Une étude STRATA a alors été mise en place à la reprise de commercialisation de natalizumab en 2006, afin de suivre les patients des études pivots.

Le 27 Juin 2006, natalizumab a fait l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne. Il a été commercialisé en France à partir du 12 Avril 2007.

1. Mécanisme d'action du natalizumab [13], [40], [41]

Le natalizumab (Tysabri®) est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion (ISMA). Il appartient à la classe pharmaco thérapeutique des agents immunosuppresseurs sélectifs et est le seul agent de cette classe indiqué dans la SEP. C'est aussi un anticorps monoclonal

humanisé recombinant. Un anticorps humanisé est un anticorps qui a été modifié pour ajouter la partie spécifique de l'antigène au squelette d'une immunoglobuline humaine. Ces anticorps peuvent ainsi être produits en grande quantité. Par conséquent, ils ne sont pas rejetés par le corps humain lors du traitement des patients.

Le natalizumab se place le long de la barrière hémato-encéphalique sur les molécules d'adhésion et plus particulièrement à la sous unité $\alpha 4$ des intégrines, fortement exprimée à la surface de tous les leucocytes, à l'exception des neutrophiles bloquant l'interaction entre l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ et son récepteur endothélial VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1). On empêche alors la fixation du lymphocyte. On bloque de ce fait la migration des cellules immunocompétentes susceptibles de déclencher une attaque immunologique vers le système nerveux central (figure 17).

Un autre mécanisme d'action du natalizumab pourrait être de supprimer les réactions inflammatoires en cours dans les tissus pathologiques en inhibant les interactions des leucocytes exprimant la sous unité $\alpha 4$ avec leurs ligands dans la matrice extracellulaire et sur les cellules parenchymateuses. Par conséquent, le natalizumab pourrait agir en supprimant l'activité inflammatoire au site de la maladie et en inhibant le recrutement ultérieur des cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires.

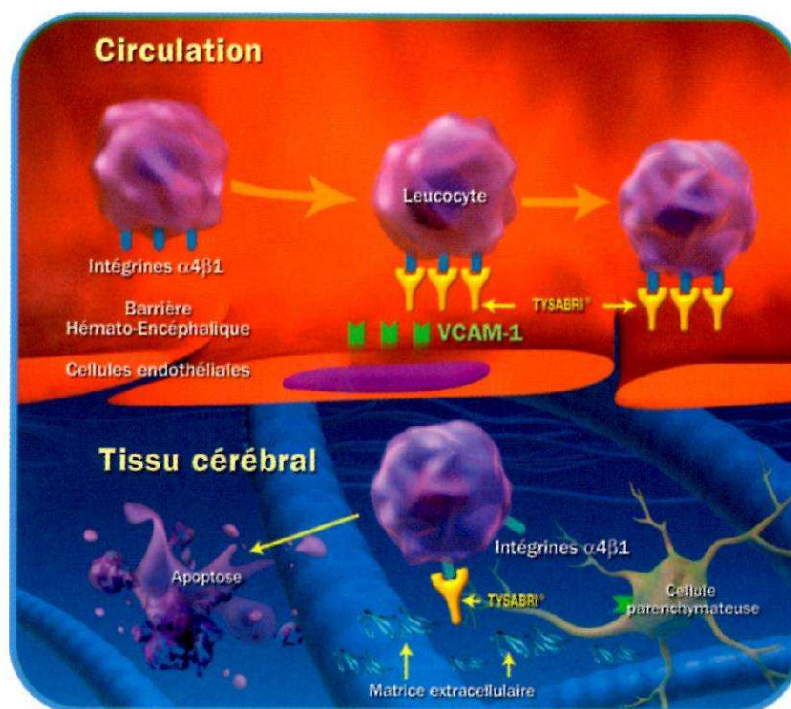


Figure 17: Mécanisme d'action du natalizumab [41]

Il semble que dans la SEP, les lésions apparaissent lorsque les lymphocytes T activés traversent la barrière hémato-encéphalique. Cette migration lymphocytaire implique l'interaction entre les molécules d'adhésion présentes sur les cellules inflammatoires et les cellules endothéliales de la paroi vasculaire.

En temps normal, la VCAM-1 ne doit pas être exprimée dans le parenchyme cérébral mais en présence de cytokines pro-inflammatoires, cette expression est stimulée sur les cellules endothéliales et aussi sur les cellules gliales proches des sites inflammatoires.

2. Indication [40]

Tysabri® est **uniquement** indiqué en **monothérapie** comme traitement de fond des **formes très actives de SEP Récurrente-Rémittente** chez les patients adultes uniquement et pour les groupes suivants:

- En seconde intention chez les patients présentant une forme très active de la maladie et n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta. Les patients doivent présenter **au moins une poussée sous traitement** (sous interféron bêta depuis au moins un an à la posologie recommandée dans l'AMM) au cours de l'année précédente et au moins 9 lésions hyper intenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins une 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.
- En première intention chez les patients présentant une SEP Récurrente-Rémittente sévère et d'évolution rapide, définie par **au moins deux poussées invalidantes** au cours de l'année précédente associées à une ou plusieurs lésions rehaussées 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).

3. Résultats cliniques du Tysabri[®] [40], [42]

Deux études ont évalué pendant deux ans l'efficacité du natalizumab chez des patients atteints de SEP Récurrente-Rémittente, dont une en monothérapie:

✓ **l'étude « AFFIRM »** a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Tysabri[®] 300 mg IV toutes les 4 semaines en monothérapie pendant deux ans chez des patients présentant une SEP Récurrente-Rémittente ayant eu au moins une poussée clinique dans l'année précédente, et dont le score EDSS est compris entre 0 et 5.

Il s'agissait d'une étude comparative, randomisée versus placebo, menée sur 2 ans chez l'adulte uniquement, qui a inclus 942 patients d'âge médian 36 ans, dont 627 patients traités par natalizumab et 315 par placebo, et dont la maladie évoluait en moyenne depuis 5 ans. 70% des patients étaient des femmes, environ 60% d'entre eux avaient eu une poussée dans l'année précédente et 40% deux poussées ou plus.

A l'issue des deux ans, il a été observé:

- une diminution de 42% du risque de progression du handicap (EDSS).
- une réduction de 68% du taux annualisé des poussées.
- une réduction de 83% du nombre des lésions T2 hyper intenses, nouvelles ou en cours de réactivation.
- une réduction de 92% du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium.

✓ **l'étude « SENTINEL »**, quant à elle, est une étude comparative, randomisée versus placebo + interféron bêta 1a en intra musculaire menée sur 2 ans chez l'adulte. Elle a inclus 1 171 patients d'âge moyen 39 ans dont 589 sous natalizumab + interféron bêta et 582 sous placebo + interféron bêta. 73% étaient des femmes, 64% avaient eu une poussée dans l'année précédente et 39% au moins deux poussées.

A l'issue des deux ans, les résultats suivants ont été observés :

- diminution de 24% du risque de progression du handicap (EDSS).
- réduction de 55% du taux annualisé des poussées.
- réduction de 83% du nombre des lésions T2 hyper intenses, nouvelles ou en cours de réactivation.

- réduction de 89% du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium.

Tableau III: Résultats des deux études comparatives AFFIRM et SENTINEL

	« AFFIRM »		« SENTINEL »	
Traitement	Natalizumab (n=627) Placebo (n=315)		Natalizumab+IFN β (n=589) Placebo+ IFN β (n=582)	
Age médian	36 ans		39 ans	
% de femmes	70%		73%	
1 poussée l'année précédente	60%		64%	
Au moins 2 poussées l'année précédente	40%		39%	
	Natalizumab	Placebo	Natalizumab+IFN β	Placebo+IFN β
Taux annualisé de poussée	0.24	0.73	0.34	0.75
% patients ayant au moins 1 poussée	28%	54%	39%	63%
% patients indemnes de poussées	67%	41%	54%	32%
Nb moyen de lésions IRM	1.9	11	0.9	5.4
Nb moyen de lésions IRM Gd+	0.1	1.2	0.1	0.9

4. Instauration du traitement et posologie [41]

4.1. Instauration du traitement

Les patients sous interféron bêta ou acétate de glatiramère peuvent voir leur traitement remplacé directement par un traitement par natalizumab, à condition qu'il n'y ait pas d'anomalies significatives imputables au traitement, par exemple une neutropénie. Dans le cas contraire, le traitement ne sera instauré qu'après normalisation des examens biologiques. En pratique, avant l'instauration du natalizumab, afin de vérifier l'absence d'immunodépression, le bilan biologique suivant est recommandé: numération et formule sanguine (NFS), numération des lymphocytes B, CD4 et CD8, dosage pondéral des classes d'immunoglobulines, sérologie VIH.

Il est aussi recommandé de disposer d'une IRM cérébrale récente datant de moins de 3 mois, qui sera l'IRM de référence.

L'absence d'immunosuppression doit être vérifiée ainsi que la recherche d'une tuberculose latente ou en cours d'évolution. Pour cela, il est recommandé de pratiquer:

- un interrogatoire minutieux du patient.
- une radiographie du thorax.
- une intradermoréaction à la tuberculine (IDR): normale si $< 10\text{mm}$ en l'absence d'immunosuppression.

Enfin, il est nécessaire d'éliminer toutes les contre-indications possibles (cf. point 6).

Le traitement est ensuite administré toutes les quatre semaines.

4.2. Poursuite du traitement

La poursuite du traitement devra être reconsidérée soigneusement chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique au-delà de 6 mois.

De plus, on ne dispose pas de données sur la sécurité et l'efficacité du natalizumab au-delà de 2 ans. La prolongation du traitement au-delà de ce délai ne devra être envisagée qu'après une réévaluation du rapport bénéfice / risque.

Dans les nouvelles recommandations de Janvier 2010, l'agence européenne du médicament recommande aux prescripteurs:

- d'informer les patients du risque de survenue de LEMP au moment de l'instauration et après deux ans de traitement.
- de reconsidérer soigneusement le rapport bénéfice / risque du traitement après deux ans, en discutant avec le patient.

En effet, l'Afssaps a validé le programme d'éducation et d'information diffusé par le laboratoire, comprenant un guide de prescription destiné aux neurologues, ainsi qu'un document d'information sur le traitement destiné aux patients et incluant une carte patient. Depuis septembre 2010, des formulaires d'information doivent être signés par le patient et le neurologue, à l'initiation et après 2 ans de traitement puis archivés dans le dossier médical du patient (Annexe 2 et 3)

4.3. Posologie

Le traitement par Tysabri[®] doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques, dans des centres bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM. Les patients traités par Tysabri[®] doivent recevoir une carte patient spéciale. Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité ainsi qu'un équipement par IRM devront être disponibles.

Le natalizumab se présente sous forme de flacon de 300 mg de solution à diluer pour perfusion dans 100 mL de Chlorure de Sodium 0.9 %. Après dilution, la solution pour perfusion contient environ 2.6 mg/mL de natalizumab.

Tysabri[®] 300 mg est alors administré en perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 4 semaines. Les patients doivent rester en observation pendant toute la durée de la perfusion et pendant 1 heure après la fin de la perfusion, afin de surveiller l'apparition éventuelle de signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité.

Tysabri[®] ne doit pas être injecté en bolus et ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou diluants.

Aucune étude n'a été effectuée pour examiner les effets d'une insuffisance rénale ou hépatique. Le mécanisme d'élimination observé lors des études de pharmacocinétique suggère qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

5. Effets indésirables [40], [41], [43]

La tolérance générale a été étudiée chez 2 752 patients souffrant d'une SEP et qui ont été traités pendant un maximum de deux ans (1 617 patients sous natalizumab versus 1 135 sous placebo). Des effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement se sont produits chez 4.8% des patients dans le groupe placebo versus 5.8 % dans le groupe natalizumab. Les effets indésirables liés au médicament sont rapportés avec une incidence supérieure à 0.5 % par rapport au placebo.

5.1. Réactions allergiques

Elles surviennent le plus souvent pendant ou dans l'heure suivant la fin de la perfusion. Environ 4 % des patients présentent cet effet indésirable. Les réactions allergiques sont plus importantes au cours des premières perfusions et chez les patients recevant de nouveau du Tysabri[®] après une exposition initiale courte (1 ou 2 perfusions) suivie d'une période prolongée (3 mois ou plus) sans traitement. Ces réactions vont être caractérisées par des difficultés respiratoires, des œdèmes au visage, au niveau de la langue et des lèvres, une urticaire, une éruption et des démangeaisons.

5.2. Anticorps persistants anti natalizumab

Ces anticorps sont généralement mis en évidence dans le liquide céphalorachidien. Ils ont été décelés chez environ 6 % des patients au cours des études contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP.

L'apparition de ces anticorps peut donc expliquer une augmentation des réactions allergiques graves ainsi que des réactions liées à la perfusion (frissons, nausées, bouffées vasomotrices, sensations vertigineuses) mais aussi une diminution de l'efficacité du médicament.

Lorsqu'après environ 6 mois de traitement la présence d'anticorps persistants est suspectée, leur recherche sera effectuée et le résultat positif devra être confirmé par un second test effectué 6 semaines plus tard. Ainsi, du fait que la présence d'anticorps peut entraîner une diminution de l'efficacité du médicament, il conviendra d'interrompre le traitement chez les patients positifs.

5.3. Infections

Ce sont principalement des infections opportunistes. Au cours des études cliniques pivot, deux cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), dont un mortel, sont survenus chez des patients souffrant de SEP et ayant reçu un traitement concomitant par interféron bêta-1a pendant plus de 2 ans. Ainsi, dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), on notera l'association contre-indiquée avec les interférons bêta ou l'acétate de glatiramère. Un troisième cas de LEMP, fatal, a été diagnostiqué ultérieurement chez un patient atteint de la maladie de Crohn ayant reçu des traitements immunosuppresseurs prolongés.

De plus, deux autres cas ont été rapportés à la fin du mois de juillet 2008, ceux-ci ayant été observés après commercialisation du médicament. Le natalizumab avait été administré en monothérapie pendant environ 14 et 17 mois.

Ainsi, bien que ces cas soient survenus chez des patients immunodéprimés ou sous traitement immunomodulateur associé, il est possible que le risque de LEMP soit associé au natalizumab seul.

Qu'est ce que la Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP)?

La Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive est une encéphalopathie d'évolution subaigüe et évolutive touchant le système nerveux central souvent fatale dans les 6 mois suivant le diagnostic. Elle affecte la substance blanche sous-corticale lésée par une infection opportuniste liée à la réactivation du virus John Cunningham. La réplication du virus JC dans le cerveau provoque la destruction massive de la myéline. Des lésions microscopiques apparaissent dans la substance blanche puis s'étendent et peuvent fusionner pour donner des images caractéristiques à l'IRM. Les premiers symptômes sont presque toujours liés à un déficit neurologique: troubles moteurs, visuels, sensitifs, troubles du langage et/ou de la compréhension.

En conséquence, les patients doivent être surveillés régulièrement afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP.

Au 20 janvier 2010, 31 cas de LEMP ont été rapportés dans le monde (20 dans l'Union Européenne, 10 aux Etats-Unis, 1 en Suisse) parmi les 66 000 patients traités par natalizumab pour une Sclérose En Plaques. Huit de ces patients sont décédés. Parmi ces 31 cas, 23 concernent des patients ayant reçu Tysabri® pendant plus de deux ans. Les données montrent que le risque pour un patient de développer une LEMP augmente avec la durée de traitement, particulièrement après deux ans.

Ainsi l'Afssaps a publié en février 2010 des recommandations concernant la LEMP.

En effet, le traitement devra être définitivement arrêté en cas d'apparition de LEMP. Pendant toute la période de traitement, les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de tout symptôme ou signe neurologique pouvant évoquer un LEMP.

Le médecin devra déterminer si les symptômes révèlent des troubles neurologiques, et si c'est le cas, il devra établir si ceux-ci peuvent évoquer une LEMP (en cas de doute, des examens complémentaires devront être effectués). Il convient également de conseiller aux patients d'informer leur conjoint et leur entourage de leur traitement et du risque de LEMP, car ces derniers pourraient remarquer des symptômes dont les patients ne sont pas conscients. Chez les patients atteints, des séances d'échange plasmatique ou d'immunoabsorption seront réalisées dans le but d'accélérer l'élimination du produit.

5.4. Troubles hépatiques

Ces troubles graves sont associés à une augmentation des enzymes hépatiques et à une hyperbilirubinémie. Cependant, le rôle du natalizumab n'est pas clairement établi.

5.5. Effets sur les paramètres biologiques

Ce traitement a été associé à une augmentation des taux circulants de lymphocytes, monocytes, éosinophiles, basophiles et érythroblastes et non à une augmentation des neutrophiles. Ces anomalies n'ont pas été associées à des symptômes cliniques et les paramètres hématologiques se normalisent généralement dans les 16 semaines après la dernière administration.

5.6. Autres effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents restent néanmoins les nausées, les vomissements, la fatigue, la fièvre, la rhinopharyngite, les maux de tête.

L'Afssaps a donc lancé une étude épidémiologique nationale sur le suivi des patients atteints de Sclérose En Plaques et traités par Tysabri[®]. En effet, la mise en place de l'étude TYSEDMUS (Annexe 4 et 5) permet d'évaluer, en situation réelle de prescription, la sécurité d'emploi du Tysabri[®], l'évolution clinique des patients traités en termes de poussées et d'accumulation du handicap, et les conditions d'utilisation au travers du réseau informatisé EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) français, coordonné par le Service de Neurologie du Centre Hospitalier Universitaire de Lyon. Cette étude post-AMM de phase IV de cohorte est réalisée en partenariat avec la Fédération Française de Neurologie (FFN) ainsi que le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nice. Elle a démarré en novembre 2007.

L'objectif principal est de déterminer le profil et la sécurité d'emploi du natalizumab à court, moyen et long terme en situation réelle de prescription.

De plus, à la suite des cas de LEMP, l'Agence Européenne du Médicament et l'Afssaps ont mis en place un plan de gestion des risques. Des mises au point concernant ce plan ont été établies en Janvier 2011.

6. Les contre-indications [40]

Il est important d'éliminer toutes les contre-indications possibles avant d'instaurer ce traitement. Les contre-indications sont les suivantes:

- hypersensibilité au natalizumab ou à l'un des excipients.
- leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, y compris les patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs, par exemple mitoxantrone ou cyclophosphamide).
- association avec l'interféron bêta ou l'acétate de glatiramère.

- cancers diagnostiqués en évolution à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires.
- enfant et adolescent.
- sujets âgés de plus de 65 ans par manque de données.

7. Commission de la transparence [44]

7.1. Service médical rendu

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité à moyen terme (2 ans) est modéré et reste encore à déterminer à plus long terme.

Au vu des données disponibles et compte tenu des thérapeutiques existantes, il est attendu de cette spécialité un impact modéré en terme de morbidité. La spécialité Tysabri® devrait donc être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié. En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour cette spécialité.

Le Service Médical Rendu (SMR) par cette spécialité est important.

7.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu des réserves actuelles suscitées par les données de tolérance du natalizumab, Tysabri® apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR de niveau III) dans la prise en charge des patients ayant une forme agressive de Sclérose En Plaques Récurrente-Rémittente (amélioration modeste en terme d'efficacité thérapeutique et / ou de réduction des effets indésirables).

7.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

L'avis à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM est favorable.

La commission regrette cependant l'absence d'étude comparative versus mitoxantrone dans les formes agressives de SEP et l'insuffisance de données d'efficacité du natalizumab en monothérapie dans la population définie par l'indication.

L'existence d'un plan de gestion des risques, notamment une réévaluation du dossier et en particulier de toutes les données disponibles relatives à la tolérance de ce médicament est prévue à un an.

Par ailleurs, cette commission souhaite disposer de données sur le suivi des patients atteints de Sclérose En Plaques traités en France.

8. Données administratives

8.1. Prescription

C'est un médicament inscrit sur la **liste I** des substances vénéneuses. Il est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription ne peut se faire que par un spécialiste en neurologie.

Son circuit est particulièrement sécurisé et nécessite notamment une dispensation nominative.

8.2. Remboursement

S'agissant d'une pathologie invalidante, les attentes des patients présentant une Sclérose En Plaques, en terme de prise en charge, sont fortes.

Le natalizumab est une molécule très onéreuse inscrite sur la liste des spécialités financées hors-GRS (Tarification à l'activité = T2A). Pour bénéficier d'un remboursement intégral, son utilisation doit être conforme à l'AMM.

Le tarif de responsabilité d'un flacon de 15 mL / 300 mg est de 1 800€ hors taxes. Tysabri[®] est commercialisé par les laboratoires Biogen Idec.

PARTIE 2:
BILAN DES ETUDES

Chapitre 1: Bilan d'utilisation du natalizumab *au CHU du Nancy*

Le bilan de l'utilisation du natalizumab au CHU de Nancy est présenté dans cette partie. Le traitement de chaque patient est dispensé au service de Neurologie de l'hôpital de jour, où les perfusions mensuelles ont lieu, sous une forme diluée prête à être administrée. Le natalizumab est préparé en amont à la pharmacie dans la ZAC (Zone à Atmosphère Contrôlée). Cette préparation garantit une optimisation du produit et le maintien de la stérilité.

1. Objectif

L'objectif de cette étude est de comprendre dans quelle mesure le traitement par natalizumab peut être bénéfique et donc apporter un plus dans la prise en charge de la Sclérose En Plaques.

2. Matériel et méthode

Ce nouveau médicament est réservé à des patients ayant une forme active de SEP malgré un traitement bien conduit et complet par interféron bêta, ou présentant une SEP Récurrente-Rémittente sévère et d'évolution rapide.

L'utilisation du natalizumab se fait toujours avec la plus grande prudence de la part des équipes soignantes en raison du manque de recul concernant l'administration à long terme, et surtout des risques liés à son utilisation. Ainsi, une très grande surveillance est nécessaire pour ces patients du fait du risque possible d'infection grave, la LEMP, révélée lors des essais cliniques (cf. 1^{ère} partie).

Lieu de recueil des informations : Service de Neurologie du CHU de Nancy

Méthode : Consultation des dossiers médicaux des patients

Période de l'étude : Juin 2007 à Juin 2009

Nombre de patients dans l'étude : 60 patients

Critère d'inclusion : patient ayant reçu au moins deux injections de natalizumab entre Juin 2007 et Juin 2009

Critère d'exclusion : patient ayant reçu moins de deux injections de natalizumab entre Juin 2007 et Juin 2009. Un manque de recul pouvait rendre inexploitable les données.

3. Résultats

3.1. Généralités

Le tableau IV ci-dessous présente les données des 60 patients traités par natalizumab au CHU de Nancy et correspondant au critère d'inclusion. Il donne les informations suivantes :

- le sexe et l'âge en juin 2009.
- la date des premiers symptômes.
- la forme de la SEP.
- le nombre total de poussées dans les 12 derniers mois avant mise en route du traitement par natalizumab.
- le score EDSS correspondant à l'évaluation du handicap des patients à l'instauration du traitement, ce score étant réévalué généralement tous les 6 mois.

Les patients sont classés en fonction du nombre total de poussées survenues dans les 12 derniers mois (ordre décroissant) avant la mise en route du traitement par natalizumab.

Tableau IV : Présentation des 60 patients traités par natalizumab

Numéro des patients	Sexe	Age (an) en juin 2009	Date des premiers symptômes (mois/année)	Forme de SEP	Nombre total de poussées dans les 12 derniers mois avant natalizumab	Score EDSS
1	F	40	avril-97	R-R puis II progressive	4	8
2	F	20	juin-07	R-R	4	3.5
3	F	28	mars-01	R-R	3	4.5
4	F	19	mars-06	R-R	3	2

Numéro des patients	Sexe	Age (an) en juin 2009	Date des premiers symptômes (mois/année)	Forme de SEP	Nombre total de poussées dans les 12 derniers mois avant natalizumab	Score EDSS
5	H	31	janvier-03	R-R	3	4
6	F	30	avril-00	R-R	3	1.5
7	F	23	mars-06	R-R	3	2.5
8	F	34	janvier-96	R-R	3	3
9	F	47	novembre-92	R-R	2	3
10	F	46	juin-00	R-R puis II progressive	2	6
11	F	27	mars-01	R-R	2	4
12	F	34	janvier-05	R-R	2	4
13	F	35	juin-04	R-R	2	3.5
14	F	39	mai-04	R-R	2	3.5
15	F	33	juin-00	R-R	2	1
16	F	36	avril-99	R-R	2	2
17	F	22	janvier-05	R-R	2	4
18	F	44	NR/1999	R-R puis II progressive	2	4
19	F	25	mai-04	R-R	2	2
20	H	16	février-04	R-R	2	2.5
21	H	49	septembre-02	R-R	2	3
22	F	41	avril-99	R-R	2	1
23	F	43	octobre-94	R-R	2	6
24	F	26	avril-01	R-R	2	2.5
25	F	33	avril-01	R-R	2	3
26	F	20	avril-07	R-R	2	2
27	F	29	janvier-05	R-R	2	6.5
28	F	52	février-92	R-R	2	3.5

Numéro des patients	Sexe	Age (an) en juin 2009	Date des premiers symptômes (mois/année)	Forme de SEP	Nombre total de poussées dans les 12 derniers mois avant natalizumab	Score EDSS
29	H	58	décembre-77	R-R	2	3
30	F	23	septembre-05	R-R	2	2
31	F	38	juin-92	R-R	2	2.5
32	H	27	septembre-04	R-R	2	1.5
33	F	26	juillet-01	R-R	1	1.5
34	H	33	septembre-98	R-R	1	1.5
35	H	24	juillet-00	R-R	1	3.5
36	H	34	janvier-97	R-R	1	1.5
37	F	33	juin-91	R-R	1	3.5
38	F	48	mars-94	R-R	1	4.5
39	F	74	janvier-75	R-R	1	6
40	H	40	mai-05	R-R	1	2.5
41	F	40	juin-03	R-R	1	4.5
42	F	33	octobre-94	R-R	1	3
43	F	35	octobre-02	R-R	1	2.5
44	F	33	août-03	R-R	1	4.5
45	F	30	mai-00	R-R	1	1.5
46	F	40	juin-97	R-R	1	3.5
47	F	55	juin-81	R-R	1	3
48	F	37	NR/1999	R-R	1	1
49	H	41	mars-00	R-R	1	4
50	F	31	février-99	R-R	1	4
51	H	33	février-06	R-R	1	3
52	F	37	novembre-02	R-R	1	3
53	H	23	janv-07	R-R	1	2

Numéro des patients	Sexe	Age (an) en juin 2009	Date des premiers symptômes (mois/année)	Forme de SEP	Nombre total de poussées dans les 12 derniers mois avant natalizumab	Score EDSS
54	H	47	avril-04	R-R	1	4.5
55	H	49	janv-00	R-R	1	2
56	F	44	novembre-92	R-R	0	1
57	F	38	avril-99	R-R	0	3.5
58	F	34	mars-98	R-R	0	4
59	F	53	avril-98	R-R	0	3
60	F	49	janvier-78	R-R	0	4

R-R : Récurrente-Rémittente

II progressive : Secondaire progressive

Dans le tableau numéro V ci-dessous, nous avons fait référence :

- aux différents traitements de fond reçus par les patients avant traitement par natalizumab.
- à la date du début du traitement par natalizumab.
- au nombre de poussées depuis le début de ce traitement et jusqu'en juin 2009.
- aux éventuels effets indésirables observés avec ce médicament.
- à la recherche des anticorps anti natalizumab.
- à l'éventuel arrêt du traitement.

L'ordre des patients a été respecté par rapport au tableau numéro IV, ceci permettant de faire un lien entre les deux. Les numéros en gras correspondent aux patients sélectionnés dans l'étude suivante.

Tableau V: Description des 60 patients traités par natalizumab

Numéro des patients	Historique des traitements de fond	Début du traitement par natalizumab	Nombre de poussées depuis le début de natalizumab	Effets indésirables	Recherche des Acs anti natalizumab	Arrêt du traitement
1	Avonex®, Bêtaféron®, Copaxone®, Imurel®	22/07/2008	0	aucun	OUI	NON
2	Rebif 44®	15/05/2008	1	asthénie, rhinopharyngite, anémie, céphalée	OUI	NON
3	Rebif22®, Rebif44®, Avonex®, Bêtaféron®, Elsep®, Copaxone®	10/01/2008	0	aucun	OUI	NON
4	Avonex®	26/09/2008	0	intolérance cutanée, asthénie	OUI	NON
5	Rebif 44®, Elsep®, Copaxone®	23/09/2008	0	aucun	OUI	NON
6	Avonex®	25/01/2008	0	aucun	OUI	NON
7	Avonex®	09/07/2008	0	aucun	OUI	NON
8	Rebif 44®, Avonex®, Elsep®	20/08/2008	0	aucun	OUI	NON
9	Avonex®, Antegren®	20/08/2007	0	aucun	OUI	NON
10	Avonex®	10/10/2007	0	aucun	OUI	NON
11	Bêtaféron®	01/08/2008	0	aucun	OUI	NON
12	Rebif 44®	15/10/2007	0	aucun	OUI	NON
13	Bêtaféron®, Copaxone®, Imurel®	06/05/2008	0	Malaise, infection nasopharyngée	OUI	NON
14	Rebif 44®	25/07/2008	0	aucun	OUI	NON
15	Copaxone®	10/06/2008	0	aucun	OUI	NON
16	Avonex®, Bêtaféron®	19/10/2007	0	aucun	OUI	NON
17	Avonex®	29/07/2008	1	aucun	OUI	NON

Numéro des patients	Historique des traitements de fond	Début du traitement par natalizumab	Nombre de poussées depuis le début de natalizumab	Effets indésirables	Recherche des Acs anti natalizumab	Arrêt du traitement
18	Avonex®, Imurel®	23/10/2008	0	aucun	OUI	OUI:
19	Rebif 44®	16/01/2008	0	aucun	OUI	NON
20	Rebif 22®, Rebif 44®, Copaxone®, Imurel®	15/10/2008	0	aucun	OUI	NON
21	Rebif 44®	13/06/2008	1	aucun	OUI	NON
22	Avonex®, Rebif 44®, Copaxone®	23/06/2008	0	aucun	OUI	NON
23	Copaxone®	29/02/2008	0	aucun	OUI	NON
24	Avonex®, Elsep®, Copaxone®	18/06/2007	0	aucun	OUI	NON
25	Avonex®	18/06/2007	0	érythème, prurit, céphalée, éruption/démangeaison, asthénie, malaise	OUI	NON
26	Rebif 44®	27/10/2008	0	aucun	OUI	NON
27	aucun traitement	27/06/2008	1	aucun	OUI	NON
28	Rebif 22®, Bêtaféron®, Imurel®	18/06/2007	0	aucun	OUI	NON
29	Avonex®, Rebif 22®, Bêtaféron®, Copaxone®	31/10/2008	0	aucun	OUI	NON
30	Copaxone®	23/08/2007	1	céphalées, nausée	OUI	NON
31	Copaxone®	16/07/2008	0	aucun	OUI	NON
32	Avonex®	06/03/2009	0	aucun	NON	NON
33	Rebif 44®, Rebif 22®, Copaxone®	02/07/2008	0	aucun	OUI	NON
34	Avonex®, Bêtaféron®	14/08/2008	0	aucun	OUI	NON
35	Rebif 44®	23/07/2008	1	aucun	OUI	NON

Numéro des patients	Historique des traitements de fond	Début du traitement par natalizumab	Nombre de poussées depuis le début de natalizumab	Effets indésirables	Recherche des Acs anti natalizumab	Arrêt du traitement
36	Avonex®	27/11/2007	0	gastro entérite	OUI	NON
37	Rebif 22®, Rebif 44®	21/07/2008	0	aucun	OUI	NON
38	Elsep®, Copaxone®	18/06/2007	0	érythème, prurit	oui: positif et confirmation à 6semaines	OUI: anticorps
39	Copaxone®	23/06/2008	0	aucun	OUI	NON
40	Avonex®, Bêtaféron®	17/10/2008	0	aucun	OUI	NON
41	Avonex®	28/03/2008	0	aucun	OUI	NON
42	Rebif 22®, Rebif 44®	08/11/2007	0	aucun	OUI	NON
43	Rebif44®	18/06/2007	0	aucun	OUI	NON
44	Avonex®	16/07/2008	0	érythème, prurit, éruption/démangeaison	OUI	NON
45	Avonex®	27/06/2008	0	aucun	OUI	NON
46	Avonex®	16/11/2007	0	aucun	OUI	NON
47	Avonex®, Copaxone®	18/07/2008	0	aucun	OUI	NON
48	Avonex®	13/02/2009	1	asthénie	OUI	NON
49	Avonex®	11/10/2007	0	aucun	OUI	NON
50	Bêtaféron®, Imurel®	24/10/2007	0	érythème, prurit, céphalée, éruption/démangeaison	OUI	NON
51	Copaxone®	08/07/2008	0	aucun	OUI	NON
52	Avonex®	22/01/2009	0	aucun	NON	NON
53	Copaxone®	05/06/2008	1	aucun	OUI	NON
54	Avonex®	22/06/2007	0	céphalée, nausée, érythème	OUI	NON
55	Antegren®, Avonex®	30/11/2007	0	aucun	OUI	NON
56	Avonex®, Bêtaféron®, Imurel®, Antegren®	31/12/2007	0	aucun	OUI	NON
57	Avonex®, Antegren®	20/12/2007	0	aucun	OUI	NON

Numéro des patients	Historique des traitements de fond	Début du traitement par natalizumab	Nombre de poussées depuis le début de natalizumab	Effets indésirables	Recherche des Acs anti natalizumab	Arrêt du traitement
58	Avonex®, Antegren®	30/10/2007	0	aucun	oui: positif et confirmation à 6semaines	OUI: anticorps
59	Avonex®, Antegren®	24/01/2008	0	aucun	OUI	NON
60	Avonex®, Bêtaféron®, Elsep®, Imurel®, Antegren®	07/12/2007	0	vomissement, céphalée, nausée	OUI	NON

3.2. Résultats bruts de l'étude

3.2.1. Répartition des patients en fonction du sexe

Le graphique suivant nous montre la répartition par sexe des patients.

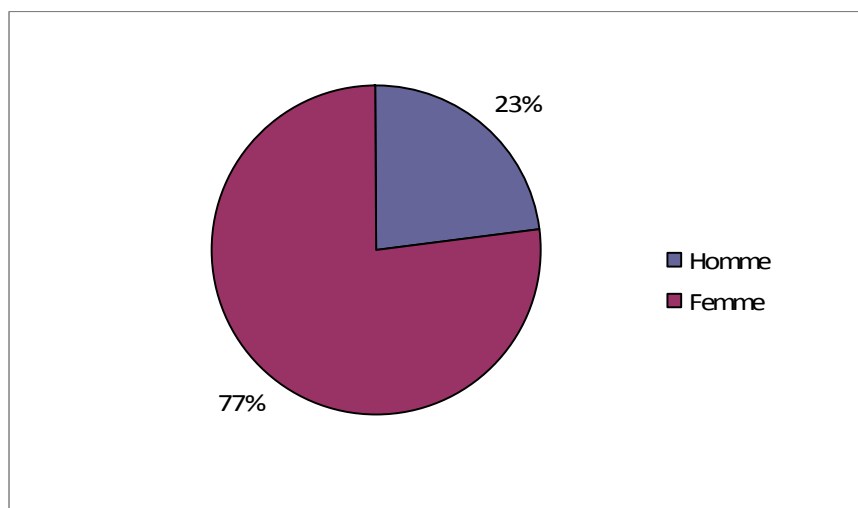


Figure 18: Répartition des patients traités par natalizumab en fonction du sexe

3.2.2. Répartition des patients en fonction de l'âge

3.2.2.1. Au moment de l'apparition des premiers symptômes

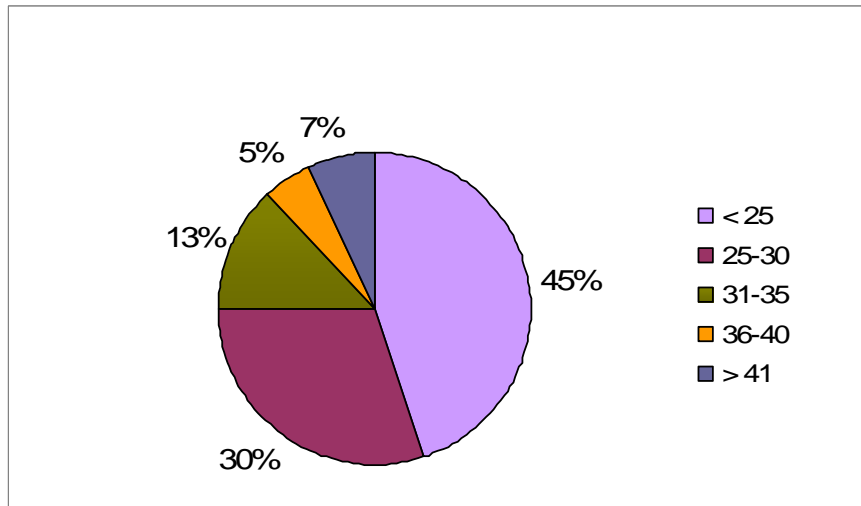


Figure 19: Répartition des patients en fonction de l'âge des premiers symptômes

L'âge moyen est de **26.05 ans**.

3.2.2.2. En Juin 2009

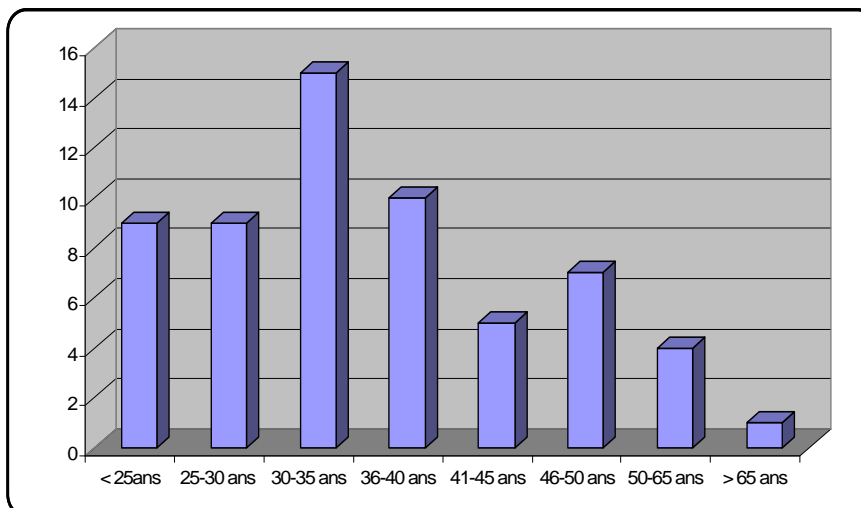


Figure 20: Répartition des patients en fonction de l'âge en juin 2009

L'âge moyen est de **36.03 ans**.

3.2.3. Répartition des patients en fonction de l'ancienneté de la SEP au moment de la mise en route du traitement par natalizumab

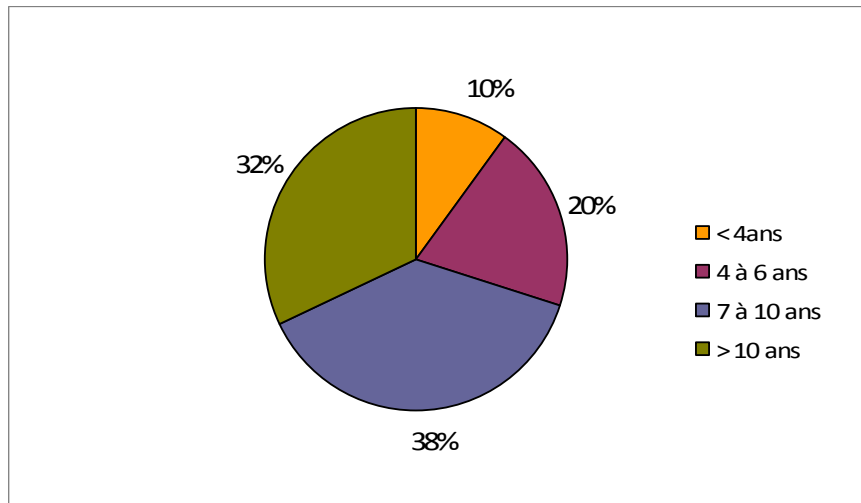


Figure 21: Répartition des patients en fonction de l'ancienneté de la SEP

3.2.4. Répartition des patients en fonction du type de SEP

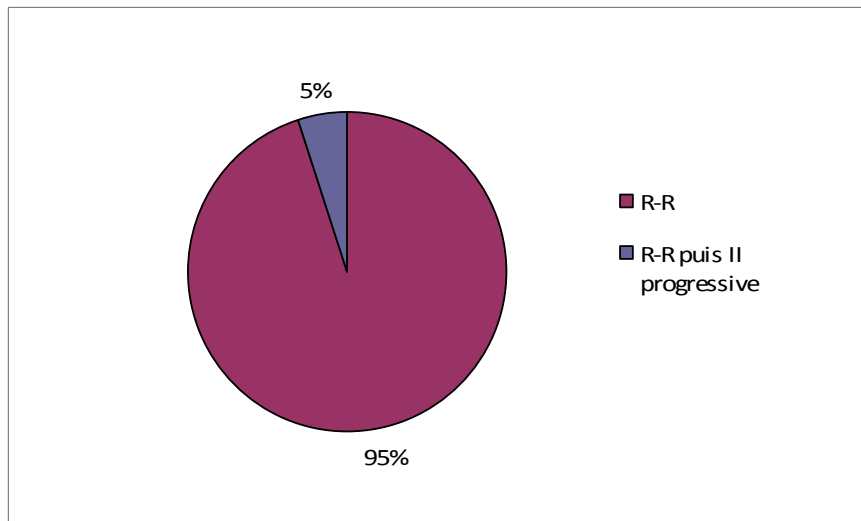


Figure 22 : Répartition des patients en fonction du type de SEP

3.2.5. Evaluation du handicap à l'instauration du traitement

L'évaluation du handicap repose sur l'analyse de l'échelle EDSS, avec un score de 0 (normal) à 10 (décès dû à la SEP).

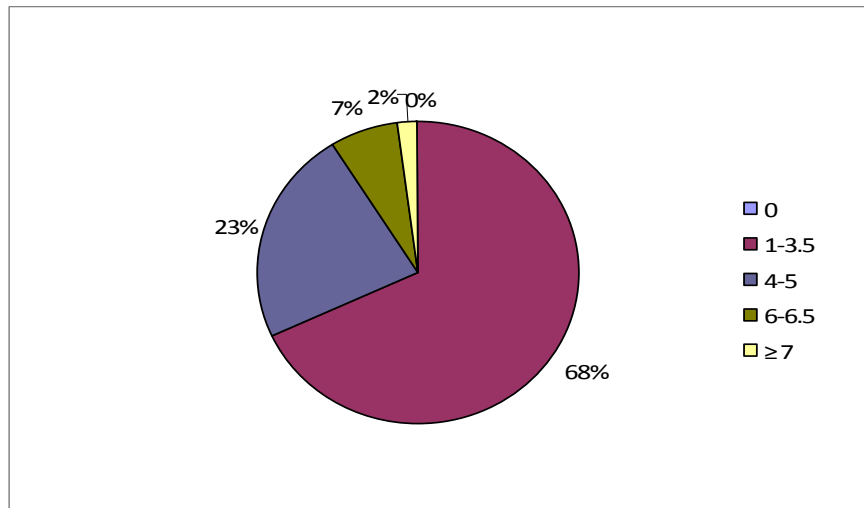


Figure 23: Evaluation du handicap à l'instauration du traitement par natalizumab

3.2.6. Répartition des patients en fonction des traitements de fond reçus antérieurement au natalizumab (nombre et type)

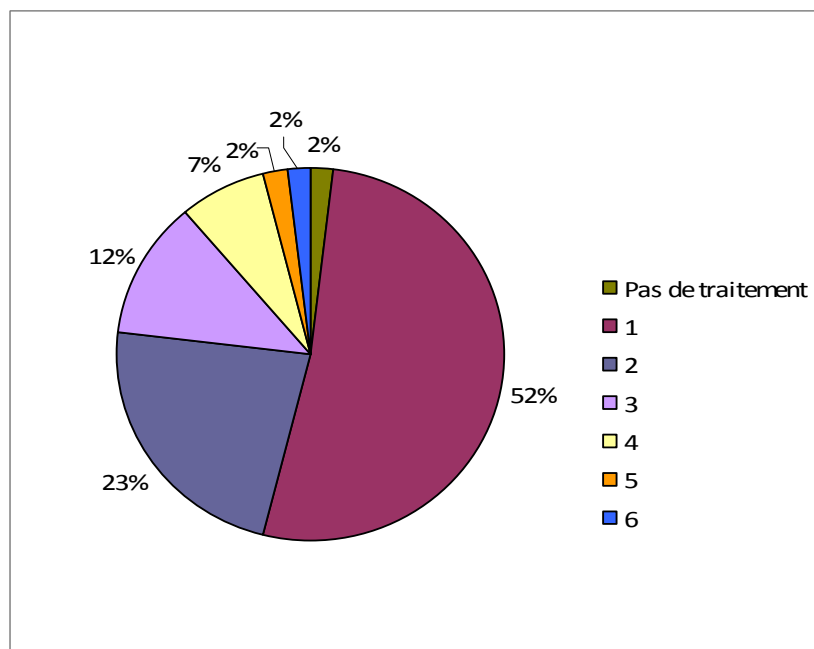


Figure 24: Nombre de traitements de fond différents reçus par les patients

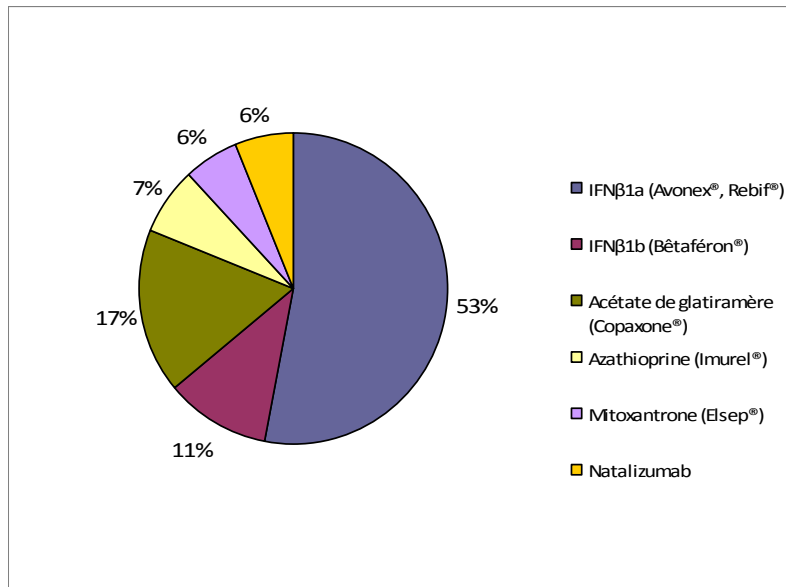


Figure 25: Type de traitements de fond différents reçus par les patients

3.2.7. Effet bénéfique du natalizumab sur le nombre annuel de poussées

Seules les données des patients traités depuis plus d'un an par natalizumab ont donc été étudiées. Ceci correspond à 37 patients sur les 60 de l'étude.

3.2.7.1. Nombre annuel de poussées avant la mise en route du natalizumab

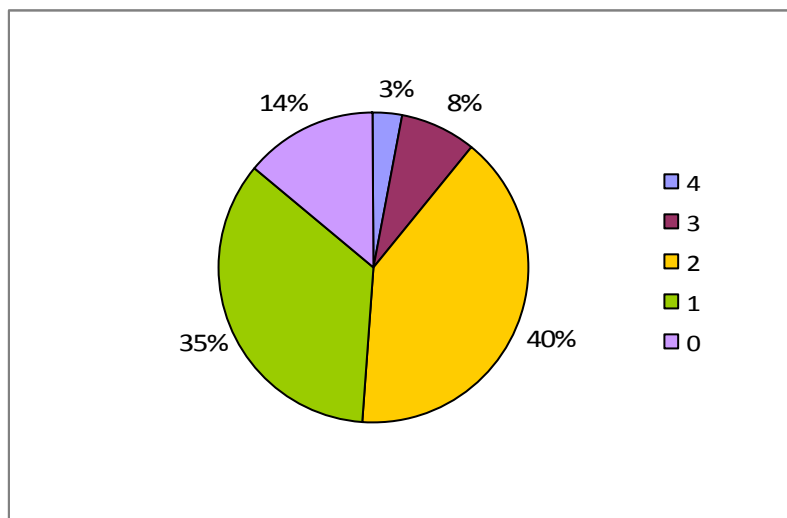


Figure 26: Nombre de poussées dans l'année précédant le traitement par natalizumab

3.2.7.2. Nombre annuel de poussées après la mise en route du natalizumab

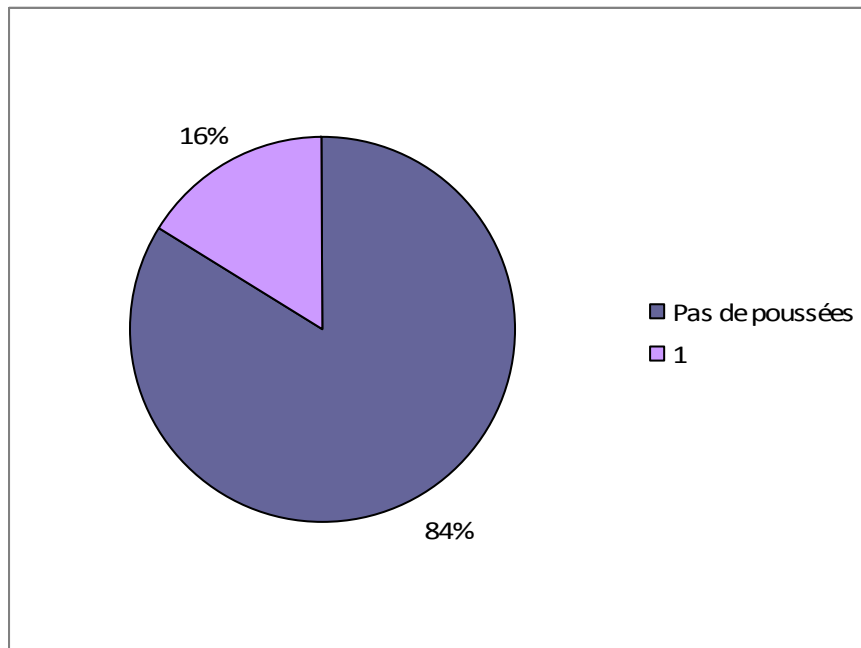


Figure 27: Répartition des patients en fonction du nombre de poussées depuis la mise en route du traitement

4/ Discussion

4.1. Présentation des patients

4.1.1. Répartition des patients en fonction du sexe (figure 18)

Dans un premier temps, la répartition majoritaire de la maladie dans la population féminine a voulu être confirmée.

Sur notre échantillon de 60 patients traités par natalizumab, 77% sont des femmes. Ceci est en concordance avec les données épidémiologiques de la pathologie qui nous indiquaient que globalement 2 femmes sont généralement atteintes pour 1 homme [45].

La maladie atteint préférentiellement la **population féminine**.

4.1.2. Répartition des patients en fonction de l'âge

4.1.2.1. Au moment de l'apparition des premiers symptômes (figure 19)

La majorité des patients a débuté sa maladie après 25 ans (55%). 75% des patients ont débuté leur maladie avant 30 ans.

L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes calculé est de 26.05 ans (de 11 à 42 ans).

La **population jeune** est la population la plus atteinte par cette maladie puisque l'âge d'apparition moyen calculé est de 33 ans [7]. Notre échantillon est relativement en accord avec les données épidémiologiques (âge moyen calculé = 26.05).

4.1.2.2. En Juin 2009 (figure 20)

En moyenne, les patients sont traités par natalizumab aux alentours de 30-35 ans, ceci laissant donc le temps d'essayer d'autres traitements.

Natalizumab, d'après le résumé des caractéristiques des produits, n'est pas recommandé chez les sujets âgés de plus de 65 ans en raison de l'absence de données dans cette population. Cependant, un patient a quand même été traité par ce médicament au delà de cet âge (74 ans). En effet, l'IRM était très inflammatoire et la maladie était toujours sous sa forme Récurrente-Rémittente malgré son âge.

Ces résultats attestent donc que le natalizumab est généralement un traitement de deuxième intention (forme très active de la maladie et n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta). Les médecins commencent généralement le traitement par des molécules plus anciennes telles que les interférons.

4.1.3. Répartition des patients en fonction de l'ancienneté de la SEP au moment de la mise en route du traitement par natalizumab (figure 21)

Sur notre échantillon, la pathologie est ancienne (déclaration il y a plus de 7 ans pour 70% des patients). Sur les 60 patients, 10% (soit 6 patients) ont déclaré les premiers symptômes il y a moins de 4 ans.

Cependant, il existe toute de même un biais suite à la commercialisation récente du natalizumab (avril 2007) et de son référencement sur le CHU en mai 2007. Des patients auraient en effet peut-être été traités plus tôt si le médicament avait été disponible. Cette répartition nécessiterait une réévaluation dans quelques années.

4.1.4. Répartition des patients en fonction du type de SEP (figure 22)

L'étude ne fait ressortir que deux formes de Sclérose En Plaques chez les patients traités par natalizumab : la **forme Récurrente-Rémittente** et la **forme secondairement primitive**. La majorité des patients développe une forme Récurrente-Rémittente (95%) malgré un traitement bien conduit par interféron. Les 3 derniers patients présentent une forme secondairement progressive.

Ces conclusions sont donc bien en accord avec les données de la littérature (85 à 90% des patients sont touchés par cette forme au début de la maladie).

4.1.5. Evaluation du handicap à l'instauration du traitement (figure 23)

La majorité des patients (soit 68%) possède un score EDSS compris entre 1 et 3.5. Leur déficit semble minime et correspond à une marche normale. Une partie des patients (23%) a un score compris entre 4 et 5 ce qui signifie un déficit modéré avec quelques difficultés à marcher. Peu de patients ont un score supérieur à 6 (9%).

Généralement, les neurologues prescrivent du natalizumab à des patients présentant encore un bon état général, c'est-à-dire un bilan clinique favorable à l'instauration du traitement. Cependant, le traitement peut quelquefois être prescrit à des patients ayant un score EDSS plutôt défavorable et présentant une SEP très évolutive. Il s'agit entre autre d'un patient ayant un score de 8 et ayant eu 4 poussées dans les 12 derniers mois avant l'instauration du natalizumab.

4.1.6. Répartition des patients en fonction des traitements de fond reçus antérieurement au natalizumab (nombre et type) (figures 24 et 25)

La majorité des patients a reçu au moins un traitement de fond avant l'instauration du natalizumab (59 patients soit 98%). 52% des patients ont reçu un seul type de traitement de fond avant l'instauration du natalizumab. 14 patients (soit 23%) ont reçu deux traitements et 13 (23%) d'entre eux entre trois et six traitements différents avant d'avoir recours à ce nouveau médicament, le natalizumab.

Pour 1 patient, l'IRM remplissait tous les critères diagnostiques et l'EDSS était supérieur à 6.5 dès le départ, donc l'instauration de natalizumab était une première intention.

Parmi les patients qui ont reçu un seul traitement, c'est l'interféron bêta-1a et plus précisément de l'Avonex[®] qui est généralement prescrit (soit 16 patients sur les 32).

Les patients antérieurement traités par natalizumab dans le cadre d'un essai clinique ont dû rapidement interrompre leur traitement en raison de l'arrêt de commercialisation de la spécialité correspondante (Antegren[®]). Le traitement a pu être repris lors de la commercialisation du natalizumab en mai 2007.

64% des patients ont reçu un traitement par interféron bêta (interféron bêta-1a et 1b). Certains patients ont été traités cependant par plusieurs types d'interférons bêta. En règle générale, le traitement par interféron est le traitement de première intention avant la mise en route du natalizumab.

Dans notre échantillon, 7 patients (12%) n'ont pas reçu d'interféron avant la mise en place du natalizumab mais uniquement de l'acétate de glatiramère (Copaxone[®]) en première intention.

Ceci peut s'expliquer par une contre-indication des interférons. En effet, ces patients avaient des antécédents de dépression.

L'utilisation des **interférons** reste donc un **traitement de choix de première intention**.
L'indication du natalizumab après échec du traitement par interféron est donc bien établie.

4.1.7. Effet bénéfique du natalizumab sur le nombre annuel de poussées

Le plus souvent, au début de la maladie, il est impossible de prédire, pour un patient donné, quels seront la fréquence et le degré de récupération des poussées, ni son état neurologique au bout de 2, 4, 10 ou 20 années. Chaque patient est un cas individuel. L'évolution dans le temps et l'expression de la maladie sont très variables d'un patient à l'autre, et également chez un même patient.

Seules les données des patients traités depuis plus d'un an par natalizumab ont donc été étudiées. Ceci correspond à 37 patients sur les 60 de l'étude.

4.1.7.1. Nombre annuel de poussées avant la mise en route du natalizumab (figure 26)

La majorité des patients (86%) a eu plus d'une poussée dans les 12 derniers mois avant le début du traitement par natalizumab. Ces conclusions sont donc bien en accord avec les indications thérapeutiques du médicament.

5 patients ont reçu du natalizumab sans avoir eu de poussée dans les 12 derniers mois. Ce sont les patients traités par natalizumab sous le nom Antegren[®] dans le cadre d'études cliniques.

4.1.7.2. Nombre annuel de poussées après la mise en route du natalizumab (figure 27)

Le nombre de poussées depuis le début des injections de natalizumab est dans la majorité des cas nul (84%). En revanche 6 patients (soit 16%) ont développé une poussée depuis le début du traitement.

Ces résultats nous montrent donc que dans la plupart des cas, le traitement par natalizumab améliore la maladie en diminuant le nombre de poussées.

4.2. Traitement par natalizumab

4.2.1. Etude des effets indésirables du natalizumab

Comme pour l'essentiel des molécules commercialisées, des effets indésirables peuvent survenir, variables d'un individu à un autre.

Avec le natalizumab, les effets indésirables sont le plus souvent mineurs.

Ces effets indésirables ont été recensés en nature et en fréquence dans la première partie au chapitre 3. Les effets indésirables qui se sont manifestés sur notre échantillon sont détaillés ci-après.

4.2.1.1. Réactions allergiques

Des affections du système immunitaire peuvent survenir lors de toute injection de natalizumab.

L'étude montre que certains patients sont sujets à des réactions allergiques de type érythème, prurit, démangeaisons ou intolérance cutanée:

- ✓ Erythème : 5 patients
- ✓ Prurit : 4 patients
- ✓ Eruption / démangeaison : 3 patients
- ✓ Intolérance cutanée : 1 patient

Ces réactions sont apparues pour la plupart dans l'heure qui a suivi l'administration du natalizumab.

Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP), les effets indésirables cités ci-dessus sont classés comme étant fréquents.

Ces effets indésirables de type réaction allergique n'ont cependant pas nécessité un arrêt de traitement.

4.2.1.2. Immunogénicité

Une aggravation de la maladie ou la survenue d'événements liés à la perfusion peut faire suspecter le développement d'anticorps anti natalizumab.

Une recherche régulière de la présence d'anticorps anti natalizumab est donc réalisée à l'Hôpital de Jour du service de Neurologie tous les 6 mois. Un résultat positif est systématiquement reconfirmé 6 semaines après. La présence d'anticorps anti natalizumab entraîne directement un arrêt du traitement puisque leur présence persistante est associée à une diminution substantielle de l'efficacité du natalizumab, et à une augmentation de la fréquence des réactions d'hypersensibilité.

Une recherche d'anticorps anti natalizumab a été réalisée chez tous les patients ayant déjà reçu plus de 6 injections de natalizumab.

Pour la majorité des patients le résultat est négatif. En revanche, 2 patients ont eu un résultat positif aux anticorps anti natalizumab, ce qui a conduit à un nouveau dosage 6 semaines plus tard et à un arrêt du traitement (confirmation de leur présence).

4.2.1.3. Infections

Les infections et les infestations de tout ordre sont automatiquement recherchées pour exclure tout cas de LEMP éventuelle. Il s'agit essentiellement des infections urinaires et des infections nasopharyngées.

Dans cette étude, aucun des patients n'a été atteint d'infection urinaire, en revanche un patient a contracté une infection nasopharyngée.

4.2.1.4. Effets indésirables mineurs

- Les **troubles du système nerveux** sont fréquents:
 - ✓ Céphalées : 6 patients
 - ✓ Malaise : 2 patients, dont un malaise vagal en milieu de perfusion
- Les **affections gastro-intestinales**:
 - ✓ Vomissements : 1 patient
 - ✓ Nausées : 3 patients
 - ✓ Gastro entérite : 1 patient
- Des **troubles généraux**:

- ✓ Asthénie : 4 patients
- ✓ Anémie : 1 patient

Au total dans cette étude, **12 patients** ont eu au moins un **effet indésirable** à la suite de leur injection. Fort heureusement, ceux-ci n'ont pas de conséquences graves.

4.2.2. Arrêt du traitement

Les arrêts de traitements sont assez rares dans notre échantillon ce qui est un point très encourageant. En effet, seulement 3 patients ont arrêté le traitement.

Dans 2 cas, l'interruption est due à une réaction allergique (présence d'anticorps anti natalizumab).

Le dernier cas est un arrêt volontaire de traitement de cause inconnue (patiente perdue de vue).

4.3. Conclusion

Maladie chronique caractérisée par le développement d'une réaction inflammatoire dirigée contre la myéline, la SEP est une pathologie relativement complexe.

Cette étude a permis de confirmer les différentes données épidémiologiques de la littérature.

Les femmes et la population jeune sont généralement les plus touchées par cette maladie. Les effets indésirables non graves (céphalées, nausées, vomissements...) recensés dans la 1^{ère} partie sont pour la plupart retrouvés ici.

Les médecins neurologues du CHU de Nancy prescrivent généralement le natalizumab à des patients ayant un bilan clinique favorable.

Chapitre 2: Etude sur la qualité de vie des patients

Vivre avec une Sclérose En Plaques, c'est essayer de vivre le plus normalement possible. Ceci permet d'éviter l'isolement et le repli sur soi qui sont des complications majeures de la maladie.

1. Objectif

L'autonomie et la qualité de vie sont des critères importants pour un patient atteint de Sclérose En Plaques. Le réseau lorrain de Sclérose En Plaques (LORSEP) est un réseau de santé ville-hôpital qui a pour vocation d'améliorer la prise en charge globale du patient.

L'étude présentée ci-dessous évalue la qualité de vie subjective des patients atteints de cette maladie.

L'objectif visé est de vérifier si l'effet thérapeutique du natalizumab s'accompagne d'une amélioration sur la qualité de vie ou tout du moins n'engendre pas une détérioration de celle-ci.

Dans un souci de cohérence, les critères choisis ont été évalués avant et après 6 à 12 mois de traitement par natalizumab.

2. Matériel et méthode

Un questionnaire (cf. ci-dessous) a été établi et distribué à chacun des patients lors de sa cure mensuelle à l'hôpital de jour du Service de Neurologie du CHU de Nancy.

Répondre à ce questionnaire n'était pas obligatoire. De plus, le répondant devait s'auto-évaluer. Il y a donc une difficulté naissante dans le fait de s'auto-évaluer et sur le degré de « triche » plus ou moins conscient. Les questions ont parfois pu être peu ou mal comprises, malgré une validation au préalable.

Le questionnaire « Qualité de Vie » est décrit ci-dessous.

La première question posée permettait au patient d'évaluer sa qualité de vie au moment du remplissage du questionnaire (instant T).

- **Comment jugez-vous votre santé aujourd'hui :**

Meilleure
Pareille
Moins bonne

Par la suite, les questions ont été posées en prenant en compte la période avant le traitement, et la période au bout de 6 à 12 perfusions de natalizumab. Les questions sont identiques dans les deux situations afin de permettre un comparatif. On a ainsi pu évaluer les critères psychiques et physiques des patients et les éventuelles difficultés qui en résultent.

- **Comment évalueriez-vous (l'ensemble de) votre qualité de vie?**

Bonne Mauvaise

- **Pensiez-vous souvent à votre maladie ?**

Oui Non

- **Vous sentiez vous déprimé (e) face à votre maladie ?**

Pas du tout
Un peu
Beaucoup

- **Aviez-vous des difficultés pour dormir ?**

Pas du tout
Un peu
Beaucoup

- **Vous sentiez vous fatigué (e)?**

Pas du tout
Un peu
Beaucoup

- **Comment jugiez-vous votre état physique ?**

Bon Mauvais

- **Aviez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ? (>1heure)**

Oui Non

- **Aviez-vous des difficultés à faire une COURTE promenade (<15min) ?**

Oui Non

Les dernières questions de ce questionnaire traitent des activités sportives. Elles sont volontairement différentes entre les deux périodes pour permettre de mesurer l'évolution.

- **Y a-t-il des activités que vous aviez abandonnées?**

Oui Non

Si oui donner un exemple :

- **Y a-t-il des activités que vous refaites maintenant et que vous aviez abandonnées avant le traitement par Tysabri® ?**

Oui Non

Si oui donner un exemple :

Lieu de recueil des questionnaires : les patients ont reçu leur questionnaire lors de leur cure mensuelle. Ils ont été distribués par les infirmières de l'hôpital de jour du Service de Neurologie au CHU de Nancy.

Période de l'étude : De Juillet à Septembre 2009

Critères d'inclusion : patients traités par natalizumab (Tysabri®) depuis 6 mois à 1 an (soit un début du traitement entre Juillet 2008 et Février 2009).

Critères d'exclusion : patients ayant débuté leurs cures il y a plus de un an ou moins de 6 mois.

Ces critères ont été définis afin que le patient ait encore suffisamment de souvenirs sur son état et sur sa qualité de vie avant le traitement par natalizumab, dans le but de disposer de résultats exploitables.

Nombre de patients dans l'étude : 22 patients sur les 60 traités par natalizumab en Juillet 2009 remplissaient les critères d'inclusion. Les patients n° 1, 31 et 35 n'ont pas voulu répondre au questionnaire. Le patient n°18 a arrêté le traitement. Ainsi 18 patients ont fait partie de cette étude.

Les résultats de l'étude « Qualité de Vie » sont présentés par la suite sous forme de graphiques circulaires. Ils sont construits de façon à montrer l'évolution de la qualité de vie

entre les deux périodes étudiées (avant le traitement et au bout de 6 perfusions). En effet, des « couples » de réponses (prenant en compte les réponses avant et après le traitement) ont donné naissance à de nombreux cas de figures: cela a permis de tirer des conclusions sur la qualité de vie des patients.

3. Résultats

3.1. Généralités

Le tableau VI présente les 18 patients de l'étude. Il permet de donner les informations sur:

- le sexe.
- la date de la première injection de natalizumab.
- les éventuels effets indésirables observés lors du traitement par natalizumab.
- le score EDSS à l'instauration du traitement.
- le score EDSS réévalué au cours du traitement.
- l'évolution du score EDSS.

Les numéros des patients suivants ont été respectés par rapport aux numéros de l'étude précédente (chapitre 1).

Tableau VI: Présentation des patients de l'étude qualité de vie

Numéro des patients	Sexe	Début du traitement par natalizumab	Effets indésirables	Score EDSS	Score EDSS réévalué	Evolution du score EDSS
5	H	23/09/2008	aucun	4	3	-1
7	F	09/07/2008	aucun	2.5	1	-1.5
8	F	20/08/2008	aucun	3	2.5	-1.5
11	F	01/08/2008	aucun	4	6	+2
14	F	25/07/2008	aucun	3.5	3	-0.5
17	F	29/07/2008	aucun	4	5	+1
20	H	15/10/2008	aucun	2.5	2	-0.5
26	F	27/10/2008	aucun	2	2.5	+0.5

Numéro des patients	Sexe	Début du traitement par natalizumab	Effets indésirables	Score EDSS	Score EDSS réévalué	Evolution du score EDSS
29	H	31/10/2008	aucun	3	4	+1
33	F	02/07/2008	aucun	1.5	1.5	0
34	H	14/08/2008	aucun	1.5	1.5	0
37	F	21/07/2008	aucun	3.5	4	+0.5
40	H	17/10/2008	aucun	2.5	3	+0.5
44	F	16/07/2008	érythème, prurit, éruption/démangeaison	4.5	2.5	-2
47	F	18/07/2008	aucun	3	3	0
48	F	13/02/2009	asthénie	1	2	+1
51	H	08/07/2008	aucun	3	3	0
52	F	22/01/2009	aucun	3	3	0

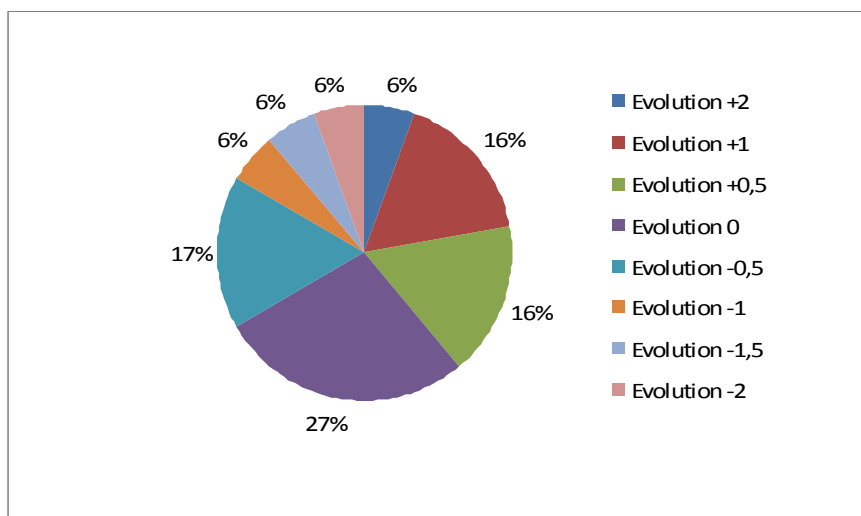


Figure 28: Evolution du score EDSS avant et après 6 mois de traitement

Dans la figure ci-dessus, on évalue le nombre de points pour chaque patient avant et après 6 mois de traitement.

3.2. Etat de santé

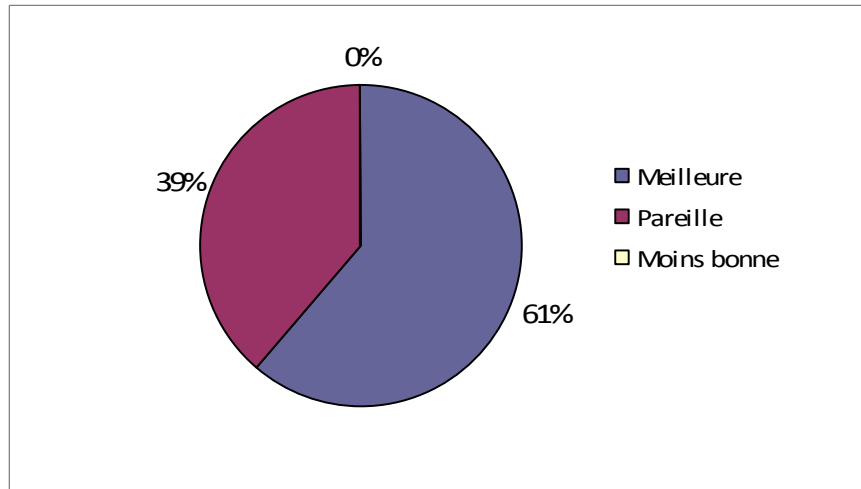


Figure 29 : Evaluation de l'état de santé

61% des patients estiment avoir un état de santé meilleur par rapport à leur état avant le traitement par natalizumab.

3.3. Qualité de vie

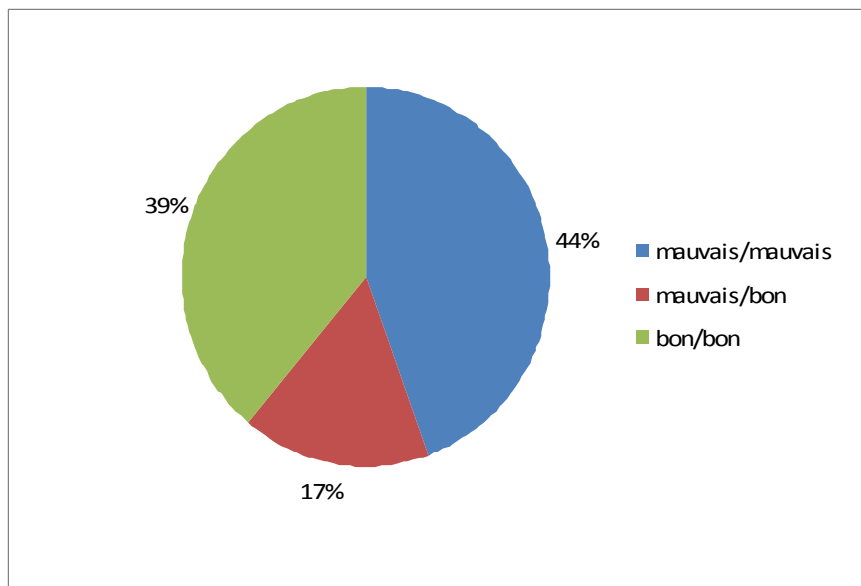


Figure 30 : Qualité de vie ressentie par le patient avant et après 6 mois de traitement

3.4. Critères psychiques

3.4.1. Inquiétude

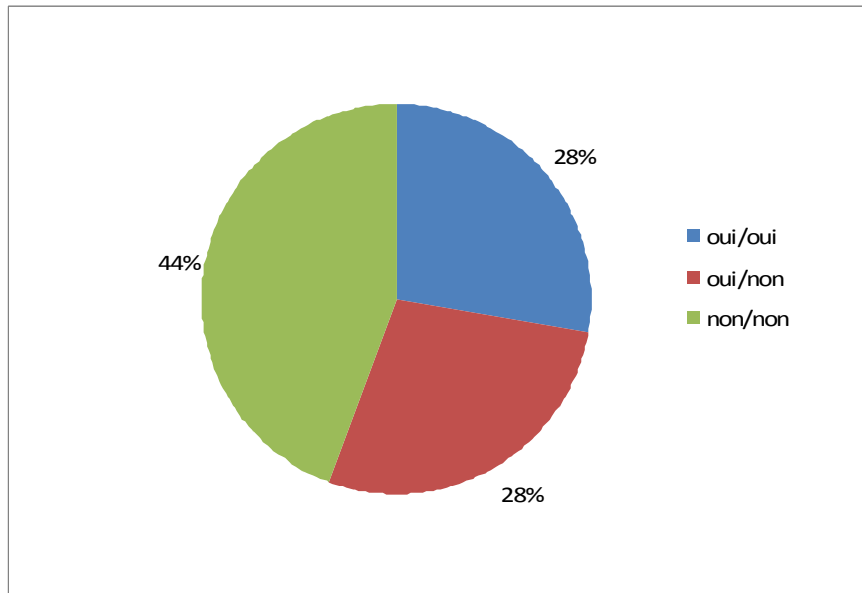


Figure 31 : Inquiétude du patient face à la maladie avant et après 6 mois de traitement

3.4.2. Sentiment de dépression

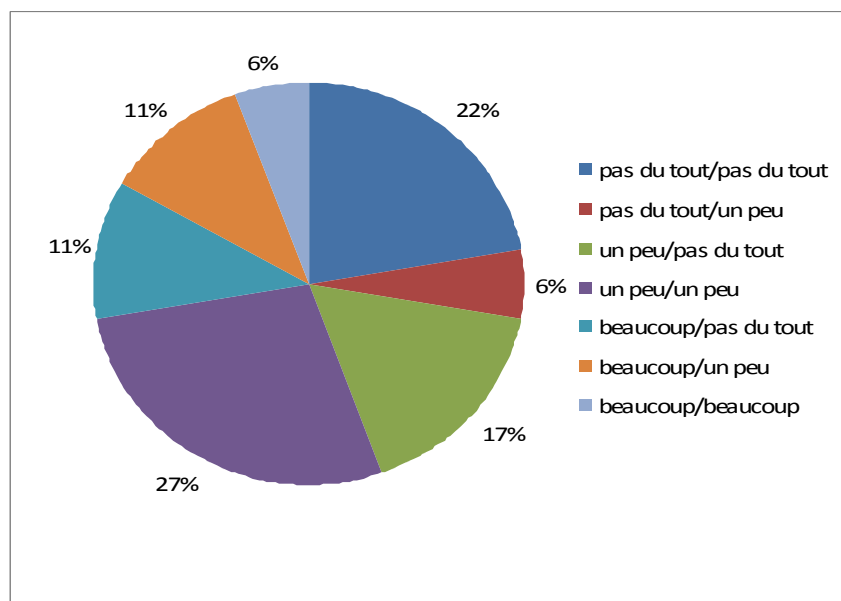


Figure 32 : Présence de dépression avant et après 6 mois de traitement

3.4.3. Sommeil

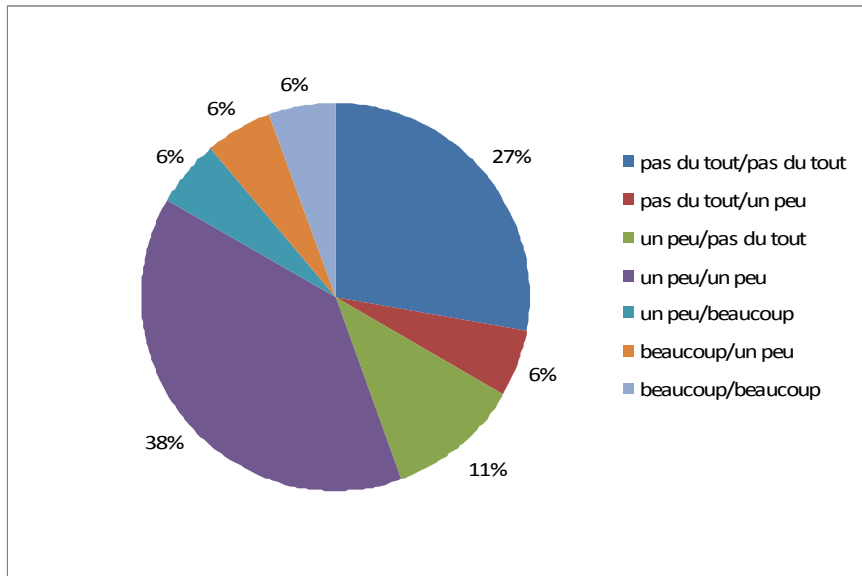


Figure 33 : Perturbation du sommeil avant et après 6 mois

3.4.4. Fatigue

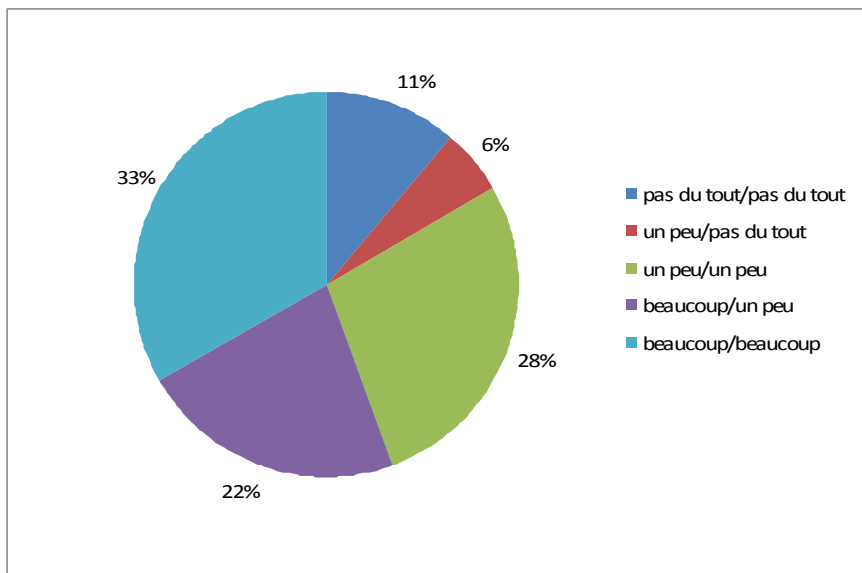


Figure 34 : Evolution de la fatigue avant et après 6 mois de traitement

3.5. Critères physiques

3.5.1. Etat physique

L'état physique du patient est sa capacité à effectuer les tâches quotidiennes.

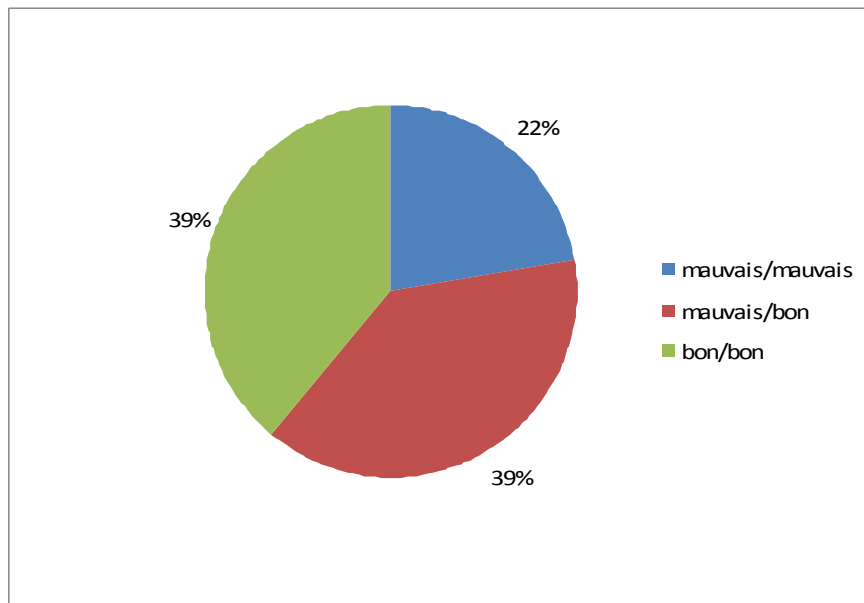


Figure 35 : Evolution de l'état physique du patient avant et après 6 mois de traitement

3.5.2. Activités sportives

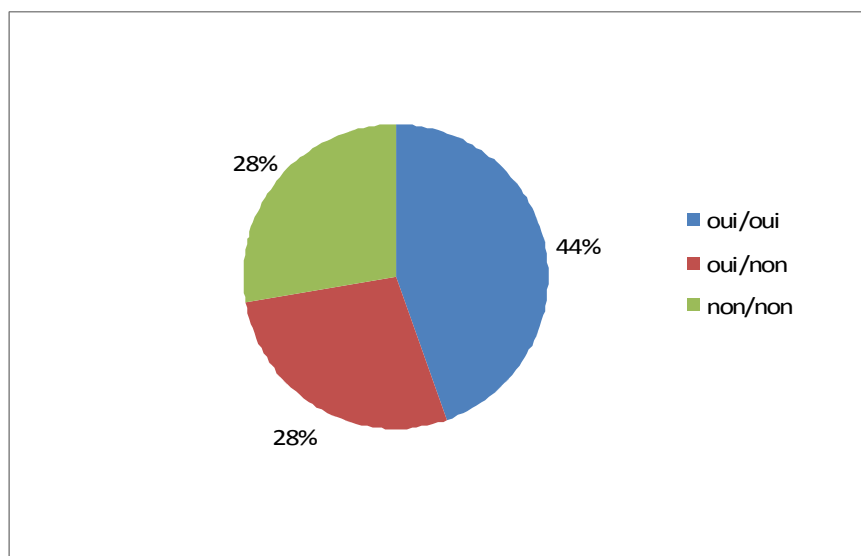


Figure 36 : Etude sur les activités sportives abandonnées ou reprises

3.5.3. Longue promenades

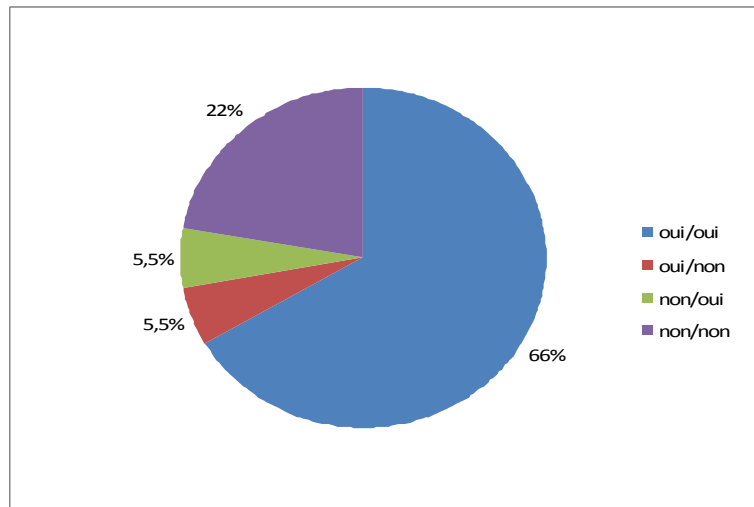


Figure 37: Possibilité de faire de longues promenades avant et après 6 mois

3.5.4. Courtes promenades

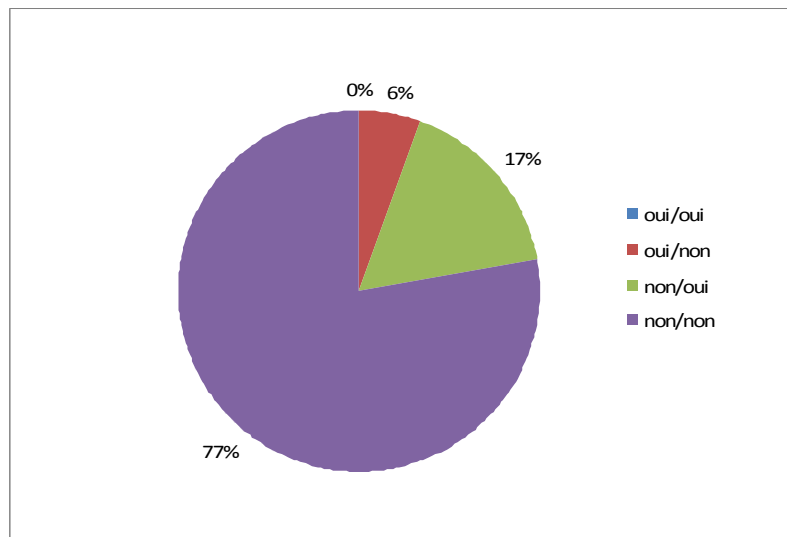


Figure 38: Possibilité de faire de courtes promenades avant et après 6 mois

4. Discussion

4.1. Généralités

18 patients ont répondu à ce questionnaire, 6 hommes et 12 femmes.

Effets indésirables :

Seize patients n'ont présenté aucun effet indésirable. Le patient n°44 a présenté un érythème, un prurit, une éruption / démangeaison qui a conduit à la suppression d'une cure mensuelle mais pas à un arrêt du traitement. Le patient n°48 a noté une grande fatigue, surtout entre les cures mensuelles. Ce désagrément n'a pas entraîné d'arrêt du traitement.

Score EDSS (figure 28) :

Comme décrit auparavant, le score EDSS est un score permettant de définir le degré de handicap d'un patient. La réévaluation de ce score se fait de manière semestrielle.

Une évolution positive signifie une dégradation du handicap, alors qu'une évolution négative correspond à une amélioration de celui-ci.

La majorité des patients (11 sur 18 soit **62%**) a connu une amélioration ou une stabilisation de son score EDSS.

La meilleure amélioration est un score de « -2 », score présent chez 1 patient (**6%**).

Une aggravation confirmée à 6 mois d'au moins un point EDSS, en dehors d'une poussée, définit une évolution secondairement progressive.

22% (4 sur 18) des patients ont eu une aggravation d'au moins un point (**6%** avec une évolution de « +2 » points et **16%** avec une évolution de « +1 » point). Deux d'entre eux ont déclenché une poussée, donc l'évolution secondairement progressive est exclue. Pour les deux autres, malgré une dégradation de leur handicap (c'est-à-dire du score EDSS), ils sont toujours en rémission.

4.2. Etat de santé (figure 29)

D'après les données antérieures, le traitement de première intention de 17 patients était un des interférons suivants: Avonex[®], Rebif 22[®], Rebif 44[®], Bêtaféron[®]. Un patient (n°51) a reçu de l'acétate de glatiramère (Copaxone[®]), l'interféron étant contre-indiqué dans son cas en raison d'antécédents de dépression.

On remarque une amélioration de l'état de santé chez **61%** des patients. **39%** des patients (soit 7) trouvent leur état de santé identique.

Aucun patient n'a observé de dégradation de son état de santé entre la période précédant le début du traitement et la période actuelle (après 6 à 12 mois de traitement par natalizumab).

4.3. Qualité de vie (figure 30)

La majorité des patients (**83%**) n'observe ni amélioration ni dégradation de sa qualité de vie. En revanche **17%** estiment présenter une évolution positive de leur qualité de vie; de « mauvaise », elle passe à « bonne » après au minimum 6 perfusions.

4.4. Critères psychiques

Outre les symptômes cliniques traditionnels de la Sclérose En Plaques, la maladie a également une incidence importante sur l'état psychologique de la personne.

Quatre items importants pouvant avoir un impact psychologique ont été traités lors du questionnaire remis aux patients:

- l'inquiétude, le souci
- la dépression
- le sommeil
- la fatigue

4.4.1. Inquiétude (figure 31)

Lors de graves problèmes de santé, de nombreuses personnes peuvent se faire du souci et être inquiètes de leur avenir. Cet état d'inquiétude peut aussi avoir une incidence négative sur le sommeil.

La notion d'inquiétude entraîne le plus souvent une mauvaise qualité de vie.

44% des patients ne sont pas inquiets face à la maladie, que ce soit avant ou au bout de 6 perfusions minimum de natalizumab.

28% des patients ne sont plus inquiets face à leur maladie au bout de 6 perfusions.

Une hypothèse émise serait que ce phénomène soit lié à la simplicité du traitement. En effet, l'administration du natalizumab se fait mensuellement, contre des traitements hebdomadaires pour les interférons par exemple.

Aucune augmentation d'inquiétude n'est déclarée par les patients, ce qui est satisfaisant.

4.4.2. Sentiment de dépression (figure 32)

Les personnes atteintes de Sclérose En Plaques sont généralement prédisposées à la dépression pour plusieurs raisons, comme des altérations inflammatoires du système nerveux ou un changement du mode de vie.

On remarque d'après la figure 32 que la majorité des patients (**55%**) n'a observé aucun changement de son sentiment vis-à-vis de la dépression entre les 2 périodes :

- 22% estiment n'être « pas du tout » déprimés
- 27% se disent « un peu » déprimés
- 6% restent toujours « beaucoup » déprimés

Une amélioration du sentiment de dépression a eu lieu chez **39%** des patients:

- passage de « beaucoup » à « un peu » déprimé : 11%
- passage de « beaucoup » à « pas du tout » : 11%
- passage de « un peu » à « pas du tout » : 17%

La dégradation du sentiment de dépression est très rare dans notre étude puisqu'il n'est ressenti que par 1 patient sur 18 (**6%**) (passage de « pas du tout » déprimé à « un peu »).

Ainsi, on peut en conclure que la dépression ne semble pas être un réel effet indésirable du Tysabri® (comme ce peut être le cas dans 16.9% [16], [17] lors du traitement par interféron).

4.4.3. Sommeil (figure 33)

La maladie peut affecter la qualité du sommeil. Ce problème peut survenir plusieurs nuits par semaine.

La majorité des patients (71%) ne ressent ni amélioration ni dégradation de sa qualité de sommeil.

Parallèlement à cette observation, le pourcentage d'amélioration de la qualité du sommeil (17%) est supérieur à celui de dégradation (12%) après au minimum 6 perfusions.

4.4.4. Fatigue (figure 34)

La fatigue est un des effets indésirables le plus fréquemment rencontré lors de l'administration d'un traitement médicamenteux dans la SEP. De plus, c'est un des symptômes les plus fréquents de cette maladie. La fatigue serait essentiellement causée par une mauvaise conduction nerveuse nécessitant d'avantage d'énergie pour mener à bien les activités quotidiennes.

Cette enquête vise à définir l'impact du traitement par natalizumab sur cet effet indésirable. Ce sentiment de fatigue est-il ressenti de façon plus ou moins importante par rapport aux autres traitements utilisés dans la Sclérose En Plaques?

La majorité des patients (soit 72%) ne trouve aucun changement entre les deux périodes de l'étude. Néanmoins, 33% de ceux-ci se sentent encore « beaucoup » fatigués après au minimum 6 perfusions de natalizumab.

Aucune dégradation n'a été soulignée, ce qui est un point très positif.

Une amélioration a été recensée chez **28% des patients** :

- passage de « beaucoup » à « un peu » fatigué dans 22% des cas
- passage de « un peu » à « pas du tout » fatigué chez 6% d'entre eux

Certes la fatigue existe toujours, mais l'amélioration ressentie chez 28% des patients est un point favorable.

4.4.5. Conclusion

Ces 4 critères psychiques ont un lien très fort entre eux. En effet, une inquiétude et un sentiment de dépression peuvent entraîner une perte de sommeil dont résulterait une fatigue évidente.

Les patients semblent moins **inquiets** face à leur maladie.

La Sclérose En Plaques, même si elle est difficile à accepter, ne peut être seule à l'origine d'un syndrome dépressif. Il existe souvent des facteurs de fragilité associés, comme par exemple le fait d'avoir déjà connu un épisode dépressif ou avoir des antécédents familiaux de dépression. Le diagnostic « dépression » chez ces patients n'a d'ailleurs pas été posé par le médecin lui-même au cours de l'étude. De plus, aucun traitement antidépresseur n'a été observé lors de la lecture des dossiers médicaux.

Un patient a cependant eu des antécédents de dépression mais n'est plus suivi pour cette maladie. Les patients quantifient donc leur « **sentiment** » **de dépression**.

Le **sommeil** reste perturbé chez la plupart des patients, même si globalement la tendance est à l'amélioration.

La **fatigue** est l'un des problèmes les plus fréquents auquel les personnes atteintes de SEP sont confrontées. En effet, au cours d'une SEP, différentes formes de fatigue existent et il convient d'effectuer une investigation minutieuse afin de déterminer son origine et ainsi la traiter.

Les résultats sont tout de même très encourageants. Une évolution plus ou moins importante a été observée dans chacun de ces 4 domaines. Ceci est donc un point très positif qui, par la suite, entraînera peut-être une disparition complète de ces symptômes.

4.5. Critères physiques

Certains patients ont envie de pratiquer une activité physique mais n'osent pas le faire par crainte d'une aggravation de leur maladie.

Pendant longtemps, les médecins ont préconisé aux patients atteints de Sclérose En Plaques d'éviter les activités trop physiques. Finalement, des scientifiques de l'université d'Aarhus (université danoise) ont découvert que contrairement à cette idée reçue, le sport est bénéfique dans la lutte contre la maladie. Lorsqu'on est atteint de SEP, on peut rencontrer plus ou moins de difficultés notamment lors de la marche. Ces difficultés peuvent être synonymes d'engourdissements qui commencent aux pieds et progressent vers l'abdomen. On note donc (du fait de l'atteinte de la myéline qui enveloppe les fibres nerveuses et qui perturbe l'influx nerveux) parfois une faiblesse des membres inférieurs, des spasmes musculaires ou une certaine maladresse. L'étude réalisée par ces scientifiques [47] a porté sur 38 personnes souffrant de SEP. La moitié d'entre elles musclait ses jambes lors d'entraînements intensifs deux fois par semaine, les autres évitaient les activités sportives. Les chercheurs ont opté pour cette pratique puisque c'est, par excellence, le sport idéal pour renforcer ses muscles. Il s'est avéré que les activités sportives, même très intenses, renforçaient le capital musculaire des patients. Ceux ayant fait du sport pendant une durée de 12 semaines marchaient 12% plus rapidement, se levaient 28% plus vite de leur chaise et pouvaient faire 12% de pas en plus que les malades ne pratiquant pas de sport. De plus, contrairement aux croyances, le sport permet de lutter contre la fatigue et de « garder la forme ». De ce fait, les patients sont moins exténués et d'humeur moins maussade. Ils gagnent en mobilité et sont ainsi plus enclins à se battre contre la maladie. Cette étude permettrait donc aux malades d'améliorer leur condition en évitant d'autres traitements médicamenteux lourds.

Notre enquête vise donc à déterminer l'impact de la SEP sur l'activité physique des patients. En effet, une diminution de celle-ci peut altérer par la suite leur qualité de vie.

4.5.1. Capacité à effectuer les tâches quotidiennes (figure 35)

La majorité des patients (61%) ne note aucune évolution sur sa capacité à effectuer des tâches quotidiennes.

Cependant aucune dégradation n'est à déplorer.

Pour **39%** des patients, une **amélioration** (passage d'un état physique « mauvais » à « bon ») est même à noter.

Ces résultats montrent donc un certain bénéfice sur l'état physique du traitement par natalizumab (Tysabri®).

4.5.2. Pratiques d'activités sportives (figure 36)

Le fait d'être atteint de Sclérose En Plaques n'est pas une contre-indication à la pratique d'un sport, bien au contraire. Les études effectuées par les scientifiques de l'université d'Aarhus ont montré que les patients atteints de cette maladie et pratiquant une activité sportive régulière en retirent un profit mental et physique. Le sport augmente la force musculaire et la forme physique en général. Il améliore la spasticité, les troubles de l'équilibre et diminue fatigue et déprime.

44% des patients ayant abandonné leur activité sportive l'ont reprise après instauration d'un traitement par natalizumab. Parmi les activités sportives reprises, on note essentiellement la danse, la natation, la marche à pied, le cyclisme, le patinage, le jardinage et la pêche. Activités diverses et variées redécouvertes avec engouement par ces patients.

28% des patients indiquent qu'ils ont abandonné leur activité sportive et ne l'ont pas encore reprise. Les sports concernés sont le vélo, le football et la danse.

L'activité physique permet d'améliorer la qualité de vie chez des patients ayant une qualité de vie déjà diminuée par rapport à la population générale. Sachant que la force musculaire est améliorée par l'exercice, il paraît intéressant de favoriser la poursuite ou la mise en place d'une activité physique régulière chez les patients atteints de Sclérose En Plaques. Cependant, 28% des patients n'ont pas encore décidé ou ne peuvent pas encore reprendre une activité physique sportive.

Comme expliqué précédemment, certains patients aimeraient pratiquer une activité physique régulière mais n'osent pas le faire. Deux situations ont donc été analysées:

Dans un premier temps, on a demandé aux patients s'ils éprouvaient des difficultés pour effectuer une longue promenade (> 1 heure), puis pour effectuer une courte promenade (< 15 minutes).

4.5.3. Longues promenades (figure 37)

16 patients sur 18 n'ont observé aucune évolution sur leur possibilité ou non à faire de longues promenades. Un patient peut maintenant effectuer une longue promenade, ce qui n'était pas le cas avant mise sous traitement par natalizumab, alors qu'un autre patient a vu son état se dégrader, le conduisant à une incapacité à effectuer celle-ci. Ceci est justement corrélé avec l'évolution du score EDSS entre les 2 périodes étudiées.

Néanmoins, cette évaluation devra être effectuée sur plusieurs années pour pouvoir en tirer des conclusions plus significatives.

4.5.4. Courtes promenades (figure 38)

Sur 18 patients, 2 ont observé une amélioration de leur état physique leur permettant d'effectuer de nouveau une courte promenade (< 15 minutes).

Il faudra par la suite vérifier si ce phénomène perdure ou non.

4.6. Conclusion

Nombreux et variés sont les symptômes de la Sclérose En Plaques. Ils ont tous pour point commun de détériorer à plus ou moins long terme la qualité de vie.

La problématique générale dans laquelle s'insère cette étude est d'évaluer l'impact du natalizumab (Tysabri®) sur le bien-être des patients. La recherche en matière d'amélioration de la qualité de vie est en effet toujours orientée vers une application pratique pour le bénéfice du malade.

Ce questionnaire a été bien accueilli par les patients atteints de Sclérose En Plaques. Nous avons évalué la qualité de vie ressentie par les patients. Pour cela, nous avons posé des questions concernant des critères psychiques et physiques.

En conclusion, ces résultats montrent qu'il y a une amélioration de la qualité de vie de ces patients après mise en route d'un traitement par natalizumab, amélioration cependant le plus souvent faible.

Conclusion

La physiopathologie de la Sclérose En Plaques est aujourd'hui mieux comprise, mais les causes de sa survenue restent toujours un mystère. La stratégie thérapeutique est double: elle repose à la fois sur une base médicamenteuse et sur une prise en charge plus globale de la maladie. Les interférons demeurent les molécules de référence mais la recherche a conduit au développement de nouvelles thérapeutiques: les anticorps monoclonaux. Son principal représentant, le natalizumab, d'abord commercialisé aux Etats-Unis, a été responsable de cas de Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP). Un Plan de Gestion des Risques a alors été mis en place lors de sa commercialisation en France. De nombreux espoirs sont tournés vers ce nouvel immunosuppresseur qu'est le natalizumab (Tysabri®).

Dans une première étude, le bilan d'utilisation du natalizumab sur le CHU de Nancy - Service de Neurologie Hôpital de Jour a été réalisé. Il a porté sur la consultation de 60 dossiers médicaux. L'étude s'est déroulée entre Juin 2007 et Juin 2009. Elle démontre en premier lieu l'impact bénéfique en ce qui concerne la réduction du nombre de poussées. Deux patients seulement ont développé des anticorps anti natalizumab, ce qui a entraîné un arrêt de traitement. Entre les cures mensuelles, de rares effets indésirables, tels que des réactions de type allergique, des troubles mineurs (asthénie, céphalées...), sont survenus. Le natalizumab est généralement prescrit par les neurologues du CHU de Nancy à des patients ayant un état clinique favorable à l'instauration du traitement.

La seconde étude portait sur l'évaluation de la qualité de vie des patients. 18 patients ont répondu à un questionnaire distribué au cours de leur cure mensuelle. Ces derniers ont quantifié l'amélioration ou l'éventuelle dégradation de leur qualité de vie quelques mois après le début du traitement par natalizumab. Les questions posées portaient sur des critères aussi bien psychiques que physiques. L'exploitation des résultats a souligné une légère amélioration chez la plupart des patients. Une étude comprenant plus de patients aurait cependant été plus significative.

ANNEXE:

Annexe 1: Traitement de la Sclérose En Plaques [15]

DCI	Spécialités et présentations	Indications selon AMM	Posologie moyenne	Surveillance et précautions
INTERFÉRONS BÉTA				
Interféron bêta-1a	Avonex Seringue préremplie de 30 µg (6 M UI) pour 0,5 ml.	Patients capables de se déplacer seuls, atteints des formes de SEP évoluant par poussées et définies par au moins 2 poussées récurrentes de troubles neurologiques (rechutes) au cours des 3 dernières années, sans évidence de progression régulière entre les rechutes.	30 µg/semaine en IM	
	Rebif Cartouche multidose : 22 µg ou 44 µg/0,5 ml Seringue pré-remplie : 8,8 µg, 22 µg ou 44 µg/0,5 ml.	Patients atteints de SEP qui ont eu deux poussées ou plus au cours des deux années précédentes. L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de SEP évoluant sans poussées associées.	44 µg x 3/semaine en SC	Administer un antalgique antipyrétique avant l'injection et pendant les 24 heures suivantes. NFS Numération plaquettaire Fonction hépatique
Interféron bêta-1b recombinant	Bêtaféron Poudre et solvant pour solution injectable 250 µg (8 M UI).	Traitement de la forme rémittente-récurrente de la SEP avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années. Traitement de la forme secondairement progressive de la SEP, évoluant par poussées.	250 µg/2 jours en SC	Surveillance renforcée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, de myélosuppression sévère et de maladie cardiaque.
	Extavia Poudre et solvant pour solution injectable 250 µg (8 M UI).	Traitement de la forme rémittente-récurrente de la SEP avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années. Traitement de la forme secondairement progressive de la SEP, évoluant par poussées.	250 µg/2 jours en SC	
AUTRES IMMUNOMODULATEURS				
Glatiramère	Copaxone Poudre et solvant pour solution injectable 20 mg.	Réduction de la fréquence des poussées chez les patients ambulatoires (pouvant marcher seuls) atteints de SEP évoluant par poussée de type récurrente/rémittente caractérisée par au moins deux poussées récurrentes de troubles neurologiques au cours des deux années précédentes. Il n'a pas été démontré d'effet bénéfique de l'acétate de glatiramère sur la progression du handicap. L'acétate de glatiramère n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de SEP.	20 mg/j en SC stricte	Instauration et suivi du traitement par un neurologue. Fonction hépatique (transaminases) Fonction rénale chez les patients insuffisants rénaux.
Mitoxantrone (réservé à l'usage hospitalier)	Elesep Solution pour perfusion 2 mg/ml, flacon de 10 ml.	Formes agressives de SEP récurrente/rémittente ou de type secondairement progressive. Elesep n'est pas un traitement de première intention. Elesep n'est pas indiqué dans les formes progressives primaires de SEP.	12 mg/m ² une fois par mois, sans excéder 20 mg/perfusion sur une période de 6 mois avec une dose totale cumulée de 72 mg/m ² .	Nécessité d'un accord de soins préalable : risque de survenue d'une leucémie aiguë myéloïde pouvant être fatale. Surveillance cardiaque (avant traitement et jusqu'à 5 ans après). Surveillance de l'hémogramme, selon RCP.
ANTICORPS MONOCLONAUX				
Natalizumab (réservé à l'usage hospitalier)	Tysabri Solution à diluer pour perfusion 300 mg, 15 ml.	Traitement de fond, en monothérapie, des formes très actives de SEP rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants : - Patients présentant une forme très active malgré un traitement par interféron bêta ; - Patients présentant une SEP rémittente-récurrente sévère d'évolution rapide.	300 mg en perfusion IV toutes les 4 semaines.	Précautions spéciales selon plan de gestion des risques (cf. Afssaps).

(Dictionnaire Vidal, édition 2010). Liste non exhaustive.

Annexe 2: Formulaire destiné aux patients au moment de l'instauration du traitement par natalizumab

Formulaire destiné à l'information du patient/de la patiente au moment de l'instauration de traitement par TYSABRI® (natalizumab)

Avant de commencer un traitement par TYSABRI®, vous devez :

- Prendre connaissance de la brochure intitulée « INFORMATIONS IMPORTANTES SUR VOTRE TRAITEMENT » qui vous aura été remise par votre neurologue. Dans cette brochure, vous trouverez une Carte patient relative à la sécurité d'utilisation du médicament ainsi que la notice: information de l'utilisateur.
- Discuter avec votre neurologue des bénéfices que vous vous pouvez attendre de ce traitement ainsi que des risques qui lui sont associés, en particulier le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

[DOCUMENT À REMPLIR, À SIGNER ET À REMETTRE AU MÉDECIN]

Je soussigné(e) Né(e) le :

certifie avoir été personnellement informé(e) par le Docteur [nom et adresse du médecin]

.....
.....

des risques liés au traitement par TYSABRI® (natalizumab).

La LEMP est une infection cérébrale rare survenue chez des patients traités par TYSABRI® et qui peut entraîner un handicap sévère ou le décès. La LEMP est liée à la présence d'un virus (appelé le virus JC). La majorité de la population adulte a, depuis l'enfance, ce virus qui sommeille dans l'organisme. Les raisons d'une réactivation incontrôlée de ce virus à l'origine de la LEMP chez les patients traités par TYSABRI® ne sont pas connues actuellement. **Le risque de LEMP augmente avec la durée de traitement, en particulier au-delà de 2 ans.** Le risque de LEMP est également accru si vous avez reçu précédemment un médicament qui affaiblit le système immunitaire. Chez les patients traités par TYSABRI® ayant développé une LEMP, une réaction appelée syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) peut survenir après le traitement de la LEMP lorsque TYSABRI® est éliminé de l'organisme. Si vous développez un IRIS, votre état risque de s'aggraver et votre fonction cérébrale de se détériorer.

Conservez la brochure « INFORMATIONS IMPORTANTES SUR VOTRE TRAITEMENT » car elle pourra vous apporter des informations importantes tout au long de votre traitement.

Montrez la carte-patient à votre conjoint, votre entourage et au personnel soignant.

En signant ce présent formulaire:

Vous déclarez avoir lu et compris les risques associés au traitement par TYSABRI® (natalizumab).

Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions à propos de TYSABRI®.

Fait àLe.....

Signature du patient/de la patiente

Signature du neurologue

(Remettre un exemplaire au patient/à la patiente qui le conservera dans son carnet de suivi et conserver obligatoirement l'autre dans le dossier médical)

Annexe 3: Formulaire destiné aux patients au bout de 2 ans de traitement par natalizumab

Formulaire destiné à l'information du patient/de la patiente après 2 ans de traitement par TYSABRI® (natalizumab)

Vous êtes traité par TYSABRI® depuis 2 ans. Il est important de vous rappeler que le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) augmente au delà de 2 ans. Avant de continuer votre traitement par TYSABRI®, vous devez discuter avec votre neurologue des bénéfices que vous vous pouvez attendre de ce traitement ainsi que des risques qui lui sont associés. Vous pouvez relire si besoin de la brochure intitulée « INFORMATIONS IMPORTANTES SUR VOTRE TRAITEMENT », remise à l'initiation du traitement par votre neurologue et qui contient votre Carte patient relative à la sécurité d'utilisation du médicament ainsi que la notice: information de l'utilisateur.

[DOCUMENT À REMPLIR, À SIGNER ET À REMETTRE AU MÉDECIN]

Je soussigné(e) Né(e) le:

certifie avoir été personnellement informé(e) par le Docteur [nom et adresse du médecin]

.....
.....
des risques liés au traitement par TYSABRI® (natalizumab).

La LEMP est une infection cérébrale rare survenue chez des patients traités par TYSABRI® et qui peut entraîner un handicap sévère ou le décès. Le risque de LEMP augmente avec la durée de traitement, en particulier au-delà de 2 ans. Le risque de LEMP est également accru si vous avez reçu précédemment un médicament qui affaiblit le système immunitaire. Chez les patients traités par TYSABRI® ayant développé une LEMP, une réaction appelée syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) peut survenir après le traitement de la LEMP lorsque TYSABRI® est éliminé de l'organisme. Si vous développez un IRIS, votre état risque de s'aggraver et votre fonction cérébrale de se détériorer.

Conservez la brochure « INFORMATIONS IMPORTANTES SUR VOTRE TRAITEMENT » car elle pourra vous apporter des informations importantes tout au long de votre traitement.

Montrez la carte-patient à votre conjoint, votre entourage et au personnel soignant.

En signant ce présent formulaire :

Vous déclarez avoir lu et compris les risques associés à la poursuite du traitement par TYSABRI® (natalizumab).

Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions à propos de TYSABRI®.

Fait à Le.....

Signature du patient/de la patiente

Signature du neurologue

(Remettre un exemplaire au patient/à la patiente qui le conservera dans son carnet de suivi et conserver obligatoirement l'autre dans le dossier médical)

NOM _____ Prénom _____ Date de naissance _____

4. IRM

IRM Date : _____

		T1	T1Gado	T2/PD/FLAIR(*)	Nombre de lésions T2/PD/FLAIR		
					Total	Péri-ventriculaires	Juxtacorticales
CÉRÉBRALE	Supratentorial				<input type="checkbox"/> < 9, préciser nbre exact : _____ <input type="checkbox"/> ≥ 9 <input type="checkbox"/> Lésions confluentes	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ≥ 3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ≥ 1
	Infratentorial						
MÉDULLAIRE	Cervical				<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥ 2	(*) Cocher cette case si le FLAIR a été fait : <input type="checkbox"/>	
	Dorsolombaire						
	NERF OPTIQUE						

COMPARAISON AVEC IRM PRÉCÉDENTE

• Nouvelle(s) lésion(s) : • Globale : Sans changement, Amélioration, Aggravation

5. Résultats biologiques

Date de la NFS pré-TYSABRI _____

Leucocytes	_____ G/L	Numération des lymphocytes	
Polynucléaires neutrophiles	_____ G/L	CD4+	_____ /microL
Lymphocytes	_____ G/L	CD8+	_____ /microL
Hémoglobine	_____ g/L	B (CD19+)	_____ /microL
Plaquettes	_____ G/L	Dosage pondéral des immunoglobulines	
VS (1 ^{ère} heure)	_____ min	IgA	_____ g/L
CRP	_____ mg/l	IgG	_____ g/L
		IgM	_____ g/L

6. Examens complémentaires

6a. Sérologie VIH ? Date _____ Non faite
 Négative Positive

6b. IDR à la tuberculine ? Date _____ Non faite
 Négative Positive (induration supérieure à 10 mm après 72h)

6c. Radio pulmonaire ? Date _____ Non faite
 Normale Anormale
 Si anormale, précisez _____

NOM | _____ | Prénom | _____ | Date de naissance | ____ | ____ | ____ |

7. Antécédents médicaux

Le patient a-t-il des antécédents médicaux (hors SEP)?

Non Oui,

Si non, aller au chapitre 8.

Si oui, précisez le ou lesquels ci-dessous :

- Maladies auto-immunes Non Oui | _____ |
- Diabète Non Oui
- Hypersensibilité au natalizumab ... Non Oui
- Infections graves ou opportunistes. Non Oui, la (les)quelle(s) :
- Antécédents de LEMP
 - Antécédents de tuberculose
 - Autres :

Cancers Non Oui, le (les)quel(s) :

Localisation	Date de diagnostic	Evolatif ?	Chimiothérapie ou Radiothérapie ?
<input type="checkbox"/> Sein	__ __	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> ORL	__ __	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Colon/Rectum	__ __	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Leucémie	__ __	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Poumon	__ __	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Lymphome	__ __	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Mélanome	__ __	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Cancer de la peau non mélanome	__ __	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Prostate	__ __	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Utérus	__ __	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Autre : _____	__ __	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui

Autres antécédents :

.....

.....

.....

Tabagisme Non Oui

8. Grossesse

S'il s'agit d'une femme, la patiente est-elle enceinte ?

Non Oui

NOM _____ Prénom _____ Date de naissance _____

9. Historique des traitements de fond de la SEP

Nom du médicament	Date de début	Date d'arrêt	Motifs d'arrêt
			<input type="checkbox"/> Arrêt programmé <input type="checkbox"/> Intolérance locale <input type="checkbox"/> Intolérance générale <input type="checkbox"/> Intolérance biologique <input type="checkbox"/> Absence d'efficacité <input type="checkbox"/> Concomitance personnelle <input type="checkbox"/> Effet indésirable grave <input type="checkbox"/> Autre
<input type="checkbox"/> Aucun traitement			
<input type="checkbox"/> Tysabri	____	____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Avonex	____	____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Bêtaferon	____	____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Copaxone	____	____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Rebif 22	____	____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Rebif 44	____	____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Elsep/Mitoxantrone	____	____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Azathioprine	____	____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Methotrexate	____	____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Celcopt	____	____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Cyclophosphamide (Endoxan)	____	____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Corticoïdes chroniques	____	____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Autre : _____	____	____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Autre : _____	____	____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____

10. Autres traitements

Le patient reçoit-il un traitement immunosuppresseur ou anti-mitotique pour une autre maladie ?

Actuellement Non Oui Lequel : _____

Par le passé Non Oui Lequel : _____

Année de traitement : [____]

Durée : _____

Merci de faxer cette fiche au centre coordinateur EDMUS au 04 72 35 75 25.

Annexe 5: Etude TYSEDEMUS, fiche mensuelle de suivi

NOM [_____]	Prénom [_____]	Date de naissance [__][__][____]
-------------	----------------	----------------------------------

Etude TYSEDMUS Fiche mensuelle de suivi

Date de consultation : [__][__][____]

Numéro de suivi/perfusion : [____]

Depuis la dernière visite (donc avant la perfusion de ce jour)

1. Le patient a-t-il présenté un effet indésirable grave (LEMP, encéphalite herpétique, infections bactériennes, tuberculose, cancers, lymphomes, pathologies auto-immunes, autres)?

Non

Oui

Si oui, remplir la fiche des effets indésirables graves et informer votre centre de pharmaco-vigilance.

2. Le patient a-t-il présenté un événement indésirable non grave ?

Non

Oui

Si oui, précisez la date de survenue de l'évènement : [__][__][____]

Précisez la nature de cet évènement indésirable :

Au cours de la perfusion de ce jour ou dans ses suites immédiates

1. Le patient a-t-il présenté un événement indésirable ?

Non

Oui

Si non, ne remplissez pas les sections suivantes.

Si oui, précisez la nature de cet ou ces effet(s) indésirable(s) ?

frissons

bouffées vasomotrices

nausées

sensations vertigineuses

toux

œdème de Quincke

troubles tensionnels

autre, précisez :

érythème, prurit

œdème du visage, des lèvres ou de la langue

vomissements

céphalées

dyspnée

arrêt respiratoire

état de choc

éruption et démangeaisons

de la langue

diarrhée

malaise

bronchospasme, cyanose

tachycardie

arrêt circulatoire

Précisez le délai écoulé entre l'évènement et la perfusion : [__] heures / [__] minutes

2. Critères de gravité :

Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisations en raison des effets indésirables

Incapacité ou invalidité permanente

Mise en jeu du pronostic vital

Décès

3. Traitement correcteur :

Non

Oui, précisez la nature :

4. Un arrêt du traitement par TYSABRI a-t-il été décidé suite à cet effet ?

Non

Oui

Si non, les conditions d'administrations ont-elles été modifiées (posologie, durée de perfusion, prémédication...) :

5. Quelle a été l'évolution de l'effet indésirable ?

Guérison sans séquelle

Décès dû à l'effet

Décès sans rapport avec l'effet

Inconnue

Précisez la date à laquelle l'évolution a été constatée : [__][__][____]

Guérison avec séquelles

Décès auquel l'effet a pu contribuer

Sujet non encore rétabli

6. Y a-t-il eu une recherche d'Anticorps anti-natalizumab ?

Non

Oui

Merci de faxer cette fiche au centre coordinateur EDMUS au 04 72 35 75 25.

Bibliographie

1. BAUMANN N., PHAN-DINH D
Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system.
Physiol.
Rev 2001; 81 (2): p 871-910
2. Illustration d'une cellule nerveuse
http://accel21.mettre-put-idata.overblog.com/1/82/44/99//Sclerose_en_plaques_140785002.jpg
Consulté en ligne le 30 Juin 2009
3. GARBAY B., HEAPE A.M., SARGUEIL F., CASSAGNE C.
Myelin synthesis in the peripheral nervous system.
Prog. Neurobiol. 2000 ; 61 : p 267-304
4. LORIOL M., MOREAU T., et al.
« La sclérose en plaque »
Le moniteur des pharmacies, 29 Janvier 2005, n° 2567, p 6-13
5. Le Larousse médical p 926
6. Myéline, oligodendrocytes et cellules de Schwann
http://images.google.fr/imgres?imgurl=http://www.sirtin.fr/wp-content/uploads/14052008-03.jpg&imgrefurl=http://www.sirtin.fr/2008/05/14/myeline-oligodendrocytes-et-cellules-de-schwann/&usq=__49ySfKPh_ujsATWkthYU-E9Xi8g=&h=394&w=430&sz=133&hl=fr&start=25&um=1&tbnid=oLdpGtyxbIV6SM:&tbnh=115&tbnw=126&prev=/images%3Fq%3Dcours%2Bsur%2Bla%2Bsc1%25C3%25A9rose%2Ben%2Bplaques%26start%3D18%26ndsp%3D18%26um%3D1%26hl%3Dfr%26sa%3DN
Consulté en ligne 17 Août 2009
7. Atlas de la Sclérose En Plaques pour les patients
Par le laboratoire Biogenidec
8. CLANET M., FONTAINE B., AZAIS-VUILLEMIN C., BRASSAT D.
Epidémiologie et génétique
Doin, Rueil-Malmaison, 1999, p 149-159
9. BESSON G, CARPENTIER F
« Nouvelles thérapeutiques de la Sclérose En Plaques »
Presse Med 1998, 27 (39), p 2032-2035
10. TOURBAH. A
« La sclérose en plaque : aujourd'hui à demain ».
Ed John Libbey Eurotext, 2003

11. Pr René MARTEAU
Cours sur la Sclérose En Plaques université de Rennes
http://www.med.univ-rennes1.fr/sisrai/art/sclerose_en_plaques_p._164-171.html
Consulté en ligne le 10 Juin 2009
12. REINHARD, ROHKAMM
Atlas de poche de Neurologie
Edition Flammarion 2005,p 216-218, p 375
13. Fondation pour l'Aide de la Recherche sur la Sclérose En Plaques
<http://www.arsep.org/>
Consulté en ligne le 10 Septembre 2009
14. BERTRAND A., EPELBAUM S.
« Sclérose En Plaques »
Ed Masson p 92-101
15. Le moniteur hospitalier mensuel du pharmacien des hôpitaux
« Traitement de fond de la Sclérose En Plaques » n°227, Juin-Juillet 2010 p 20
16. Dictionnaire des médicaments
Dorosz 2009
17. Dictionnaire des médicaments
Vidal 2008
18. RATSIMBAZAFY V.
« Les traitements de la Sclérose En Plaques en 2009 »
Actualités pharmaceutiques hospitalières n°19 d'Août 2009, p 13-25
19. Laboratoire Biogenidec
Suivre un traitement : Traitements symptomatiques
http://www.biogenidec.fr/sep-sclerose-en-plaques/traitement_symptomatiques.php
Consulté en ligne le 8 Novembre 2009
20. ARCHELOS J.J., STORCH M.K., HARTUNG H.P.
The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis.
Ann. Neurol. 2000; 47: p 694-706.
21. LYON-CAEN O., CLANET M.
« La Sclérose En Plaques John Libbey »
EUROTEXT 1997
22. FRYZE W., ZABORSKI J., CZLONKOWSKA A.
Pain in the course of multiple sclerosis (Article in Polish).
Neurol Neurochir Pol. 2002 Mar-Apr; 36(2): p 275-84.
23. DESPLAT-JEGO S., BERNARD D., GARNIER-KHALFALLAH I., BOUCRAUT J.
« Sclérose En Plaques : diagnostic en 2000 ».
Feuillets de biologie, 2000-Vol. XxxxI-N°235.

24. COUVREUR G., MOREAU T.
La Sclérose En Plaques : « Déficiences motrices et situations de handicaps »
Ed. APF, 2002, p 178-185.
25. KURTZKE J.F, HELTBERG A.
Multiple sclerosis in the Faroe Islands: an epitome.
J Clin Epidemiol. 2001 Jan; 54(1): p 1-22.
26. KURTZKE J.F.
Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).
Neurol. 1983, 33: p 1444-1452.
27. LUBETZKI C., SCHULLER E.
« La Sclérose En Plaques »
Les cahiers de l'ARSEP., 1997,p 7-12
28. SCHENCKERY J.
« La Sclérose En Plaques »
Moniteur pharma. Lab., 1999, n° 2301 p 16
29. McDONALD W.I., COMPSTON D.A.S., EDAN G., GOODKIN D., et al.
Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis
Ann. Neurol. 2001; 50: p 121-127.
30. COMPSTON A., COLES A.
« Multiple Sclerosis. »
Lancet 2002 Apr 6 ; 359(9313) : 1221-31.
31. POSER C.M., PATY D.W., SCHEINBERG L., McDONALD W.I., DAVIS F.A., EBERS G.C., JOHNSON K.P., SIBLEY W.A., SILBERBERG D.H., TOURTELLOTTE W.W.
New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols.
Ann Neurol. 1983 Mar ; 13 (3) : p 227-31
32. WHIPPLE GUTHRIE E.
Symptomatic treatments of multiple sclerosis.
Consortium of multiple sclerosis centers. 8/24/2004.
33. ROSATI G.
The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update.
Neurol. Sci. 2001; Apr; 22 (2): p 117-139
34. LIBLAU R.
« Critères diagnostiques en biologie »
Conférence de Consensus sur la Sclérose En Plaques, Paris, Juin 2001.
35. GENAIN C.P., CANNELLA B., HAUSER S.L., RAINE C.S.
Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis.
Nat Med. 1999; 5: 170-5

36. SEILHEAN. D., HAUW JJ.
Neuropathologie de la Sclérose En Plaques, Affections démyélinisantes : neuro-immunologie et clinique
Ed Doin, 1999, 123-124
37. BALCER LJ.
Clinical practice. Optic neuritis.
N Engl J Med. 2006; 354: p 1273-80
38. COLES AJ, WING MG, MOLYNEUX P. et al.
Monoclonal antibodies treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis.
Ann Neurol. 1999; 46: p 296-304
39. DEFER G., CESARO P., DEGOS J.D
Corticoïdes et Sclérose En Plaques
Ann. Med Interne 145 (suppl 2), 1994, p 37-41
40. Afssaps
Mise au point « Utilisation de la spécialité TYSABRI 300mg dans le traitement de la Sclérose En Plaques » Janvier 2011
<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/TYSABRI-R-300-mg-natalizumab-utilisation-de-la-specialite-dans-le-traitement-de-la-sclerose-en-plaques-Mise-au-point>
Consulté le 10 Janvier 2011
42. HAS : Haute Autorité de Santé
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_490369/tysabri
Consulté en ligne le 12 Février 2010
41. Laboratoire Biogenidec
TYSABRI® : données essentielles
http://www.biogenidec.fr/pdf/MLC_TYSABRI_decembre_2010.pdf
Consulté le 3 Janvier 2011
43. Afssaps : Traitement par natalizumab
http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Information-produit-Information-traitement/Traitement-par-TYSABRI_natalizumab
Consulté en ligne le 22 Janvier 2010
44. Haute Autorité de Santé
TYSABRI® : Avis final de la commission de transparence 17/01/2007
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3657_tysabri.pdf
Consulté le 16 Juillet 2009
45. MOREAU.T-CHU Dijon
La Sclérose En Plaques et sa prise en charge (laboratoire Biogen idec) : livre destiné aux patients

46. HEINZLEF O., Chef du service de neurologie Hôpital de Poissy-Saint-Germain,
DEYMIE C. : Cadre de santé infirmier Service de neurologie Hôpital Purpan Toulouse
Rôle spécifique de l'IDE dans la prise en charge des patients atteints de SEP

47. La musculation : un traitement efficace contre la Sclérose En Plaques ?
<http://www.sante-decouverte.com>
Consulté en ligne le 28 Novembre 2010

Liste des illustrations

Partie 1 : La Sclérose En Plaques

Figure 1 : Structure d'un neurone	5
Figure 2 : Altération de la myéline dans la Sclérose En Plaques	6
Figure 3 : Répartition Nord-Sud de la SEP	7
Figure 4 : Une attaque immunitaire de la myéline	10
Figure 5 : Physiopathologie de la SEP	11
Figure 6 : Forme Récurrente-Rémittente de la SEP	12
Figure 7 : Forme secondairement progressive de la SEP	13
Figure 8 : Forme primaire progressive	13
Figure 9 : Forme progressive avec poussées	14
Figure 10: IRM d'un patient atteint de Sclérose En Plaques	17
Figure 11: Echelle EGS	24
Figure 12: Echelle d'évaluation du handicap (EDSS)	25
Figure 13: Systèmes fonctionnels de Kurtzke	25
Figure 14: Stratégie thérapeutique de la SEP	26
Figure 15: Evolution d'une forme rémittente de SEP sans traitement et avec traitement	28
Figure 16: Action des immunomodulateurs dans la SEP	28
Figure 17: Mécanisme d'action du natalizumab	36
Tableau I: Critères de classification de Poser et al.	20
Tableau II: Critères diagnostiques de Mc Donald et al. 2001	21
Tableau III: Résultats des deux études comparatives AFFIRM et SENTINEL	39

Partie 2 : Bilan des études

Figure 18: Répartition des patients traités par natalizumab en fonction du sexe	57
Figure 19: Répartition des patients traités par natalizumab en fonction des premiers symptômes	58
Figure 20: Répartition des patients en fonction de l'âge en juin 2009	58
Figure 21: Répartition des patients en fonction de l'ancienneté de la SEP	59
Figure 22: Répartition des patients en fonction du type de SEP	59
Figure 23: Evaluation du handicap à l'instauration du traitement par natalizumab	60
Figure 24: Nombre de traitement de fond différents reçus par les patients	60
Figure 25: Type de traitement de fond différent reçus par les patients	61
Figure 26: Nombre de poussées dans l'année précédent le traitement par natalizumab	61
Figure 27: Répartition des patients en fonction du nombre de poussées depuis la mise en route du traitement	62
Figure 28: Evolution du score EDSS avant et après 6 mois de traitement	74
Figure 29: Evaluation de l'état de santé	75
Figure 30: Qualité de vie ressentie par le patient avant et après 6 mois de traitement	75
Figure 31: Inquiétude du patient face à la maladie avant et après 6 mois de traitement	76
Figure 32: Présence de dépression avant et après 6 mois de traitement	76
Figure 33: Perturbation du sommeil avant et après 6 mois de traitement	77

Figure 34: Evolution de la fatigue avant et après 6 mois de traitement	77
Figure 35: Evolution de l'état physique du patient avant et après 6 mois de traitement	78
Figure 36: Etude sur les activités sportives abandonnées ou reprises	78
Figure 37: Possibilité de faire de longues promenades avant et après 6 mois	79
Figure 38: Possibilité de faire de courtes promenades avant et après 6 mois	79
Tableau IV: Présentation des 60 patients traités par natalizumab	50
Tableau V: Description des 60 patients traités par natalizumab	54
Tableau VI: Présentation des patients de l'étude qualité de vie	73

DEMANDE D'IMPRIMATURE

Date de soutenance : 18 Février 2011

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

présenté par Claire BLIN

Sujet :

**TRAITEMENT DE LA SCLEROSE EN PLAQUES PAR
LE NATALIZUMAB :
Bilan d'utilisation et évaluation de la qualité de vie des
patients au CHU de Nancy**

Jury :

Président : M. François BONNEAUX, maître de conférences
Directeurs : Melle Nathalie COMMUN, praticien hospitalier
M. François BONNEAUX, maître de conférences
Juges : Dr Marc DEBOUVERIE, docteur en médecine
Mme Monique DURAND, pharmacien

Vu,

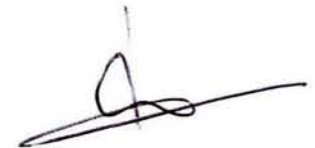
Nancy, le

Le Président du Jury

Les Directeurs de Thèse



Mr François BONNEAUX



Melle Nathalie COMMUN



M. François BONNEAUX

Vu et approuvé,

Nancy, le 20.01.11

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,




Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 25.01.2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,



C. CARREVILLE-FRANCON

N° d'enregistrement :

3530

N° d'identification :

TITRE

**TRAITEMENT DE LA SCLEROSE EN PLAQUES PAR LE NATALIZUMAB :
Bilan d'utilisation et évaluation de la qualité de vie des patients au CHU de Nancy**

Thèse soutenue le 18 Février 2011
Par Claire BLIN

RESUME :

La Sclérose En Plaques (SEP) est une maladie touchant le système nerveux central de nature inconnue. Débutant le plus souvent chez l'adulte jeune, une nette prédominance féminine existe. Syndrome inflammatoire caractérisé par des poussées plus ou moins importantes, elle affecte à plus ou moins long terme la qualité de vie.

Les interférons demeurent les molécules de référence du traitement de la SEP mais la recherche a conduit au développement de nouvelles thérapeutiques : les anticorps monoclonaux. Son seul représentant, le natalizumab, d'abord commercialisé aux Etats-Unis, a été responsable de cas de Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP). Un Plan de Gestion des Risques a alors été mis en place lors de sa commercialisation en France en avril 2007. De nombreux espoirs sont tournés vers ce nouvel immunosuppresseur, le natalizumab (Tysabri®).

Les deux principaux objectifs de ce travail sont d'évaluer :

- d'une part, le bilan d'utilisation du natalizumab sur le CHU de Nancy,
- d'autre part, son impact sur la qualité de vie des patients.

La première étude a inclus 60 patients (nombre total de patients traités par natalizumab avant Juin 2009). Le natalizumab conduit à une réduction du nombre annuel de poussées, entraîne très rarement la survenue d'effets secondaires. Deux patients ont développé des anticorps anti natalizumab.

La seconde étude, en revanche, n'a concerné que 18 patients. Un questionnaire portant aussi bien sur des critères psychiques que physiques leur a été remis lors de leur cure mensuelle de natalizumab. Sur l'ensemble des résultats, une amélioration est notée, mais le plus souvent faible.

MOTS CLES : Sclérose En Plaques (SEP), Natalizumab (Tysabri®)

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Melle Nathalie COMMUN	Praticien hospitalier	Expérimentale <input type="checkbox"/>
M François BONNEAUX	Maître de Conférences, Faculté de pharmacie Nancy, Praticien hospitalier	Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème 6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle