



## MODULE 4: **Traiter la sclérose en plaques**

**Français Version**





## Module 4 : Traiter la sclérose en plaques



### 1.1 Introduction

#### Intro

Dans ce module, nous allons passer en revue la prise en charge pharmacologique de la sclérose en plaques (SEP). Nous allons également étudier les traitements modificateurs de la maladie (TMM) ainsi que les questions qu'ils soulèvent du côté du personnel infirmier. De plus, les stratégies de gestion des symptômes seront abordées, en mettant l'accent sur la prise en charge pharmacologique.

Malgré l'utilisation de traitements modificateurs de la maladie (TMM) en vue de réduire la fréquence des rechutes et de ralentir la progression de l'incapacité, la plupart des personnes atteintes de SEP ressentiront certains symptômes de temps à autre<sup>1</sup>. Une partie des patients risquent de souffrir de rechutes pendant un traitement, ce qui pourrait donner lieu à de nouveaux symptômes<sup>1</sup>. D'aucuns suggèrent que les TMM représentent un traitement « à relativement long terme », un investissement dans l'avenir, et doivent donc être associés à une prise en charge active des symptômes<sup>1-3</sup>.

Alors que de nouvelles recherches et traitements apparaissent et modifient le paradigme du traitement de la SEP, le rôle du personnel infirmier et les exigences qui y sont associées évoluent de

même. Le personnel infirmier spécialisé dans les soins aux patients atteints de SEP doit se tenir au courant des recherches et des traitements modificateurs de la maladie disponibles dans le cadre de la SEP car les patients sont enthousiastes à l'idée d'utiliser ces nouveaux traitements. Le personnel infirmier doit également être averti des nouveaux traitements médicamenteux parfois complexes, qui peuvent entraîner des effets indésirables compliqués, s'il veut soutenir ces patients avec succès de façon proactive. Les critères d'utilisation de ces traitements diffèrent selon les pays.

Après avoir terminé ce module, vous connaîtrez les options en matière de TMM qui s'offrent aux personnes atteintes de SEP, ainsi que l'efficacité de ces TMM et leurs effets indésirables les plus courants, mais aussi la manière d'utiliser ces derniers pour les différents types de patients. Vous aurez également un aperçu des médicaments contre les symptômes les plus fréquemment ressentis par les malades.

## 2 Traiter un épisode aigu

### 2.1 Objectifs d'apprentissage



Ce chapitre décrit la prise en charge des symptômes aigus de la SEP. Après l'avoir terminé, vous devriez être mieux en mesure :

- d'expliquer l'impact des rechutes sur un patient particulier
- d'expliquer la prise en charge d'un patient qui connaît sa première attaque de SEP
- de décrire la prise en charge des symptômes de rechute
- de décrire les effets positifs et les effets secondaires d'un traitement stéroïdien

### 2.2 Introduction

#### Intro

La majeure partie des personnes atteintes de SEP souffriront à un moment ou à un autre d'une exacerbation aiguë (ou rechute) de leurs symptômes. Chez les sujets atteints d'une SEP récurrente-rémittente (SPRR), cette rechute peut être suivie d'une récupération, mais certains constatent au fil du temps un amoindrissement de leur fonction.

Par ailleurs, la majorité des patients atteints de SPRR verront leur maladie évoluer vers une forme progressive secondaire (SPPS), caractérisée par une progression de l'incapacité. De même, les personnes atteintes de SEP progressive primaire (SPPP) risquent de traverser des périodes au cours desquelles un traitement s'imposera pour lutter contre une aggravation aiguë de leurs symptômes.

### 2.3 Première attaque

La SEP peut se présenter sous différentes formes et pour de nombreux patients, les premiers symptômes sont non spécifiques et relativement bénins, par exemple des problèmes de marche ou une névrite optique qui disparaîtront le plus souvent sans intervention. Un diagnostic peut être posé

à ce moment (Module 3 : Diagnostic) et certains patients auront besoin d'une prise en charge symptomatique de leurs symptômes aigus (Chapitre 4 : Traiter les symptômes de la SEP). D'autres, qui présentent des symptômes de rechute, auront besoin d'un traitement corticostéroïde à fortes doses (Chapitre 2.4 : Rechute).

## 2.4 Rechute

### 2.4.1 Introduction / Contexte

D'après les critères de McDonald révisés en 2010, une rechute est définie comme « un événement rapporté par un patient ou observé objectivement, typique d'un événement démyélinisant inflammatoire aigu dans le SNC, actuel ou passé, d'une durée d'au moins 24 heures, sans fièvre ou infection ».

Une rechute se développe généralement sur plusieurs heures ou jours mais finira par se stabiliser, pendant des jours voire des semaines, et sera suivie d'une rémission totale ou partielle plus ou moins rapide. La majorité des rechutes sont monofocales (d'après les recherches ~ 74 %), mais elles peuvent être multifocales, et sont principalement sensorielles (48 %), pyramidales (34,4 %) et visuelles (20 %).<sup>4</sup>

Quoi qu'il en soit, une période stable ou d'amélioration de 30 jours devrait séparer l'apparition d'événements postérieurs pour qu'ils soient perçus comme des rechutes séparées.<sup>5</sup>

Il est établi que des infections virales aiguës comme une grippe ou une infection des voies urinaires (IVU), et sans doute d'autres facteurs de stress comme le cycle hormonal féminin, peuvent affecter la fonction neurologique<sup>6,7</sup>.

Il est important de faire la différence entre une vraie « rechute » et une pseudo-rechute, qui est en fait une rechute typiquement associée à une augmentation de la chaleur que cela soit du à une infection, à un exercice physique ou, à l'occasion, à de la fatigue. Lors de l'évaluation d'une rechute, le personnel infirmier effectuera probablement une analyse d'urine et un enregistrement des signes vitaux avant toute prescription de stéroïdes.<sup>8</sup> Certains infirmiers effectueront également une prise de sang pour une recherche de marqueurs inflammatoires. Cette évaluation isolera probablement toute infection dont la personne sera porteuse sans le savoir. Certains vérifieront le taux de glucose sanguin afin de surveiller une éventuelle hyperglycémie.

L'analyse d'une IRM et sa comparaison avec des examens antérieurs peuvent montrer l'apparition de nouvelles plaques dans le SNC, mais il arrive que ces lésions soient cliniquement silencieuses, si bien qu'une relation de cause à effet n'est pas toujours envisageable. Pour établir la distinction entre une exacerbation et des symptômes neurologiques fonctionnels, il convient de constituer des dossiers détaillés sur les patients et de les faire examiner par un neurologue expérimenté.

### 2.4.2 Impact of a relapse on the patient

Relapses can have a significant impact, not only on the experience of physical symptoms, but also on the social, financial and psychological well-being of those affected. Whilst in relapse, many cannot drive; there can be loss of income and significant difficulties bringing up a young family, especially for single parents. There is a high level of anxiety and uncertainty associated with the unpredictable occurrence and possible long term effects of relapses.<sup>9</sup> These impacts must also be taken into account when planning relapse management to contribute to a more optimal patient centred approach.<sup>10</sup>

### 2.4.3 Impact des TMM sur les rechutes

Le taux de rechutes annuel (TRA) par le passé était d'environ 1,5/an mais il est en baisse. On sait que la fréquence des rechutes diminue à mesure que le temps écoulé depuis le diagnostic augmente et que l'on avance en âge ; les périodes sans rechute ne sont pas rares.<sup>11</sup>

Un patient atteint d'une SPRR connaît en moyenne une rechute tous les deux ans ; un TMM peut réduire les risques de rechute sur un an d'un tiers environ (Chapitre 3 : Prévenir les rechutes et la progression de la maladie – Les TMM), sans compter qu'entamer un TMM (à base d'interféron bêta ou d'acétate de glatiramère) à un stade précoce ralentit le passage d'un syndrome cliniquement isolé (SCI) à une SEP cliniquement définie (SPCD). Il est également prouvé que suivre un TMM en continu freine l'évolution de la maladie en SPSS.



Entamer un TMM (à base d'interféron bêta ou d'acétate de glatiramère) à un stade précoce ralentit le passage d'un syndrome cliniquement isolé (SCI) à une SEP cliniquement définie.

### 2.4.4 Objectifs de la prise en charge d'une rechute

Une rechute peut survenir même si le patient suit une TMM ; cette rechute peut être tout à fait anodine ou au contraire extrêmement incapacitante et exiger dans certains cas une hospitalisation, voire des soins palliatifs<sup>12</sup>. Certaines rechutes sont cliniquement silencieuses et détectables uniquement par IRM au moment de l'inflammation, si bien que les personnes atteintes de SEP peuvent subir des pertes précoces de tissus cérébraux sans présenter de signe manifeste.

Le but d'un traitement, lorsqu'il est entamé, est de réduire l'inflammation à court terme et, de ce fait, d'accélérer la récupération. De nombreux épisodes guérissent spontanément, quel que soit le traitement choisi (généralement, traitement à base de stéroïdes – Chapitre 2.4.4). Il faut impérativement sopeser les bénéfices de ces stéroïdes à l'aune des événements indésirables qu'ils peuvent entraîner ; en moyenne, les praticiens traitent 25 % des rechutes<sup>13</sup>.

### 2.4.5 Traitement d'une rechute

*Traitement stéroïdien : principes et efficacité*

Un traitement stéroïdien s'avère efficace pour réduire la durée des rechutes et accélérer la récupération<sup>14,15</sup>.



Un traitement stéroïdien s'avère efficace pour réduire la durée des rechutes et accélérer la récupération.

Les stéroïdes s'utilisent pour traiter les rechutes de SEP depuis plus de 50 ans ; les plus courants sont la méthylprednisolone et la prednisone<sup>14</sup>. Il n'existe cependant aucune preuve qu'un traitement stéroïdien ait le moindre effet sur l'évolution de la maladie et la personne atteinte de SEP doit savoir qu'à long terme, la récupération après une rechute aiguë sera identique, qu'elle prenne des stéroïdes ou non.



Il n'existe aucune preuve qu'un traitement stéroïdien ait le moindre effet sur l'évolution de la maladie et la personne atteinte de SEP doit savoir qu'à long terme, la récupération après une rechute aiguë sera identique, qu'elle prenne des stéroïdes ou non.

Parmi les neurologues et dans les instructions nationales, il existe une diversité très importante concernant le dosage, la durée et le choix du traitement stéroïdien. Les instructions au Royaume-Uni recommandent un traitement oral de 500 mg de méthylprednisolone pendant 5 jours ; si les patients sont hospitalisés, ou si les stéroïdes oraux ne sont pas efficaces, un traitement intraveineux de 1 g de méthylprednisolone pendant 3 à 5 jours est recommandé.<sup>16</sup> Un traitement oral est aussi efficace d'un traitement par IV.<sup>14</sup>

Régimes courants :

- Méthylprednisolone par voie intraveineuse, 500–1000 mg/jour, pendant 3 à 5 jours, ou
- Méthylprednisolone à fortes doses par voie orale, 500–2000 mg/jour, pendant 3 à 5 jours<sup>15</sup>.

Il est mieux de prendre la décision de traiter conjointement avec le patient dans une démarche de prise de décision partagée (PDP) ; cette décision repose sur la transmission d'informations adéquates et sur une évaluation des répercussions de la rechute sur l'individu. Dans un essai randomisé avec témoins, les patients informés des preuves concernant la prise de stéroïdes lors de rechutes décidaient de traiter moins de rechutes, optaient plus souvent pour des stéroïdes oraux que par IV, percevaient mieux leur autonomie et recherchaient moins de contact avec leurs cliniciens.<sup>17</sup>

Il arrive que les stéroïdes ne soient pas administrés lorsque le patient souffre d'une névrite optique ; même si les caractéristiques immunologiques des patients atteints d'une névrite optique dans un contexte de SEP sont similaires à celles des patients qui subissent d'autres formes de rechute<sup>18</sup>, les effets de la méthylprednisolone à fortes doses ne sont pas concluants. Elle semble toutefois associée à une amélioration des symptômes sur une échelle visuelle analogique mais pas de l'acuité visuelle<sup>19</sup>. L'Optic Neuritis Treatment Trial est une étude qui a été menée dans 15 centres américains en vue de comparer la prednisolone (1 mg/kg/jour par voie orale pendant 14 jours), la méthylprednisolone (250 mg par IV toutes les 6 heures pendant 3 jours) et un placebo. L'étude a montré que la méthylprednisolone administrée à fortes doses par voie intraveineuse suivie d'une prise de prednisone par voie orale accélère la récupération visuelle, mais n'améliore pas la vision à 6 mois et à 1 an par comparaison avec un placebo, tandis qu'un traitement à base de prednisone orale seule n'améliore pas le résultat et est associé à une hausse du taux de rechutes de névrite optique. La plupart des patients de l'étude affichaient une récupération complète ou presque complète 1 an après l'attaque<sup>20,21</sup>.



En cas de rechute, le traitement habituel consiste à administrer des stéroïdes à fortes doses par intraveineuse ou prise orale. Le choix du traitement (généralement la méthylprednisolone) et de sa voie d'administration varie en fonction des centres de SEP.

Aucune preuve pertinente ne permet de définir le meilleur moment pour administrer des stéroïdes à un patient qui subit une rechute. Cependant, ils sont généralement administrés à un stade relativement précoce de la rechute. Il arrive que la dose soit diminuée (réduite) pendant quelques jours.

Lors de ces rechutes, certains patients atteindront un niveau d'incapacité tel qu'ils devront être hospitalisés et recevoir des soins palliatifs<sup>12</sup>, d'autres pourront être traités chez eux ou en consultation externe.

Des preuves montrent que la récupération au terme d'une rechute est meilleure si les patients bénéficient d'une rééducation en plus de leur traitement stéroïdien.<sup>22</sup> Cette rééducation peut combiner plusieurs approches différentes, parmi lesquelles la kinésithérapie, l'ergothérapie, des



conseils diététiques et des services liés à l'emploi. Une rechute peut également exiger une modification du traitement, par exemple un changement de TMM.

#### *Effets secondaires d'un traitement stéroïdien*

Des effets secondaires ne sont pas ressentis par tous les patients qui reçoivent un traitement stéroïdien dans le cadre d'une rechute de SEP. Cependant, une étude menée auprès de 55 patients ayant reçu de fortes doses de stéroïdes indique que 53 % d'entre eux en ont présenté<sup>23</sup>.

Événements indésirables dus aux traitements stéroïdiens :

- Effets sur le tube digestif et ballonnement
- Modification des habitudes de sommeil/insomnie
- Troubles de l'humeur/craintes, manie et dépression
- Malaise général
- Goût métallique dans la bouche (particulièrement pendant et après l'administration de stéroïdes par intraveineuse)
- Confusion
- Rétention d'eau

Autres événements moins courants :

- Hyperglycémie (taux élevés de sucre dans le sang)
- Acné
- Rougeur passagère du visage
- Infections urogénitales
- Hypertension
- Œdèmes au niveau des chevilles et prise de poids
- Infections

Des effets à long terme sur la densité osseuse s'observent dans certains cas, mais sont peu à craindre avec un traitement de courte durée<sup>24</sup>. Pour certains patients atteints de SEP (par exemple ceux qui ont un diabète de type 1, une infection chronique comme la TB, une hypertension grave, des antécédents de psychose/manie), de fortes doses de stéroïdes sont contre-indiquées. Dans ces cas-là, une prise en charge alternative de la rechute est indiquée.

Même si la corticothérapie est souvent utilisée pour traiter une rechute, il existe relativement peu de données portant sur la perception de son efficacité par les patients et sur la valeur globale de cette approche. Les résultats d'un nouveau sondage de 4 500 patients atteints de SEP ont montré que les patients qui reçoivent un traitement pour leurs rechutes rapportent de meilleurs résultats que ceux qui sont simplement suivis. Cependant, 34 % des patients ont l'impression que leurs symptômes après la corticothérapie sont plus importants que leurs symptômes avant la rechute et que le traitement n'a eu aucun effet ou a même empiré les symptômes.<sup>25</sup>

#### *Plasmaphérèse*

D'autres options thérapeutiques moins utilisées comprennent la plasmaphérèse. La plasmaphérèse, aussi connue sous le nom d'échange plasmatique thérapeutique, est une intervention qui consiste à séparer le sang, échanger le plasma (généralement avec le plasma d'un donneur ou une solution d'albumine) et à restituer les autres composants, principalement les érythrocytes, au patient. Elle est habituellement réservée aux patients qui connaissent une rémission partielle avec d'autres traitements. Les instructions récemment mises à jour de l'American Academy of Neurology suggèrent que la plasmaphérèse est probablement efficace comme traitement auxiliaire et peut-être efficace dans le cas d'exacerbations qui ne répondent pas à des fortes doses de corticostéroïdes.<sup>26</sup>

#### 2.4.6 4.3 Le rôle du personnel infirmier spécialisé dans le traitement de la SEP

Les patients seront assurés de recevoir le bon traitement pour leur cas particulier uniquement si les rechutes sont rapportées, enregistrées et évaluées correctement. Le personnel infirmier spécialisé dans la SEP est devenu de plus en plus actif dans la prise en charge des rechutes et on observe au Royaume-Uni une évolution des services de rechutes dirigés par du personnel infirmier spécialisé dans la SEP ; ce phénomène s'est accéléré depuis que les stéroïdes oraux (qui peuvent être prescrits pas des prescripteurs non-médicaux comme le personnel infirmier spécialisé dans la SEP) sont considérés comme ayant une efficacité similaire à la méthylprednisolone par IV et parce que l'observance des patients est prétendument plus élevée.<sup>27</sup> Cependant, on manque de recherches primaires pour soutenir ou réfuter le rôle du personnel infirmier spécialisé dans la SEP pour la prise en charge des rechutes.

Le rôle du personnel infirmier spécialisé dans la SEP est en partie d'identifier correctement la rechute, de l'évaluer convenablement et d'appliquer l'intervention adéquate.<sup>28</sup> Pour faire cela le plus efficacement possible, il est nécessaire que le personnel infirmier spécialisé dans la SEP ait compris la définition d'une rechute ; il s'agit non seulement d'événements observés objectivement, mais il doivent être aussi « rapportés par le patient ». Si le patient dit que la rechute est invalidante et qu'il exprime à quel point elle l'est, alors le personnel infirmier prendra cela en compte pour établir un plan de prise en charge.

Il est essentiel que le personnel infirmier spécialisé dans la SEP puisse communiquer efficacement avec le patient afin d'établir une histoire clinique fiable du déroulement de la rechute<sup>29</sup> ; cela est particulièrement important lorsque le patient est victime d'une dysfonction cognitive ou de dépression, car le personnel infirmier spécialisé dans la SEP aura besoin de beaucoup de temps pour retracer l'histoire du symptôme et garder le patient concentré sur l'évaluation nécessaire. À cause du manque de recherches pour guider la pratique des soins infirmiers, on observe une confiance qui repose sur les groupes de consensus composés d'experts pour décider des principaux aspects pratiques de la prise en charge des rechutes, comme par exemple les travaux de Perrin Ross et al (2012) qui ont conçu le questionnaire d'évaluation des rechutes de la sclérose en plaques (*Assessing Relapse in Multiple Sclerosis Questionnaire*) dont la notoriété grandit.<sup>10</sup>

Un rôle clé est dévolu au personnel infirmier dans la prise en charge des rechutes : il lui revient en effet d'informer les patients des possibles événements indésirables dus aux traitements stéroïdiens. Il doit également être prêt à gérer ces événements indésirables s'ils surviennent. Un autre rôle, tout aussi important, consiste à expliquer les raisons pour lesquelles un traitement stéroïdien ne doit **pas** être administré, même si le patient pense traverser une rechute. Il doit par ailleurs prévenir le patient que les stéroïdes n'auront aucun impact sur leur condition au terme de la rechute. Enfin, il doit être sensibilisé à l'impact psychologique de la « spirale » du deuil et de la perte, ainsi qu'au fardeau socio-économique d'une rechute.



Un rôle clé est dévolu au personnel infirmier dans la prise en charge des rechutes : il lui revient en effet d'informer les patients des possibles événements indésirables dus aux traitements stéroïdiens.





## 2.5 Résumé

- La prise en charge d'une rechute aiguë consiste principalement à entamer un traitement destiné à soulager les symptômes en fonction des besoins.
- Il peut s'agir d'une gestion des symptômes ou, en cas de rechute/exacerbation aiguë, d'un traitement stéroïdien à fortes doses (par intraveineuse ou par voie orale).



### *Point de réflexion*

Comment pouvez-vous faire en sorte que des patients qui subissent une rechute, y compris les patients ambulatoires, reçoivent une aide appropriée en plus de leur traitement stéroïdien ?

---

---

---

D'autres rechutes peuvent constituer un défilé de deuils répétés, de nouvelles pertes et angoisses ; comme soutiendriez-vous un patient qui ressentirait de tels sentiments ?

---

---

---

### 3 Prévenir les rechutes et la progression de la maladie : les TMM

#### 3.1 Objectifs d'apprentissage



Le présent chapitre étudie les principes des traitements modificateurs de la maladie (TMM) ; il détaille les thérapies disponibles en termes de sécurité, de tolérabilité et d'efficacité, ainsi que le rôle du personnel infirmier avant et pendant le traitement.

Après l'avoir terminé, vous devriez être mieux en mesure :

- de résumer les TMM couramment proposés aux patients atteints de SEP
- de faire la distinction entre les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs
- d'expliquer les risques et les effets positifs d'un traitement
- d'apprécier le rôle du personnel infirmier spécialisé dans le traitement de la SEP dans la stimulation de l'observance/adhésion thérapeutique
- de résumer les événements indésirables d'un traitement.

#### 3.2 Types de TMM : immunosuppresseurs et immunomodulateurs

Comme expliqué dans le Module 1, la SEP est une maladie complexe. Cependant, le traitement modificateur de la maladie (TMM) est à présent la pierre angulaire de la prise en charge des patients atteints de SPRR, car la grande majorité des patients reçoivent un TMM. L'interféron  $\beta$ -1a en sous-cutané et le acétate de glatiramère sont les TMM les plus souvent prescrits. Par ordre d'importance, les caractéristiques qui touchent le plus le choix d'un TMM spécifique sont, d'après les neurologues, l'efficacité, l'innocuité, la tolérance, la préférence du patient et la commodité.<sup>30</sup> La disponibilité croissante des TMM a eu deux effets majeurs. Tout d'abord, il existe une importance renouvelée concernant l'occurrence de rechutes, à la fois avant et après le début d'un traitement de première intention à cause de la possibilité d'une escalade thérapeutique. Ensuite, une approche de tolérance zéro concernant les rechutes est devenue possible, menant au concept d'absence de preuve d'activité de la maladie (*No Evidence of Disease Activity*), défini par l'absence d'occurrence de rechute, progression prolongée de l'incapacité ou une nouvelle lésion qui apparaît sur l'IRM. Les neurologues étaient d'avis partagés concernant ce concept et ainsi le degré de tolérance à l'activité inflammatoire en cours varie d'un pays à l'autre.

Même si la plupart des personnes atteintes de SEP auront besoin d'un traitement contre des symptômes anciens ou nouveaux (chapitre Traiter les symptômes), les TMM permettent de réduire la fréquence des rechutes ainsi que le cumul de handicaps. De plus, les TMM peuvent également soulager certains patients qui souffrent de SPPS et de rechutes successives (par exemple, l'IFN $\beta$ -1b) ou d'une SPPS et d'une SPRP à évolution rapide (par exemple, la mitoxantrone).



Les TMM permettent de réduire la fréquence des rechutes et de ralentir, voire de retarder, le cumul de handicaps.

Les données aujourd'hui disponibles indiquent qu'un traitement précoce, par exemple au moyen d'interféron bêta ou de glatiramère, des patients qui présentent un SCI, peut retarder l'apparition d'une SEP cliniquement définie<sup>31,32</sup>.

Les thérapies existantes sont administrées par voie parentérale, avec auto-injection par le patient (interféron bêta et acétate de glatiramère) ou injection par le personnel soignant (natalizumab). Par contre, les thérapies plus récentes, notamment le fingolimod, se prennent par voie orale.

Les premiers TMM incluent les immunosuppresseurs conventionnels qui réduisent l'activité du système immunitaire, et donc les effets auto-immunitaires qui sous-tendent la pathogenèse de la SEP. Cependant, de telles thérapies amoindrissent également la capacité du système immunitaire à réagir à des antigènes étrangers, ce qui peut augmenter le risque d'infections ainsi que celui de certaines affections malignes<sup>33</sup>.



Les premiers TMM incluent les immunosuppresseurs conventionnels qui réduisent l'activité du système immunitaire, et donc les effets auto-immunitaires qui sous-tendent la pathogenèse de la SEP.

Certains immunosuppresseurs conventionnels sont toujours en cours d'évaluation pour la SEP, sans compter que la mitoxantrone (chapitre 3.9) possède des effets immunosuppresseurs avérés, mais dans le cadre des TMM, les efforts se concentrent désormais sur les immunomodulateurs. Ces derniers suppriment certains stades de la réponse auto-immune et, dans l'idéal, permettent au système immunitaire de lutter contre les antigènes étrangers.



Les immunomodulateurs suppriment certains stades de la réponse auto-immune et, dans l'idéal, permettent au système immunitaire de lutter contre les antigènes étrangers.

Les traitements modificateurs de la maladie actuellement homologués englobent des immunomodulateurs comme l'interféron bêta et l'acétate de glatiramère, ainsi que des immunosuppresseurs plus récents et plus spécifiques comme le fingolimod et le natalizumab.

Un autre concept important est la réversibilité de l'effet des TMM. De nombreux immunomodulateurs sont actifs uniquement lorsque le médicament se trouve dans le corps, ce qui signifie qu'une fois que la TMM est interrompue et que les taux de la molécule chutent à un niveau inférieur au niveau d'activité, ses effets sur le système immunitaire disparaissent. Par contre, des thérapies entraînant un effet irréversible (par exemple, une thérapie immunosuppressive qui inhibe la synthèse des lymphocytes) nécessitent non seulement que les concentrations de molécule passent en dessous des niveaux thérapeutiques, mais aussi que le système immunitaire soit restauré, par exemple par la production de nouveaux lymphocytes (Figure 1).

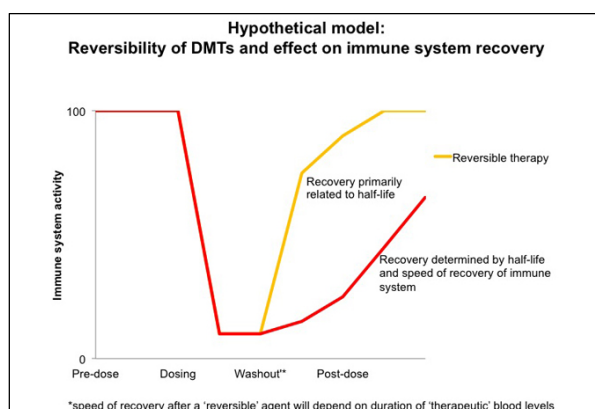


Figure 1 : Modèle hypothétique de rétablissement du système immunitaire – importance de la réversibilité

Dans le cas des TMM irréversibles, il faut attendre non seulement que les taux de molécule chutent à un niveau « sous-thérapeutique » mais aussi que le système immunitaire se reconstitue naturellement (par exemple, par la production de nouvelles cellules immunitaires). Dans le cas de TMM réversibles, les effets disparaissent dès que le médicament est « éliminé » (Figure 1). Le Tableau 1 résume les recommandations s'appliquant lorsqu'un patient entame ou arrête une TMM homologuée (sur la base d'une labellisation EMA) ; de plus amples informations et conseils peuvent être fournis par les sociétés pharmaceutiques concernées. Par ailleurs, certains centres possèdent peut-être leurs propres protocoles de traitement, ce qui peut avoir un impact sur les recommandations faites aux patients qui changent de TMM.

Produit	Entamer	Arrêter	Référence
Interféron bêta	Pas de recommandation spécifique	Il n'y a pas de protocole spécifique et une parenthèse thérapeutique avant de passer à un autre agent ne s'impose généralement pas, sauf si des événements indésirables se manifestent qui risquent d'être aggravés par le passage à un autre traitement (par ex., neutropénie).	SmPC pour le Gilenya et le Tysabri <sup>34,35</sup>  Communication personnelle – Biogen Idec UK
Acétate de glatiramère	Pas de recommandation spécifique	Il n'y a pas de protocole spécifique et le passage à un autre agent ne s'impose généralement pas, sauf si des événements indésirables se manifestent qui risquent d'être aggravés par le passage à un autre traitement (par ex., neutropénie).	
Fingolimod	Les patients peuvent passer directement de l'IFNβ ou de l'AG au fingolimod à condition qu'il n'y ait aucun signe d'anomalies pertinentes associées au traitement (par ex., neutropénie).  Compte tenu de la longue demi-vie du natalizumab et du risque d'effets immunitaires concomitants jusqu'à 2 ou 3 mois après l'arrêt du natalizumab, il faut faire preuve de prudence lorsque des patients passent au fingolimod après le natalizumab.  Il faut faire preuve de prudence lors du passage d'un médicament	À l'arrêt du fingolimod, il faut respecter un intervalle de 2 mois sans médicament avant d'entamer un autre traitement. Le nombre de lymphocytes revient progressivement à la normale dans un délai de 1 à 2 mois après l'arrêt du traitement.	SmPC <sup>34</sup>

	immunosuppresseur à un autre afin d'éviter un cumul des effets immunosuppresseurs.		
Natalizumab	<p>Les patients peuvent passer de l'IFN<math>\beta</math> ou de l'AG au natalizumab à condition qu'il n'y ait aucun signe d'anomalies associées au traitement (par ex., neutropénie).</p> <p>Il faut confirmer l'absence d'immunosuppression chez les patients qui ont reçu des immunosuppresseurs à effet prolongé (par ex., mitoxantrone, azathioprine).</p>	<p>La durée de l'effet (par ex., une hausse du nombre de lymphocytes dans le sang) persiste 12 semaines à compter de la dernière dose administrée.</p> <p>Bien que l'utilisation conjuguée du natalizumab et de l'IFN<math>\beta</math> ou de l'AG n'ait posé aucun problème en matière de sécurité, l'utilisation d'un immunosuppresseur pendant cette « parenthèse thérapeutique » doit être envisagée avec la plus grande prudence en raison du risque de cumul des effets.</p>	SmPC <sup>35</sup>

**Tableau 1 : Suggestion de protocoles pour entamer ou arrêter des TMM homologués (sur la base des labels EMA sauf mention contraire ; certains centres peuvent avoir leurs propres recommandations)**

Les patients présentant une SEP active qui passent au fingolimod ou au natalizumab après d'autres TMM ressentiront probablement des diminutions similaires au niveau de leur utilisation des ressources. Parmi les patients qui passent au fingolimod, 68 % n'ont pas eu de rechute. Ce taux a été comparé au 69 % de patients qui étaient passés au natalizumab. Les cohortes enregistraient aussi des taux d'hospitalisation et d'utilisation de corticostéroïdes similaires, significativement plus bas que l'année précédant le changement de traitement ( $p < 0,01$ ).<sup>36</sup>

### 3.3 Mécanismes d'action des TMM

Comprendre les mécanismes d'action des TMM permet de comprendre leurs effets potentiels. Les thérapies homologuées pour lutter contre la SEP possèdent différents modes d'action (résumés dans le Tableau 2).

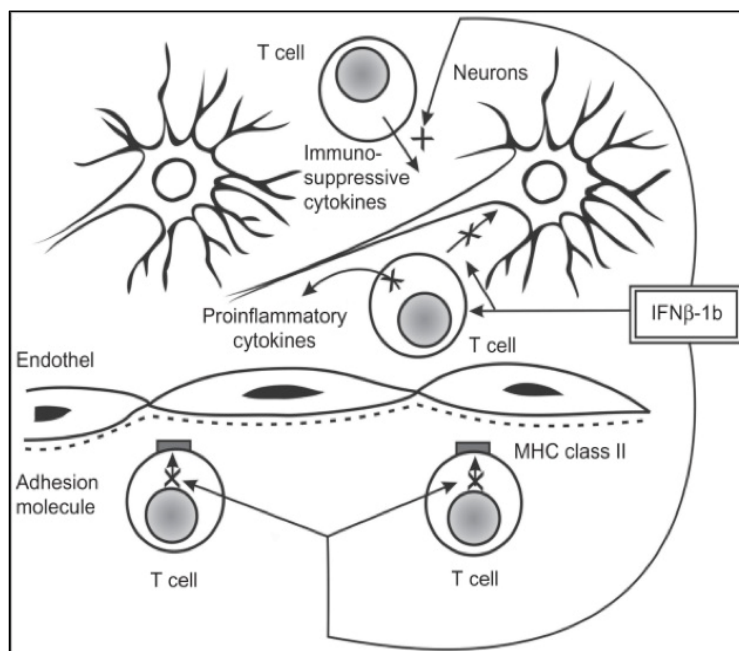
Thérapie	Immunomodulateurs ou immunosuppresseurs	Mécanisme d'action proposé
Interféron bêta (1a et 1b) (Figure 2)	Immunomodulateur	<p>Interféron de type I, possède des caractéristiques antivirales et anti-inflammatoires.</p> <p>Inhibe l'activation des lymphocytes T et réduit la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique aux cellules inflammatoires<sup>37</sup>.</p>
Acétate de	Immunomodulateur	Fait passer les lymphocytes T auxiliaires du sous-type

glatiramère		<p>Th1 vers une prédominance du phénotype Th2.</p> <p>Altère les signaux par le biais du récepteur des lymphocytes T<sup>38</sup>.</p>
Fingolimod (Figure 3)	Immunosuppresseur sélectif	<p>Inhibe la migration des cellules immunitaires en interagissant avec les récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P). La S1P se fixe sur les récepteurs S1P des lymphocytes, les obligeant à sortir des ganglions lymphatiques pour pénétrer dans la circulation<sup>39</sup>. La S1P régule également plusieurs fonctions cellulaires comme la survie et la multiplication<sup>40</sup>.</p> <p>Le fingolimod agit comme un antagoniste des récepteurs S1P, il empêche la fixation de la S1P et donc la migration des lymphocytes en dehors des ganglions lymphatiques. Ces lymphocytes restent ainsi en mesure de lutter contre une infection systémique<sup>41-44</sup>.</p>
Natalizumab	Immunosuppresseur sélectif	<p>Anticorps monoclonal anti-intégrine <math>\alpha_4\beta_1</math>, une protéine située à la surface des lymphocytes. Les intégrines <math>\alpha_4\beta_1</math> interagissent avec la molécule-1 d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM-1), permettant l'adhérence des lymphocytes à l'endothélium vasculaire.</p> <p>Le natalizumab empêche la migration des lymphocytes inflammatoires à travers la barrière hémato-encéphalique vers le SNC<sup>45</sup>.</p>
Mitoxantrone	Immunosuppresseur	<p>Inhibe la division cellulaire des lymphocytes T et des macrophages, empêchant la réplication de ces cellules. Réduit le nombre de cytokines pro-inflammatoires Th1 ainsi que la présentation d'antigène<sup>46</sup>.</p>
Terflunomide	Immunomodulateur	<p>Inhibe l'enzyme mitochondriale dihydro-orotate. Effet cytostatique sur les lymphocytes T et B en prolifération.</p> <p>Réduit la production de cytokines.</p> <p>Gène l'interaction entre les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigène (CPA)<sup>47</sup>.</p>
Alemtuzumab	Immunosuppresseur	<p>Anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre l'antigène CD52 exprimé à la surface des lymphocytes T et B, des monocytes, des macrophages et des éosinophiles, mais pas des cellules souches.</p> <p>Ils réduisent les cellules cibles présentatrices d'antigène, ce qui provoque la rapide disparition des lymphocytes T du sang, de la moelle osseuse et des organes.</p> <p>Ainsi, la liaison CD52 épuise les cellules cibles et prolonge la durée de l'immunosuppression<sup>48</sup>.</p>

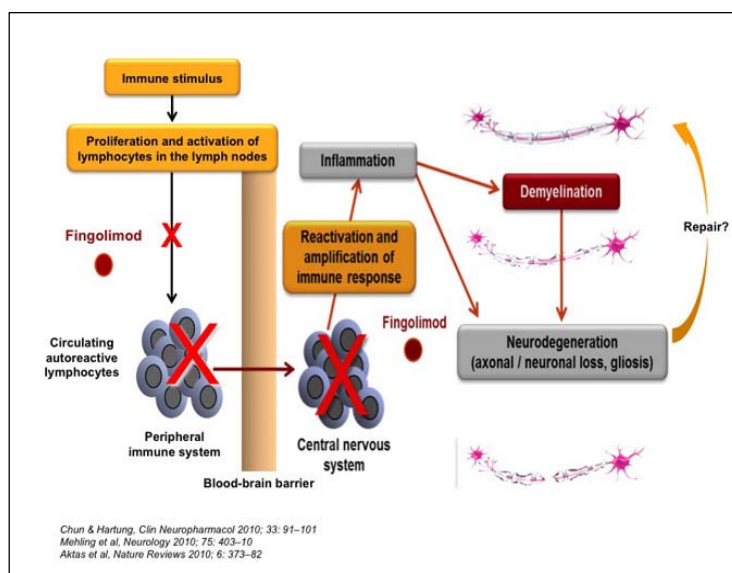


Dimethyl fumarate		<p>Son mécanisme d'action reste obscur. Des expériences in vitro indiquent les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Fait basculer la réponse des lymphocytes T auxiliaires du phénotype Th1 au phénotype Th2<sup>49</sup></li> <li>. Module le stress oxydatif<sup>50-52</sup></li> <li>. Inhibe l'accumulation de leucocytes sanguins<sup>53</sup></li> </ul> <p>Ces données suggèrent que le BG-12 pourrait avoir un double effet, à la fois neuroprotecteur et anti-inflammatoire.</p>
-------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tableau 2 : Mécanismes d'action des TMM homologués**



**Figure 2 – Mécanisme d'action de l'interféron bêta-1b**



**Figure 3 – Interaction du fingolimod avec des épisodes immunologiques clés dans un contexte de SEP**



Comment, et quand, expliqueriez-vous les risques et les effets positifs des TMM à une personne qui doit choisir un traitement ?

Je m'efforce d'expliquer les effets positifs et les risques des TMM à un moment où la personne est en mesure d'écouter et d'absorber des informations, je m'assure qu'elle ne soit pas fatiguée et qu'elle soit accompagnée d'un proche.

Pour étayer les informations que je donne, je décris généralement le mécanisme d'action du produit, par exemple au moyen d'un support fourni par la société qui fabrique le médicament concerné. La plupart des sociétés proposent de tels outils, et le personnel infirmier peut se servir de celui qui lui convient le mieux.

Je m'efforce également de fournir au patient des documents et des informations sur un support papier qu'il peut emporter chez lui afin de l'aider à « ancrer » les échanges que nous avons eus sur les TMM. Ces documents doivent également contenir des informations sur la manipulation du médicament, la voie et la fréquence d'administration du traitement, ses éventuels événements indésirables et une stratégie pour les surveiller. Les sociétés pharmaceutiques proposent généralement des brochures qui peuvent être remises au patient.

- Par quels moyens vérifiez-vous si le patient a compris ce qui a été dit et s'il est capable de prendre une décision éclairée et partagée concernant le traitement ?

Le personnel infirmier spécialisé dans le traitement de la SEP doit s'assurer que la personne atteinte de SEP comprend les informations qui lui ont été données, qu'elle a pleinement conscience des possibles événements indésirables et qu'elle sait ce qu'il faut faire s'ils surviennent. Le rythme et le moment où les informations sont communiquées sont d'une importance cruciale : efforcez-vous de ne pas submerger le patient de données, ce qui aurait un impact sur la quantité d'éléments qu'il est capable d'assimiler et de comprendre. Le personnel infirmier peut s'assurer que le patient a tout compris en lui demandant de reformuler les informations qu'il a reçues. Il peut également s'assurer de sa bonne compréhension lors d'un rendez-vous de suivi. De ce fait, le patient a le temps de lire les brochures, d'assimiler les informations et de prendre une décision fondée concernant son traitement.

Un certain nombre de traitements expérimentaux basés sur des mécanismes d'action novateurs sont également en cours d'évaluation.

#### traitements expérimentaux

Thérapie	Mécanisme d'action proposé
<b>Daclizumab</b>	Bloque le domaine de liaison IL-2 de la chaîne alpha (CD25) du récepteur IL-2.  Ce dernier est impliqué dans l'activation des lymphocytes T.
<b>Laquinimod</b>	Module probablement les lymphocytes T auxiliaires (Th) 1 et 2 ; équilibre et déclenchement du facteur de croissance transformant $\beta$ .  Peut provoquer une diminution du nombre de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, des chimiokines produites par les lymphocytes T dans les cellules mononucléaires du sang périphérique ainsi qu'une réduction des réponses

	Th17.  Baisse des monocytes périphériques <sup>54</sup> .
<b>Rituximab</b>	Anticorps monoclonal qui cible et réduit sélectivement le CD20, un antigène présent sur les cellules pré-B et les lymphocytes B matures, mais pas les plasmocytes producteurs d'antigène ou les cellules souches dans la moelle osseuse.  Réduit les lymphocytes B circulants <sup>48</sup> .

(HTML)Tableau 2s : TMM en cours d'étude dans un contexte de SEP

### 3.4 Aide que le personnel infirmier peut apporter aux patients prenant un TMM : concepts généraux

#### 3.4.1 Rôle du personnel infirmier dans le renforcement de l'observance thérapeutique

Les patients qui ne respectent pas les prescriptions pour la prise de leur TMM risquent de compromettre leur santé future et d'augmenter la fréquence de leurs rechutes, celles-ci risquant à leur tour d'engendrer des incapacités et des besoins supplémentaires en matière de soins de santé à long terme. Il ressort d'une étude récente que la moitié environ des patients atteints de SEP arrêtent leur TMM dans un délai de 2 ans<sup>55</sup>. Une étude prospective menée en 2010 sur la base de méthodes objectives pour mesurer l'adhésion thérapeutique indique qu'un cinquième environ de ces patients oublient plus de 20 % des doses prévues<sup>56</sup>. Parmi les raisons avancées, l'étude cite une évolution imprévisible de la maladie, une incapacité physique, un sentiment de désespoir et des troubles cognitifs, mais aussi le fait que les TMM ne donnent pas de résultats immédiats.

Un changement a été observé récemment : nous sommes passés d'un médecin prescripteur plutôt paternaliste qui exige que le patient respecte aveuglément un programme de prescription à un partenariat avec le patient qui demande des informations de manière à prendre une décision éclairée en matière de traitement (observance ou alliance thérapeutique). L'observance thérapeutique correspond à la compréhension mutuelle qui s'établit entre le personnel soignant et le patient par rapport au plan de traitement et implique que le patient collabore activement et de bon gré avec le clinicien et endosse la responsabilité de son traitement. Le patient informé est capable de comprendre les effets positifs ou les risques susceptibles d'entrer (ou non) en conflit avec ses opinions et attitudes.

L'observance/l'adhésion thérapeutique du patient est une question qu'il convient de soulever de temps à autre, dès le diagnostic et tout au long de la maladie. Il est tout aussi important que les patients qui prennent des médicaments oraux ne sous-estiment ni la maladie ni le traitement. Les patients atteints de SEP doivent être sensibilisés à l'importance de l'observance ou adhésion thérapeutique et à la nécessité de prendre leur diagnostic et leur TMM « au sérieux ».



Les patients atteints de SEP doivent être sensibilisés à l'importance de l'observance ou adhésion thérapeutique et à la nécessité de prendre leur diagnostic et leur TMM « au sérieux ».

Il est donc indispensable que le personnel infirmier spécialisé dans le traitement de la SEP soit prêt à donner aux patients des explications sur les TMM, notamment sur leur mécanisme d'action ou les événements indésirables qu'elles provoquent (voir chapitres suivants).

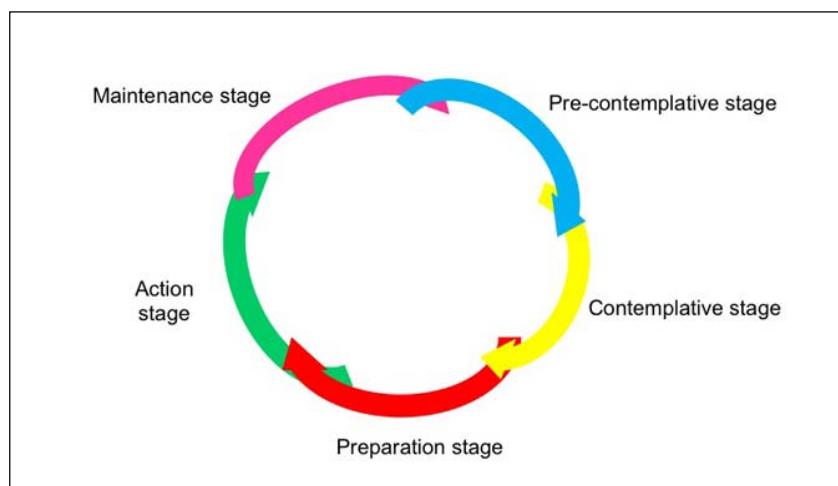
Dans le processus de renforcement de l'observance thérapeutique, la première étape consiste à fournir des informations. Une étude montre que moins de 50 % des patients sont satisfaits des informations qu'ils ont reçues sur les effets secondaires et la gestion de leurs médicaments<sup>57</sup>. Avant qu'un patient entame un TMM, le personnel soignant doit présenter l'évolution de la maladie au malade et à sa famille. Il doit mettre l'accent sur les objectifs poursuivis : ralentir la progression de l'incapacité mais aussi réduire la fréquence des rechutes et de la maladie révélée à l'IRM. Fort de solides connaissances sur la maladie, le patient est mieux armé pour prendre des décisions concernant son traitement et entretiendra probablement des attentes plus réalistes vis-à-vis de celui-ci.

Avant de prendre la décision d'entamer un TMM, il faut donc parler des options thérapeutiques homologuées, des voies et du calendrier d'administration du médicament ainsi que de ses effets secondaires possibles. À ce stade, il est essentiel de fournir au patient et à sa famille des informations portant sur tous les aspects de la maladie afin de fixer des objectifs réalistes et de discuter de stratégies de gestion efficaces<sup>58</sup>.

L'éducation des patients est une stratégie clé que le personnel infirmier peut appliquer pour renforcer l'observance thérapeutique ; elle peut passer par la mise à disposition d'informations intelligibles, la démonstration du mode d'administration des médicaments et des explications sur les effets positifs et les éventuels effets secondaires de chaque thérapie. Nombre de patients atteints de maladies chroniques entretiennent des doutes sur les médicaments et ces doutes se renforcent fréquemment lorsque ces médicaments ne produisent pas d'effets positifs clairs ou immédiats<sup>59</sup>. Les TMM sont prescrits aux patients atteints de SEP lorsque leur maladie est souvent en rémission, et potentiellement asymptomatique. Il est très important de clarifier leur mode d'action dans la diminution du nombre de rechutes et de préciser qu'elles n'ont aucun effet positif immédiat, si bien que leur efficacité se traduira uniquement par une réduction du taux de rechutes. Si les patients ne le comprennent pas, ils risquent de cultiver des attentes irréalistes par rapport au traitement et d'éprouver des difficultés à gérer les effets secondaires, au point d'arrêter leur traitement.

Munschauer et Weinstock-Guttman<sup>60</sup> suggèrent que l'utilisation d'un modèle transthéorique de changement encourage le bon suivi des TMM. Ce modèle se base sur l'idée que les attitudes et croyances d'un individu sont dynamiques et que l'observance thérapeutique peut évoluer à tous les stades (Figure 4). Le personnel infirmier peut intervenir à chacune des étapes suivantes pour fournir des informations individualisées en fonction de l'attitude du patient :

- **Étape de précontemplation** : le personnel infirmier donne des informations afin de permettre au patient de mieux connaître la maladie, ce qui l'incite à verbaliser toute lacune dans ses connaissances, tout obstacle personnel qui s'opposerait au traitement.
- **Étape de contemplation** : le personnel infirmier donne des informations qui permettent au patient de décrire le processus du TMM ainsi que ses potentiels effets positifs et secondaires.
- **Étape de préparation** : le personnel infirmier évalue les besoins d'apprentissage de chaque patient et planifie des sessions d'information individuelles basées sur des supports pédagogiques.
- **Étape d'action** : le personnel infirmier supervise le patient tous les mois (ou plus fréquemment, si nécessaire) pendant les premiers 3 à 6 mois afin de vérifier s'il supporte bien le traitement, s'il souffre d'effets secondaires et s'il s'injecte correctement le médicament.
- **Étape de maintien** : le personnel infirmier estime que le patient fait preuve d'observance thérapeutique à l'occasion des rendez-vous de suivi organisés tous les 3 ou 6 mois. À cette étape, il peut évaluer les problèmes que le patient rencontre peut-être et qui risquent, s'ils ne sont pas résolus, de le pousser à interrompre son traitement.



**Figure 4 – Modèle transthéorique de changement susceptible d'aider à concrétiser l'observance thérapeutique du patient<sup>60</sup>**

Le patient traversera probablement des périodes de découragement par rapport à la TMM pour diverses raisons : réactions cutanées autour du site d'injection ou symptômes pseudogrippaux récurrents. Il est important que le personnel infirmier le soutienne pendant ces périodes et l'encourage à poursuivre le traitement. Les patients avec un faible sentiment d'auto-efficacité tireront profit de cette aide ciblée ; le personnel infirmier peut leur conseiller de tenir un journal au jour le jour qui pourra ensuite être discuté lors des rendez-vous. La mise en évidence d'effets secondaires ou de problèmes pénibles peut susciter un sentiment de confiance et de contrôle. Ce sentiment de contrôle sur le médicament renforcera leur confiance en eux et favorisera l'observance thérapeutique.

Le personnel infirmier joue un rôle de premier plan dans l'aide à apporter aux patients atteints de SEP pour qu'ils prennent leur TMM conformément aux prescriptions. Cette aide peut prendre la forme d'un exercice d'auto-injection, ou de conseils et d'un soutien proactifs au cas où des événements indésirables se manifesteraient. Le personnel infirmier a la possibilité de passer du temps avec un patient pour lui montrer et lui enseigner la technique d'auto-injection sous-cutanée ou intramusculaire ; une étude indique que le personnel infirmier consacre parfois jusqu'à 5 heures à expliquer à un patient les techniques d'auto-injection et la gestion des effets secondaires, que ce soit au domicile du patient ou dans un cadre hospitalier<sup>61</sup>. Cette aide permet au patient de se familiariser avec la procédure d'injection dans un environnement décontracté et de s'exercer à cette technique. C'est aussi l'occasion pour le personnel infirmier de vérifier si le patient fait preuve de dextérité ou souffre au contraire de problèmes cognitifs susceptibles d'influencer l'observance thérapeutique ou l'autogestion. Le personnel infirmier intervient également dans l'aide à apporter aux patients pour préserver leur observance (adhésion) thérapeutique, que le traitement prescrit soit administré par voie orale ou par injection, par le biais des stratégies de suivi mises en place.

Un audit récent au Royaume-Uni et en Irlande concernant l'adhésion des patients aux injections d'interféron beta-1a en sous-cutané grâce à un dispositif d'injection RebiSmart(®) a retrouvé une adhésion moyenne de 95 % tout au long des 24 mois de traitement. La forte adhésion peut être partiellement attribuée au soutien d'experts que les patients ont reçu, complétée par un contact de routine régulier avec le programme de soutien aux patients « MySupport »<sup>62</sup> (un programme sponsorisé par une industrie qui apporte un soutien aux patients souffrant de SEP qui ont reçu une prescription d'IFN  $\beta$ -1a en SC), ainsi qu'à la propre motivation des patients qui ont persisté avec un traitement pendant 2 ans voire plus.<sup>63</sup> Un programme de soutien personnalisé, utilisant un soutien

infirmier seul à seul et des documents d'accompagnement complémentaires, peut augmenter la probabilité que les patients souffrant de SEP restent sous traitement.



Quelles sont, selon vous, les bonnes méthodes pour renforcer l'observance thérapeutique du patient ?

Un point de départ très simple pour renforcer l'adhésion thérapeutique consiste à expliquer aux personnes atteintes de SEP les raisons pour lesquelles un traitement leur est proposé, tout en formulant des attentes réalistes. Donner des conseils appropriés avant le début d'un traitement permet d'éviter des problèmes d'adhésion thérapeutique en cours de route.

Il convient d'informer les personnes atteintes de SEP que plusieurs agents disponibles réduisent l'incidence des rechutes et que même s'ils ne soignent pas la SEP, ils participent au maintien de la fonction et d'une certaine qualité de vie en réduisant le nombre de rechutes et en ralentissant la progression de la maladie.

Par ailleurs, les patients qui sont en rémission doivent comprendre que s'ils ne font pas de rechute ou ne ressentent aucun signe de la progression de la maladie, celle-ci peut être active à un niveau infraclinique ; il est donc impératif de poursuivre le traitement en vue de réduire le fardeau de la SEP.

Former le patient aux techniques d'injection et lui expliquer ce qu'il peut raisonnablement attendre du traitement, mais aussi ce que signifie la maladie, constitue une stratégie clé pour renforcer son adhésion thérapeutique ; ces démarches doivent par ailleurs se faire dans le cadre d'un processus continu.

De plus, la valeur du régime et l'importance de l'adhésion thérapeutique doivent être soulignées de manière répétée. L'implication de la famille et des amis pour leur donner les moyens de soutenir le patient fait également partie des stratégies à mettre en place.

Dans ses efforts de renforcement de l'observance thérapeutique, le personnel infirmier doit garder à l'esprit les éléments suivants :

- Les deux principales raisons pour lesquelles les personnes atteintes de SEP arrêtent leur traitement sont les événements indésirables qu'il entraîne et son manque d'efficacité. Les événements indésirables provoquent un arrêt du traitement plus rapide que l'absence d'efficacité. À ce jour, nous ne disposons d'aucun marqueur spécifique fiable pour vérifier si le TMM exerce un effet optimal sur un patient particulier.
- Certains patients se convainquent que le traitement ne fonctionne pas lorsqu'ils constatent que leurs symptômes ne se calment pas au fil des injections, pourtant régulières, ou lorsqu'ils se découvrent de nouveaux symptômes. Cette perception d'un manque d'efficacité découle dans certains cas d'attentes irréalistes par rapport au traitement.

### **3.4.2 Rôle du personnel infirmier spécialisé dans le traitement de la SEP dans l'aide à la gestion des effets secondaires du traitement**

Les effets secondaires des médicaments contre la SEP ont parfois un impact sur l'observance thérapeutique des patients qui ne sont pas informés des possibles effets secondaires des régimes de traitement prescrits et ne savent pas comment les gérer. Le personnel infirmier occupe une position clé pour informer les patients des éventuels effets secondaires mais aussi pour les éviter ou réduire



leur impact. Les patients hésitent très souvent à entamer un TMM dans la crainte de ces effets secondaires, qui risquent de perturber leur vie quotidienne. Rassurer le patient en lui expliquant les nombreuses méthodes de prise en charge des effets secondaires est souvent le premier pas en direction d'une acceptation du traitement.

Le personnel infirmier doit veiller à ce que le patient soit pleinement conscient de tous les effets secondaires que le médicament qu'il prend peut provoquer et sache comment les gérer s'ils se déclarent. Les effets secondaires les plus couramment associés aux thérapies à base d'IFN $\beta$  incluent des réactions au niveau du site d'injection ainsi que des symptômes pseudogrippaux. Parmi les moins répandus, citons des problèmes sanguins, la dépression, l'hypertension, des nausées et vomissements, une hausse du taux d'enzymes hépatiques, des réactions cutanées et la spasticité. Les autres effets secondaires sont plus rares et compte tenu des variations entre les différents TMM, il est recommandé de vérifier les informations posologiques de chaque médicament.

Les effets secondaires les plus courants de l'acétate de glatiramère sont des douleurs et des réactions au niveau du site d'injection, ainsi que ce qu'on appelle le « syndrome post-injection », qui désigne des douleurs à la poitrine, des palpitations et de l'anxiété. Rougeurs, gorge serrée et urticaire font partie des autres conséquences possibles. Ces symptômes sont le plus souvent passagers et ne requièrent aucun traitement spécifique<sup>64,65</sup>. Le personnel infirmier doit informer les patients et leurs aidants de ces réactions potentielles et recommander aux patients d'essayer de se détendre, de respirer profondément et d'attendre que les symptômes disparaissent, généralement au bout d'une quinzaine de minutes.

Les réactions indésirables les plus courantes rapportées avec le fingolimod comprennent les maux de tête, la grippe, la diarrhée, des douleurs lombaires, un taux élevé de transaminase hépatique et la toux ; les réactions indésirables liées au tériflunomide sont un taux élevé de SGPT, l'alopécie, la diarrhée, la grippe, des nausées et une paresthésie ; les réactions indésirables liées au diméthyl fumarate sont des rougeurs de la face et du cou, des douleurs abdominales, la diarrhée et des nausées.

#### **3.4.2.1 Réactions au niveau du site d'injection**

Les réactions au niveau du site d'injection varient : rougeur, œdème, meurtrissure, sensation de brûlure et douleur. Ces réactions sont généralement dues à l'utilisation d'une aiguille humide. En effet, une quantité minime de produit s'écoulant le long de l'aiguille risque d'irriter fortement la peau au moment de l'injection. L'arrivée des technologies d'injection automatique a grandement facilité les injections sous-cutanées et amélioré la satisfaction des patients<sup>66</sup>. Il n'en reste pas moins que ceux-ci doivent toujours être formés aux techniques d'injection appropriées ainsi qu'aux stratégies permettant de réduire les réactions sur le site d'injection. Alternier régulièrement ces sites, laisser les médicaments revenir à température ambiante, et refroidir ou réchauffer le site d'injection avant d'administrer le médicament sont autant de techniques appliquées avec succès pour réduire ou éviter toute réaction locale<sup>64,65</sup>. Des anesthésiques locaux peuvent également être utilisés pour prévenir la douleur<sup>67</sup>.

#### **3.4.2.2 Gestion de la douleur et des réactions cutanées**

La douleur, qui se matérialise par une sensibilité au toucher, peut survenir directement après l'injection ou dans un délai de 24 à 48 heures. Des douleurs musculaires ont été mentionnées après des injections d'IFN $\beta$ -1a et 1b. L'acétate de glatiramère et l'IFN $\beta$  provoquent parfois une sensation passagère de brûlure, mais celle-ci entraîne rarement un arrêt du traitement. Le glatiramère provoque dans certains cas des rougeurs, des démangeaisons ou une inflammation localisées. Certains patients font état de plaques dures se développant sous la peau et s'accompagnant de douleurs, mais elles s'avèrent souvent bénignes et disparaissent au fil du temps. Le personnel

infirmier dispose de plusieurs moyens pour soulager ces effets secondaires. Il peut donner au patient les conseils suivants :

1. Veiller à utiliser la technique d'injection appropriée
2. Veiller à alterner les sites d'injection et à respecter un délai de 7 jours minimum entre chaque utilisation (Figure 5)
3. Appliquer de la glace avant et après une injection mais veiller à ne pas injecter une solution trop froide, il faut d'abord lui laisser le temps de revenir à température ambiante
4. Masser doucement le site d'injection pour disperser la solution, en veillant à ne pas frotter trop fort
5. Procéder à une injection uniquement dans des tissus sains et vérifier si des rougeurs, une sensibilité ou un œdème se manifestent après quelques heures
6. Utiliser des adaptateurs pour flacon si ceux-ci sont disponibles
7. Éviter toute exposition excessive du site d'injection aux rayons solaires ou aux UV
8. Prendre du paracétamol ou de l'ibuprofène si le médecin l'autorise

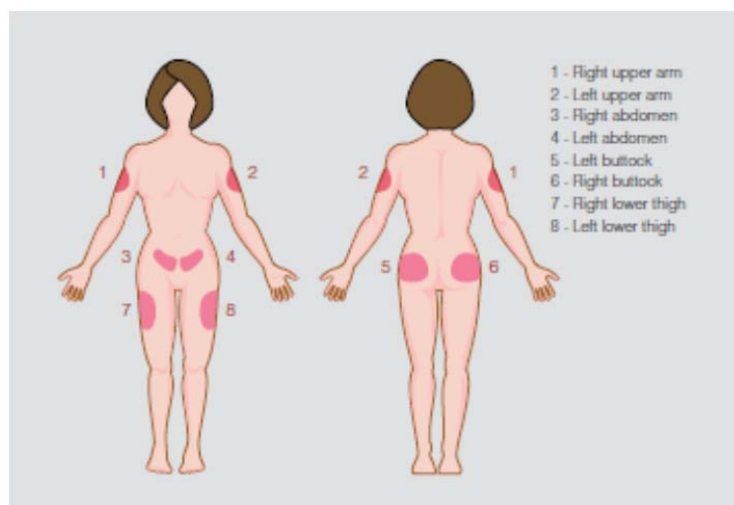


Figure 5 – Sites d'injection

Une nécrose du site d'injection (décomposition des tissus cutanés) se produit rarement, mais si elle n'est pas traitée, elle risque d'entraîner des complications comme des infections ou une perte tissulaire. Des traitements topiques adaptés doivent être entrepris en fonction du nombre de globules blancs, de l'état de la plaie et de la présence ou non d'infection. En cas d'infection, il faudra peut-être prescrire des antibiotiques. Si ces interventions ne donnent pas de résultat et que la nécrose persiste, il faudra peut-être interrompre le traitement ou en changer.



Quels pourraient être les besoins d'apprentissage d'une personne atteinte de SEP qui apprend à s'auto-injecter son traitement : techniques d'administration à adopter, conseils pour réduire l'infection, rotation des sites, etc. ?

L'adhésion thérapeutique du patient atteint de SEP aux traitements injectables est une question qu'il convient de soulever dès le diagnostic et tout au long de la maladie. Lorsqu'on demande à des patients de procéder à une auto-injection, on observe fréquemment des réactions de peur, d'évitement et d'anxiété, des réactions neurovégétatives et du dégoût. Certains patients se soustraient aux auto-injections et demandent à des membres de leur famille d'administrer le traitement à leur place. Cette dépendance risque de freiner l'adhésion thérapeutique, car elle sape

l'autonomie du patient et augmente la probabilité des manquer des injections si la personne qui s'en charge habituellement n'est pas disponible.

Je m'efforce de remettre à tous les patients des informations écrites ainsi qu'un DVD d'information sur la technique d'injection, la rotation des sites, les problèmes cutanés qui risquent de surgir et la manière de les traiter. J'essaie également de tenir compte du fait que la capacité d'apprentissage dépend des facultés de cognition et d'assimilation des informations.

- Comment le personnel infirmier peut-il organiser cet apprentissage ?

Des approches individualisées et non structurées existent pour apprendre au patient à s'auto-injecter le traitement. Il est essentiel de tester les styles d'apprentissage pour choisir celui qui convient à chaque patient, et parallèlement de cultiver une relation de prise en charge avec ceux-ci. Les patients se montrent motivés et intéressés ? Ils se sont familiarisés à l'avance avec le matériel ? C'est un bon début !

Si possible, déplacez-vous chez le patient, le logement lui offre en effet un environnement sécurisant. Vous éviterez également d'être distrait(e) par d'autres tâches à remplir. Sans compter que vous éviterez tout risque d'agitation ou d'être pressé(e) par le temps. Demandez au partenaire d'être présent, en vertu de l'adage que deux paires d'yeux et d'oreilles valent mieux qu'une.

Efforcez-vous d'être présent(e) lors des deux premières injections au minimum. Demandez ensuite au patient s'il se sent capable de procéder seul aux injections suivantes. Planifiez un rendez-vous téléphonique la même semaine, puis 2, 4 et 6 semaines plus tard.

### **3.4.2.3 Prise en charge des symptômes pseudogrippaux**

Des symptômes pseudogrippaux peuvent se déclarer chez de nombreuses personnes, de 2 à 6 heures après une injection. Myalgies, maux des têtes, nausées, frissons, fatigue et fièvre font partie des plus courants. Ils disparaissent généralement au bout de 24 heures, mais persistent parfois jusqu'à 3, voire 6 mois dans certains cas. Si ces symptômes se déclarent, il peut être utile d'établir un schéma posologique au début du traitement. De nombreux patients estiment que commencer par une faible dose qu'ils augmentent petit à petit leur permet de réguler les effets secondaires, et les symptômes pseudogrippaux disparaîtront dans la majeure partie des cas<sup>68</sup>. Les analgésiques sont une solution à discuter avec le médecin et si elle est choisie, le moment de la prise peut être choisi de manière à ce qu'ils fassent pleinement effet au moment de l'injection. De même, le moment de l'injection peut être modifié pour que les effets secondaires surviennent pendant le sommeil. Si ces mesures ne donnent pas de résultat, il faudra peut-être que le médecin réduise la dose de TMM pendant 3 à 4 semaines avant de la réaugmenter progressivement si le patient le tolère bien.

### **3.4.3 Obstacles à l'observance thérapeutique et stratégies pour les surmonter**

Un grand nombre de facteurs conditionnent la capacité du patient à adhérer au traitement. La disponibilité du personnel soignant et la communication avec celui-ci sont des éléments décisifs dans le renforcement de l'observance thérapeutique. Le personnel infirmier doit être capable non seulement d'examiner un patient pour détecter d'éventuels signes et symptômes « cliniques » de la SEP, mais aussi d'aider le patient à gérer ses besoins et problèmes d'ordre psychologique. C'est uniquement s'il comprend correctement les inquiétudes du patient ainsi que les obstacles qui se posent à lui qu'il pourra mettre en place des stratégies efficaces pour garantir son observance thérapeutique (Tableau 3).<sup>69</sup>

Obstacle	Stratégie
Attentes irréalistes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Admettre que des rechutes sont toujours possibles</li> <li>• Rappeler que les rechutes risquent d'être plus fréquentes ou plus graves si le patient ne prend pas de traitement</li> <li>• Rappeler que le traitement participe au maintien de la fonction et d'une certaine qualité de vie</li> </ul>
Phobie des injections/aiguilles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Former le patient à la préparation et à la technique d'injection</li> <li>• Apaiser les craintes quant à l'innocuité des injections</li> <li>• Envisager une restructuration cognitive ou des techniques de relaxation</li> </ul>
Événements indésirables	<p><b>Symptômes pseudogrippaux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informer le patient des symptômes spécifiques envisageables</li> <li>• Augmenter progressivement la dose pour parvenir à la dose prescrite</li> <li>• Recommander l'administration prophylactique de paracétamol ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens</li> <li>• Planifier les injections les jours où les symptômes seront le moins gênants</li> </ul> <p><b>Réactions/douleurs sur le site d'injection</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alternier systématiquement les sites d'injection</li> <li>• Se laver soigneusement les mains avant chaque injection</li> <li>• Nettoyer le site d'injection à l'alcool ou au savon et à l'eau et attendre qu'il sèche</li> <li>• Laisser au médicament le temps de revenir à température ambiante</li> <li>• Refroidir ou réchauffer le site d'injection pendant 30 à 60 secondes avant l'injection</li> <li>• Veiller à faire pénétrer entièrement l'aiguille sous la peau pour éviter toute injection intradermique au moyen d'un injecteur automatique</li> <li>• Utiliser des anesthésiants locaux pour atténuer la douleur</li> </ul>
Excès de confiance	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rappeler aux patients que s'ils sont en rémission, la maladie est peut-être active à un niveau infraclinique</li> </ul>
Fatigue due au traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirmer l'importance du traitement pour préserver la santé du patient ainsi que sa qualité de vie</li> <li>• Ajuster le calendrier des injections pour qu'il corresponde mieux à son style de vie</li> </ul>
Déficits cognitifs/détérioration de la motricité fine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommander l'utilisation de systèmes de rappel (alarmes, notes)</li> <li>• Recommander des médicaments prémélangés et conditionnés dans des injecteurs préremplis</li> <li>• Demander à un membre de la famille de préparer et d'effectuer l'injection</li> </ul>
Changements dans la situation familiale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parler des changements et organiser des soins à domicile si nécessaire</li> </ul>
Changements dans la situation financière	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adresser le patient à des programmes d'aide financés par des sociétés pharmaceutiques</li> </ul>

**Tableau 3 : Obstacles à l'observance thérapeutique et stratégies pour les surmonter**

Certaines patientes qui prennent un TMM prévoient peut-être une grossesse. Les informations à ce sujet varient en fonction des TMM et le personnel infirmier doit connaître les dernières recommandations en matière de contraception et de grossesse ainsi que les risques qui y sont

associés. Ces informations peuvent évoluer au fur et à mesure des découvertes, il peut donc s'avérer nécessaire de demander l'avis d'experts et de consulter les sociétés pharmaceutiques à intervalles réguliers (par exemple, tous les ans).

Mettre en place une relation ouverte et honnête entre le soignant et le patient, définir des attentes réalistes concernant le traitement et donner en permanence des informations sur la SEP, les techniques d'injection et la prise en charge des événements indésirables comptent au nombre des responsabilités que le personnel soignant et le patient doivent assumer. Entretenir la motivation des patients qui vivent depuis longtemps avec la SEP et par là, leur observance thérapeutique, leur permettra de tirer le meilleur parti de leur TMM.



Comment contrôlez-vous l'observance thérapeutique des patients et comment évaluez-vous leur réceptivité au traitement ? Utilisez-vous des procédures de suivi ?

Il existe plusieurs indices de non-adhésion thérapeutique, par exemple l'« oubli » de rendez-vous et des réponses évasives de la part des patients. Il faut leur demander de manière ciblée, directe mais sans confrontation comment ils tolèrent leur régime de traitement. Se contenter de demander s'ils prennent leur TMM ne suffit pas, il vaut mieux poser des questions spécifiques : « Combien d'injections avez-vous manquées le mois dernier ? » ou « Avez-vous dû sauter des injections le mois dernier ? » et « Quels sont les principaux problèmes quand cela arrive ? »

Si un patient exprime des difficultés d'adhésion thérapeutique, le personnel soignant doit tout mettre en œuvre pour parvenir avec lui à une solution acceptable. Dans certains cas, la solution peut consister à demander de l'aide à des membres de la famille ou à des amis. Dans d'autres cas, des systèmes de rappel comme un calendrier de traitement ou des alarmes seront parfois nécessaires, notamment lorsque les patients souffrent de troubles cognitifs. Quoi qu'il en soit, plusieurs démarches doivent être envisagées pour définir le meilleur moyen de préserver l'adhésion thérapeutique d'un patient : fixer des attentes réalistes, gérer l'anxiété provoquée par les injections mais aussi gérer et prendre en charge les événements indésirables.



Entretenir la motivation des patients qui vivent depuis longtemps avec la SEP et par là, leur observance thérapeutique, leur permettra de tirer le meilleur parti de leur TMM.



Le personnel infirmier joue un rôle de premier plan dans l'aide à apporter aux patients atteints de SEP pour qu'ils prennent leur TMM conformément aux prescriptions. Cette aide peut prendre la forme d'un exercice d'auto-injection, ou de conseils et d'un soutien proactifs au cas où des événements indésirables se manifesteraient, mais aussi la mise en place d'un suivi adapté.

## 3.5 Interféron bêta

### 3.5.1 Introduction

L'interféron bêta (IFN $\beta$ ) fait partie des TMM les plus anciennement utilisés dans un contexte de SEP. Les variantes IFN $\beta$ -1a et IFN $\beta$ -1b se présentent sous diverses formulations administrables par différentes voies (sous-cutanée – SC – ou intramusculaire – IM). Les recommandations spécifiques en matière de dosage varient en fonction du produit (résumé dans le Tableau 4). L'interféron beta-1a pégylé est une molécule qui contient du polyéthylèneglycol attaché à l'interféron beta-1a. Ce médicament est administré par voie sous-cutanée. La pégylation augmente la stabilité, la demi-vie et la concentration maximale par rapport à l'interféron beta-1a standard. Il a récemment été approuvé pour le traitement de la SPRR avec un dosage moins fréquent et une efficacité similaire par rapport aux traitements injectables de première intention actuellement disponibles. L'interféron pégylé est administré une fois toutes les 2 semaines via un autoinjecteur de la forme d'un stylo.<sup>70</sup>

Nom générique	Nom commercial	Voie d'administration	Dose	Fréquence
IFN $\beta$ -1a	Avonex	IM	30 $\mu$ g	Hebdomadaire
	Rebif	SC	22 $\mu$ g ou 44 $\mu$ g	Trois fois par semaine
IFN $\beta$ -1b	Betaferon Extavia	SC	250 $\mu$ g	Un jour sur deux
Pegylated IFN $\beta$ -1a	Plegridy	SC	125 $\mu$ g	Bi-weekly (every other week)

Tableau 4 : Formulations de l'interféron bêta dans un contexte de SEP

### 3.5.2 Efficacité

Lors d'études cliniques, qui portaient sur des patients présentant des caractéristiques et un score de sévérité différents, les essais pivots des trois (quatre) produits IFN $\beta$  ont montré une efficacité identique par rapport à un placebo (Tableau 5)<sup>71</sup>. En général, ces études font état d'une réduction d'environ un tiers du taux de rechutes annuel, avec un délai moyen de près de 1 an avant la première rechute et presque un tiers des patients épargnés par les rechutes pendant la durée de l'étude concernée.

Même si ces données ne permettent pas de définir un effet sur un patient précis, il est possible d'affirmer que globalement, un patient voit se réduire d'un tiers le risque de subir une rechute dans un délai de 1 an<sup>71</sup>.



En général, l'interféron bêta permet de réduire d'environ un tiers le taux de rechutes annuel, près d'un tiers des patients n'affichant par ailleurs aucune rechute après 2 années de traitement.

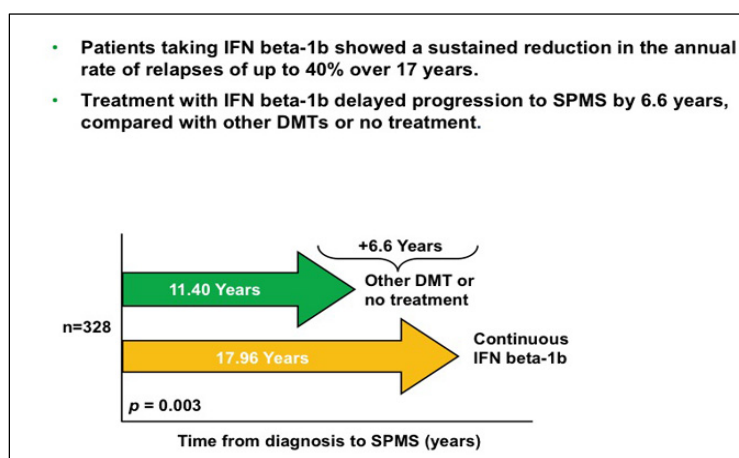


Agent	Dosage	Réduction du taux annuel de rechutes (%) <sup>*</sup>	Patients épargnés par les rechutes pendant 2 ans (%)	Délai moyen avant la 1 <sup>re</sup> rechute (j)	Réduction de la progression de la maladie <sup>*</sup> (%)
<b>IFNβ-1a</b>	30 µg en IM chaque semaine	32	38	331	37
<b>IFNβ-1a</b>	22 µg en SC trois fois par semaine	29	27	228	23
	44 µg en SC trois fois par semaine	32	32	288	31
<b>IFNβ-1b</b>	250 µg en SC un jour sur deux	34	31	295	29
<b>Pegylate d IFNβ - 1a</b>	125µg SC bi-weekly	36	37		38

**Tableau 5 : Résultats cliniques clés tirés des essais pivots sur l'IFNβ chez des patients atteints de SPRR \*par rapport à un placebo<sup>71</sup>**

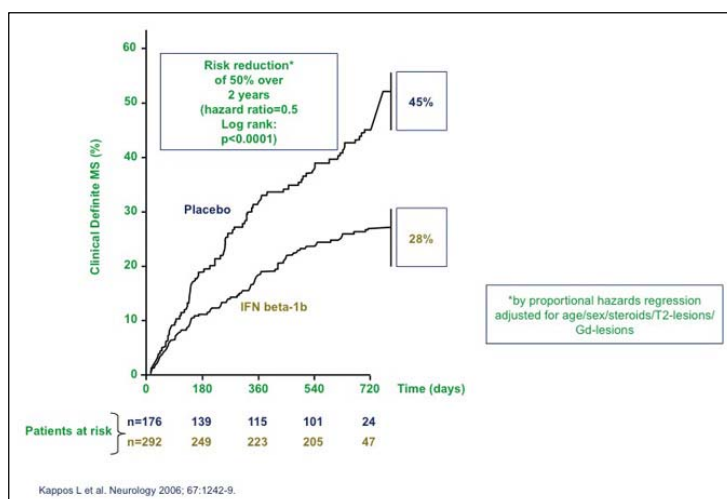
Des essais cliniques ont comparé directement des formulations/doses d'IFNβ<sup>72,73</sup> mais aussi l'IFNβ par rapport au glatiramère<sup>74,75</sup>. Certaines données indiquent que des doses élevées d'IFNβ pourraient être plus efficaces que des doses faibles, mais elles sont contestées<sup>74</sup>. Ainsi, la sélection de l'IFNβ peut être guidée par le choix du médecin et/ou du patient. Si des patients privilégient un injecteur automatique, l'appareil disponible et leur préférence (par exemple, un appareil plus technique ou plus « médical ») peuvent également être importants<sup>76,77</sup>.

L'utilisation à long terme de l'IFN chez des patients atteints de SPRR ralentit l'évolution de la maladie en SPMS ; par exemple, dans l'étude « LTF Study », l'apparition d'une SPMS a été retardée de 6 ans chez les patients qui ont pris de l'IFNβ-1b de manière ininterrompue (Figure 6)<sup>78,79</sup>.



**Figure 6 : Impact de la prise d'IFNβ à long terme dans un contexte de SPRR<sup>78,79</sup>**

Il a également été démontré qu'une intervention précoce au moyen d'IFN $\beta$  chez des patients qui présentent un SCI retarde l'apparition d'un SEP cliniquement définie ; dans une vaste étude, ce report était de 50 % sur 2 ans<sup>31</sup> (Figure 7). Par ailleurs, une intervention précoce associée à un suivi supplémentaire réduit également la dégradation de la cognition et de la qualité de vie ainsi que la progression de l'incapacité<sup>80</sup>.



**Figure 7 : Impact de l'IFN $\beta$ -1b sur le retardement de l'apparition d'une SPCD chez des patients présentant un SCI<sup>31</sup>**



Une intervention précoce au moyen d'IFN $\beta$  ou de glatiramère chez les patients présentant un SCI retarde l'apparition d'une SEP cliniquement définie. Un traitement IFN $\beta$  à long terme chez des personnes atteintes de SPRR a ralenti son évolution en SPPS.

Les patients atteints d'une SPPS qui reste très active, définie comme des épisodes de rechute en continu, peuvent prendre de l'IFN $\beta$ -1b un jour sur deux<sup>81,82</sup> ou de l'IFN $\beta$ -1a trois fois par semaine. Cependant, une dose réduite (une fois par semaine) d'IFN $\beta$ -1a n'a pas apporté la preuve de son efficacité<sup>83,84</sup>.

### 3.5.3 Événements indésirables

Les patients traités à l'IFN $\beta$  doivent être formés à la technique de l'auto-injection, mais aussi recevoir des informations sur les éventuels événements indésirables de leur traitement.

Des symptômes pseudogrippaux, très fréquents au début d'une thérapie, et des réactions sur le site d'injection comptent au nombre des événements indésirables les plus courants (Tableau 6). Une augmentation progressive de la dose d'IFN $\beta$  et la prise de paracétamol (acétaminophène) peuvent aider à atténuer les premiers symptômes pseudogrippaux. Il faut rappeler aux patients qu'ils doivent s'attendre à ces symptômes et que si l'on regarde les choses du bon côté, ils résultent de l'action de l'interféron. Alternier les sites d'injection réduit le risque de réactions et leur gravité, tout comme utiliser un injecteur automatique<sup>77</sup>.

Événement	IFNβ-1b 250 µg un jour sur deux (%)	Placébo (%)
Réaction sur le site d'injection (étude d'une durée de 2 ans)	48	9
Première année*	46	8
Deuxième année†	30‡	7§
Symptômes pseudogrippaux (étude d'une durée de 2 ans)	44	18
Première année*	42	15
Deuxième année†	13§	10§
Maux de tête	27	17
Asthénie	22	17
Leucopénie¶	18	6
Infection des voies respiratoires supérieures	18	19
Paresthésie	16	17
Fièvre	13	5
Éruptions cutanées	11	3
Dépression	10	11
Anomalie biologique		
ALAT ≥ 5 fois la valeur de base	18	5
ASAT ≥ 5 fois la valeur de base	6	1

**Tableau 6 : Événements indésirables associés à l'IFN – Expérience tirée de l'étude BENEFIT menée auprès de patients présentant des signes cliniques précurseurs de la SEP31**

L'incidence mentionnée correspond au nombre de patients qui font état de l'EI (ou qui présentent l'anomalie biologique) au moins une fois.

\* Date de début le jour 360 ou avant. † EI en cours et EI avec une date de début après le jour 360.

‡ N = 250 patients IFN bêta-1b ont atteint la deuxième année. § N = 107 patients placebo ont atteint la deuxième année.

¶ Si indiqué comme EI par le chercheur

La dépression constitue un problème pour les patients traités à l'IFN car elle peut prendre une forme grave chez certains d'entre eux, mais certains résultats remettent en cause la possibilité qu'un traitement à l'IFN-bêta puisse provoquer des dépressions. Mais le cas échéant, il est parfois difficile de distinguer une dépression réactive (due par exemple au diagnostic du patient, à une rechute ou à un autre événement) d'une dépression liée à l'IFNβ. Il convient que l'équipe SEP du patient ou le médecin traitant examine rapidement tout patient présentant des symptômes clairs de dépression.

### 3.5.4 Analyses biologiques

L'interféron bêta peut modifier la formule sanguine (leucocytes et neutrophiles) ainsi que les tests de la fonction hépatique (PI). Il convient de mesurer la formule sanguine avant d'entamer un traitement et d'effectuer de nouvelles mesures à intervalles réguliers pendant tout le traitement.

Bien que ce soit relativement peu courant, les patients dont la mesure de base trahit des anomalies thyroïdiennes ou qui développent des signes et des symptômes suggérant une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie doivent passer périodiquement des tests de la fonction thyroïdienne<sup>81,82</sup>.

### 3.5.5 Anticorps neutralisants

Les patients qui reçoivent des traitements à base de protéines comme l'interféron bêta et le natalizumab risquent de produire des anticorps contre ces protéines. Ceux-ci se répartissent généralement en anticorps « liants » (BAb) et « neutralisants » (NAb). Les BAb peuvent avoir un

impact sur la pharmacocinétique de la protéine, tandis que les NAb gênent la liaison avec un récepteur cible, réduisant dès lors l'efficacité du traitement<sup>85,86</sup>.

Le plus souvent, le risque d'élévation des NAb contre une protéine thérapeutique est conditionné par un certain nombre de facteurs propres au patient et au produit. Parmi ceux-ci, il y a la voie et la fréquence d'administration ainsi que la dose administrée, la composition en acides aminés de la protéine (son degré d'« étrangeté ») et la formulation spécifique, notamment la présence de protéines stabilisantes comme de l'albumine sérique humaine ou des protéines contaminantes<sup>86</sup>. Mais d'autres facteurs peuvent également intervenir, par exemple le stockage, susceptible de provoquer la formation d'agrégats qui augmentent l'immunogénicité d'un mélange. Enfin, l'impact des NAb et des BAB dépend également de leur « titre » et de leur persistance relatives<sup>86</sup>.

Il est généralement impossible d'identifier les patients susceptibles de développer des NAb ou de prévoir les implications cliniques de la production d'anticorps. Des NAb sont toutefois à suspecter chez les patients qui ne répondent plus au traitement après une réaction initiale positive. Dans la pratique clinique, le dépistage des NAb est peu fréquent, car la prise en charge n'est pas affectée par les résultats ; chez les patients qui ne répondent plus au médicament mais qui restent disposés à se traiter, il convient de passer au niveau supérieur, c'est-à-dire à un agent de deuxième intention. Une étude récente a examiné si l'accès aux résultats du test de dépistage des anticorps (Ac) modifierait les soins habituels des patients traités par IFN $\beta$  et si la présence d'anticorps de liaison (AcL) pourrait prédire la présence d'anticorps neutralisants (AcN).<sup>87</sup> Les modifications thérapeutiques diffèrent entre le test de dépistage des Ac et les soins habituels (19,6 % et 14,0 %, respectivement ;  $p = 0,004$ ). L'accès aux résultats du test de dépistage des Ac a eu des répercussions sur la prise en charge thérapeutique. Les titres d'AcL peuvent prédire la présence d'AcN chez des patients sous IFN $\beta$  à fortes doses.

### 3.6 Acétate de glatiramère

#### 3.6.1 Introduction

L'acétate de glatiramère (glatiramère), à l'instar de l'interféron, s'administre quotidiennement sous forme d'injection sous-cutanée (20 mg) (Tableau 7). Il s'utilise fréquemment comme traitement de première intention contre la SPRR.

Nom générique	Nom commercial	Voie d'administration	Dose	Fréquence
Acétate de glatiramère	Copaxone	SC	20 mg	Tous les jours

Tableau 7 : Formulations du glatiramère dans un contexte de MS

#### 3.6.2 Efficacité

Des études pivots menées sur le glatiramère par rapport à un placebo font état d'une efficacité similaire à celle de l'IFN $\beta$ <sup>71</sup> (Tableau 8), ce que confirment des essais comparatifs qui montrent que le glatiramère a une efficacité identique à celle de l'IFN $\beta$ -1a administré trois fois par semaine pendant 96 semaines<sup>75</sup> et à celle de l'IFN $\beta$ -1b administré tous les deux jours pendant 3,5 ans<sup>74</sup>.

Agent	Dosage	Réduction du taux annuel de rechutes* (%)	Patients épargnés par les rechutes pendant 2 ans (%)	Délai moyen avant la 1 <sup>re</sup> rechute (j)	Réduction de la progression de la maladie* (%)
Glatiramère	20 mg SC tous les jours	29	34	287	12

\* Par rapport à un placebo

Tableau 8 : Efficacité du glatiramère dans un contexte de SPRR<sup>71</sup>



L'efficacité du glatiramère est similaire à celle de l'IFN $\beta$  administré trois fois par semaine ou tous les deux jours, comme le démontrent des essais comparatifs.

À l'instar de l'IFN $\beta$ , le glatiramère a été testé chez des patients présentant un SCI. Dans le cadre de l'essai PreCISE, il a été prouvé que le glatiramère réduit le risque de SEP cliniquement définie de 45 % sur 3 ans par comparaison avec un placebo (Figure 8)<sup>32</sup>.

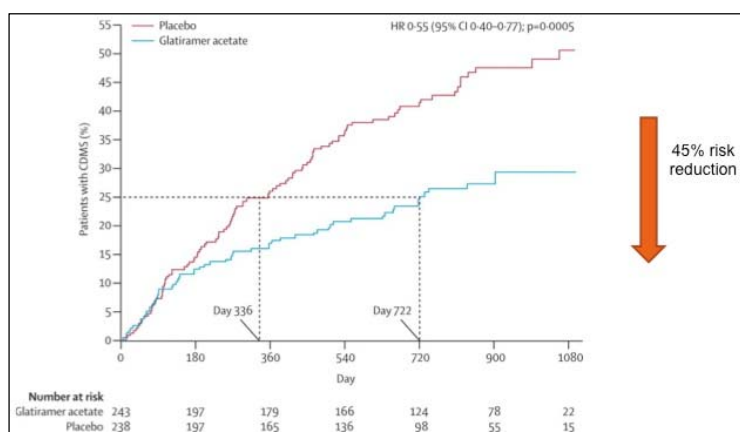


Figure 8 : Impact du glatiramère sur le retardement de l'apparition d'une SPCD chez des patients présentant un SCI<sup>32</sup>

L'étude CombiRx a été conduite afin de déterminer si la combinaison de GA et d'IFN serait supérieure à l'un des deux agents uniquement. La combinaison de ces deux traitements fréquemment prescrits dans le cadre de la SEP n'a pas apporté de bénéfice clinique significatif sur trois ans. Les résultats de cette étude confirment l'innocuité de la combinaison thérapeutique, mais ne démontrent pas d'efficacité clinique suffisante pour garantir l'approbation de cette combinaison de médicaments pour le moment.<sup>88</sup>

### 3.6.3 Événements indésirables

Outre des réactions sur le site d'injection comme de l'érythème et des douleurs, jusqu'à un tiers des patients traités au glatiramère peuvent présenter diverses réactions dans les minutes qui suivent l'injection proprement dite : vasodilatation, douleurs dans la poitrine, dyspnée, palpitations ou tachycardie<sup>89</sup>. La lipoatrophie correspond à une perte de graisse dermique. Elle se présente sous la forme de « creux » ou dépressions de grande taille au niveau de la peau. Malgré sa rareté relative

dans l'étude PreCise (Tableau 8), ce trouble a été rapporté par près de 45 % des patients sous glatiramère et touche davantage les femmes que les hommes<sup>90</sup>. D'autres effets ont également été mis en lumière : anxiété, dépression, nausées et troubles gastro-intestinaux<sup>89</sup>. Précisons toutefois que le glatiramère est généralement bien toléré comme le confirment les expériences des patients de l'étude PreCise (Tableau 9)<sup>32</sup>.

Événement	Acétate de glatiramère (%)	Placébo (%)
Lymphadénopathie	5,3	0,4
Urticaire	2,5	0,4
Syndrome d'allure grippale	4,1	0,8
Constipation	2,5	0,8
Prurit	3,7	1,3
Érythème	3,7	1,3
Vomissements	5,8	2,1
Éruptions cutanées	3,3	1,3
Vision floue	2,1	0

**Tableau 9 : Événements indésirables observés durant un traitement au glatiramère dans l'étude PreCise<sup>32</sup>**



Comment expliqueriez-vous les potentiels événements indésirables et leur prise en charge de manière à ce que le patient puisse effectivement s'autogérer et sache quand contacter l'équipe médicale ?

Le personnel infirmier spécialisé dans le traitement de la SEP doit expliquer aussi souvent que nécessaire les événements indésirables que risque de provoquer le traitement. Les patients ne saisissent pas toujours ce que vous voulez dire ; par exemple, il se peut qu'ils ne comprennent pas ce que recouvre l'expression « symptômes pseudogrippaux » jusqu'à ce qu'ils les ressentent. Un soutien téléphonique s'imposera souvent afin de parler des événements indésirables dont souffrent les patients.

Effets secondaires de l'interféron bêta qui doivent être communiqués aux personnes atteintes de SEP :

- Symptômes pseudogrippaux
- Maux de tête
- Rougeurs, œdèmes ou sensibilité sur le site d'injection
- Dépression
- Anxiété, confusion et troubles de l'alimentation ou du sommeil

Les effets secondaires des immunosuppresseurs sont plus graves que ceux des immunomodulateurs, si bien que les patients ont besoin de conseils minutieux et personnalisés.



## 3.7 Fingolimod

### 3.7.1 Introduction

Le fingolimod est un TMM à prise orale (Tableau 10) homologué dans certains pays pour une utilisation de première intention (il s'agit donc d'une alternative à l'IFN $\beta$  ou au glatiramère), tandis que d'autres l'approuvent dans un contexte de **SPRR à évolution rapide** ou pour les patients chez lesquels la maladie reste très active malgré l'IFN $\beta$ . Ces patients peuvent être assimilés au groupe de personnes qui ne répondent pas à un traitement complet (normalement, un an minimum) et bien conduit à base d'interféron bêta. Les patients doivent avoir subi au moins une rechute au cours de l'année écoulée alors même qu'ils étaient en traitement et présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée par gadolinium.

Nom générique	Nom commercial	Voie d'administration	Dose	Fréquence
Fingolimod	Gilenya	Orale	0,5 mg	Tous les jours

(HTML) **Tableau 10 : Formulations du fingolimod dans un contexte de SEP**

Première TMM à prise orale disponible dans la plupart des pays, le fingolimod constitue une nouvelle option pour les patients qui devaient jusqu'à présent s'auto-administrer de l'IFN ou du glatiramère ou se rendre à la consultation pour une perfusion (par exemple, de natalizumab). Bien qu'infiniment plus confortable, un traitement oral exige le même niveau d'« engagement » de la part du patient ; l'observance thérapeutique est tout aussi importante et les patients doivent continuer de prendre leur TMM « au sérieux ». Le personnel infirmier spécialisé dans le traitement de la SEP doit être prêt à souligner l'importance de prendre le fingolimod chaque jour, mais aussi fournir de l'aide et des conseils qui inciteront le patient à prendre le traitement en respectant les prescriptions. Dans une récente étude américaine, le fingolimod était le TMM avec le plus fort taux de patients, d'après les neurologues, qui étaient « Très/Extrêmement Satisfaits » du traitement (31,0 %) ; l'adhésion était aussi élevée atteignant 94 %.<sup>30</sup>



Le personnel infirmier spécialisé dans le traitement de la SEP doit être prêt à souligner l'importance de prendre le fingolimod chaque jour, mais aussi fournir de l'aide et des conseils qui inciteront le patient à prendre le traitement en respectant les prescriptions.

#### **SPRR à évolution rapide**

La SPRR à évolution rapide est définie par l'apparition de 2 rechutes incapacitantes ou plus sur un an et 1 ou plusieurs lésions rehaussées par gadolinium à l'IRM ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par comparaison avec une IRM antérieure récente. –link to module 1

Le fingolimod agit en empêchant de manière réversible une grande proportion de lymphocytes (impliqués dans les attaques auto-immunes) de quitter les ganglions lymphatiques pour pénétrer dans le système nerveux central<sup>91-93</sup>. À l'arrêt du traitement, le nombre de lymphocytes revient à la normale mais tous les effets positifs du traitement seront perdus<sup>34</sup>.

### 3.7.2 Efficacité

Deux essais à grande échelle ont permis d'évaluer le fingolimod (FREEDOMS et TRANSFORMS).

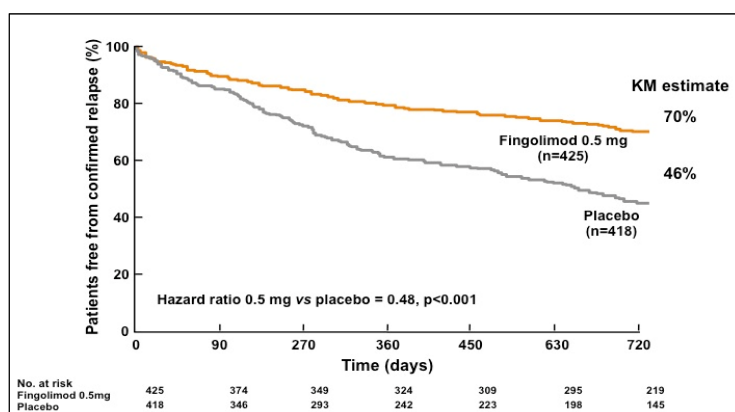
L'un a comparé le fingolimod à un placebo pendant 2 ans (FREEDOMS – Tableau 11) chez des patients atteints de SPRR qui avaient une vaste expérience en matière de traitement<sup>94</sup>. Il a montré une réduction de 54 % du taux de rechutes annuel par rapport au placebo, et une réduction de 48 % des rechutes confirmées pendant les 2 années qu'a duré l'étude ; après 2 ans, 70 % des patients

traités avec 0,5 mg de fingolimod n'avaient subi aucune rechute, contre 46 % des patients ayant reçu un placebo (Figure 9)<sup>94</sup>. Il a également mis en lumière une réduction de l'activité IRM mesurée par le nombre de nouvelles lésions en T2 ou de lésions ayant grossi (2,5 contre 9,8) et par le nombre de lésions rehaussées par gadolinium en T1 (0,2 contre 1,1) ainsi qu'une réduction significative de la perte de tissu cérébral en association avec la prise de fingolimod.

Agent	Dosage	Réduction du taux annuel de rechutes* (%)	Patients épargnés par les rechutes pendant 2 ans (%)	Délai moyen avant la 1re rechute (j)	Réduction de la progression de la maladie* (%)
	0,5 mg par voie orale une fois par jour	54	70	N/R	30

\* Par rapport à un placebo

**Tableau 11 : Efficacité du fingolimod dans un contexte de SPRR<sup>94</sup>**



**Figure 9 : Délai avant la première rechute – fingolimod 0,5 mg par rapport au placebo<sup>94</sup>**

Par ailleurs, un autre essai (TRANSFORMS) d'une durée d'un an a montré que le fingolimod était supérieur à l'IFN $\beta$ -1a administré par voie intramusculaire une fois par semaine pour ce qui concerne le taux de rechutes annuel et les résultats d'IRM<sup>95</sup>. Le Tableau 12 résume les conclusions de cet essai.

Agent	Dosage	Taux de rechutes annuel (%)	Nouvelles lésions en T2 et lésions ayant grossi (0–12 mois)	Lésions en T1 rehaussées par gadolinium (à 12 mois)	Modification du volume cérébral (à 12 mois)
Fingolimod	0,5 mg par voie orale une fois par jour	0,21	1,7	0,23	-0,3
IFN $\beta$ -1a	30 $\mu$ g en IM chaque semaine	0,42	2,6	0,51	-0,5
Réduction relative (%)		52 %	35 %	55 %	40 %
Valeur P		<0,001	0,004	<0,001	0,001

**Tableau 12 : Efficacité du fingolimod par rapport à l'IFN $\beta$ -1a IM<sup>95</sup>**

Les patients qui sont arrivés au bout de cette étude ont eu la possibilité de continuer à recevoir du fingolimod par dose de 0,5 mg dans le cadre d'une étude de prolongation ; les patients qui recevaient de l'IFN $\beta$ -1a sont passés au fingolimod, tandis que les patients qui recevaient déjà du fingolimod ont simplement poursuivi leur traitement. Un an après le début de cette étude de prolongation, les taux de rechutes et l'activité inflammatoire observable à l'IRM avaient significativement baissé chez les patients qui avaient pris du fingolimod pendant les deux années complètes par rapport aux patients qui étaient passés au fingolimod après un an<sup>96</sup>.

Ces deux études à large échelle ont testé une autre dose de fingolimod (1,25 mg) mais ont conclu qu'elle n'était pas plus efficace qu'une dose de 0,5 mg alors qu'elle augmentait le risque d'événements indésirables<sup>34</sup>.

### 3.7.3 Événements indésirables

Les événements indésirables les plus couramment associés à un traitement au fingolimod sont les suivants : infections provoquées par le virus influenza, maux de tête, toux, diarrhée, modifications de la fonction hépatique (augmentation du taux d'ALAT) et maux de dos<sup>34</sup> (Figures 10 et 11). D'autres événements ont été observés plus fréquemment chez les patients traités par fingolimod que chez les patients prenant le placebo : dyspnée, hypertension, bronchites, vision floue, migraines, lymphopénie et leucopénie<sup>94</sup>.

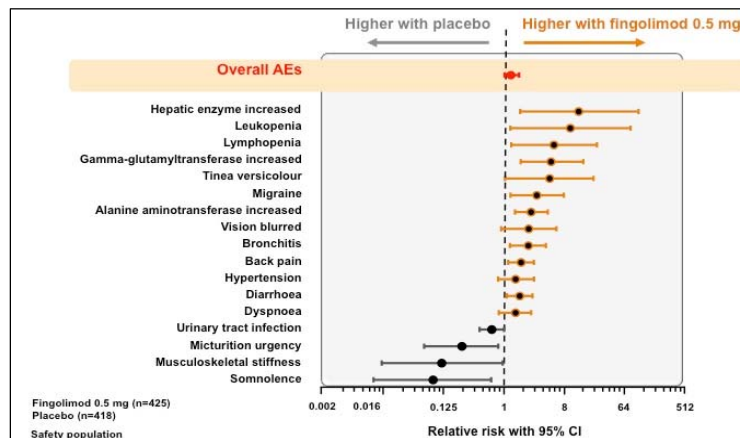


Figure 10 : Événements indésirables du fingolimod par rapport au placebo

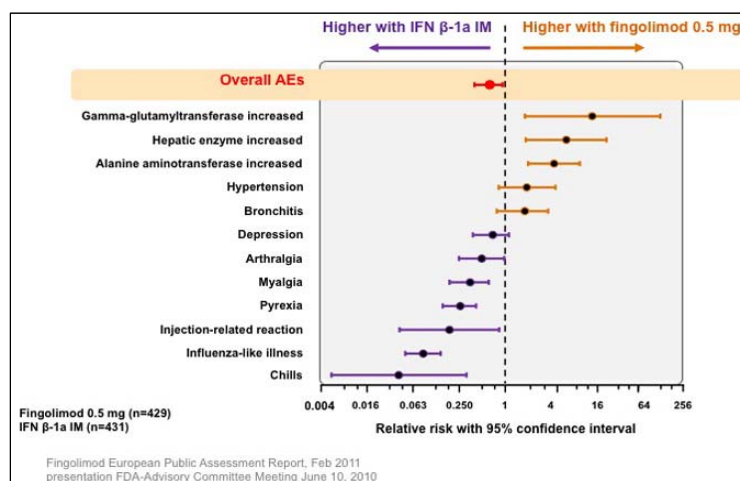


Figure 11 : Événements indésirables du fingolimod par rapport à l'IFN

Une baisse passagère du rythme cardiaque ayant été observée chez certains patients, il est recommandé de garder les patients en observation pendant 6 heures après la prise de la première dose afin de détecter tout signe de bradycardie et si des symptômes se déclarent, d'hospitaliser les patients jusqu'à ce que ces symptômes disparaissent<sup>34</sup>. Si l'actuel RCP européen pour le fingolimod recommande une observation pour détecter des signes ou symptômes de bradycardie<sup>34</sup>, d'autres pays conseillent d'effectuer un contrôle ECG. Une récente lettre adressée par Novartis aux professionnels de la santé européens fournit une liste de recommandations relatives à la période d'observation de 6 heures :

- Il faut disposer d'un ECG à 12 dérivations de référence et de décharge
- Il faut effectuer un monitoring ECG continu pendant la période d'observation de 6 heures à compter de la première dose
- Il faut prendre la tension et mesurer le rythme cardiaque du patient au moins une fois par heure.

Des recommandations spécifiques incitant à poursuivre une surveillance approfondie sont également émises lorsque les patients présentent des signes et symptômes suggérant une bradycardie ou des modifications à l'ECG. Certains centres auront peut-être adapté ces recommandations afin de rédiger des protocoles internes.

Il faut impérativement avertir les patients traités au fingolimod de signaler immédiatement tout signe ou symptôme de bradycardie (étourdissements, souffle court, etc.) au personnel infirmier ou au médecin.

Des **œdèmes maculaires** ont également été signalés par un petit nombre de patients (0,4 % avec 0,5 mg dans le programme de développement clinique). Par conséquent, il convient d'examiner les yeux des patients 3 à 4 mois après le début du traitement ou si des troubles visuels se déclarent en cours de traitement<sup>34</sup>. Les patients atteints de diabète ou possédant des antécédents d'uvéite doivent également passer un examen des yeux avant d'entamer le traitement. Si un œdème maculaire est suspecté, le traitement doit être interrompu. L'œdème se résorbera généralement après l'arrêt du fingolimod. Il faut néanmoins adresser rapidement le patient à un spécialiste au cas où les symptômes qu'il présente ne pourraient pas être attribués avec certitude à un œdème maculaire ou à une névrite optique due à la SEP.

#### **œdèmes maculaires**

L'œdème maculaire est une maladie non douloureuse caractérisée par le gonflement ou l'épaississement de la rétine centrale. Elle s'accompagne généralement (mais pas toujours) d'une vision floue ou brouillée.

D'autres tests peuvent s'imposer avant ou pendant un traitement par fingolimod, notamment un test de grossesse (qui doit être négatif) avant l'examen, des tests de la fonction hépatique, un état du virus varicelle-zona (VZV : varicella-zoster virus), un hémogramme et une mesure de la tension. En outre, les patients peuvent être soumis à un risque accru d'infections respiratoires, il faut donc leur demander de signaler tout symptôme d'infection au médecin ou au centre SEP<sup>34</sup>. Compte tenu d'une infection létale par VZV pendant les études pivots, il est recommandé de vacciner les patients dont le résultat au test d'anticorps anti-VZV est négatif avant d'entamer le traitement. Les tests exigés par un traitement au fingolimod sont résumés dans le Tableau 12.

Les vaccins perdent parfois en efficacité pendant un traitement par fingolimod et jusqu'à 2 mois après son interruption. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée pendant cette période.

Le personnel infirmier spécialisé dans le traitement de la SEP doit en parler aux patients et les aider à organiser leur mode de vie de manière à éviter de devoir se faire vacciner durant ce laps de temps.

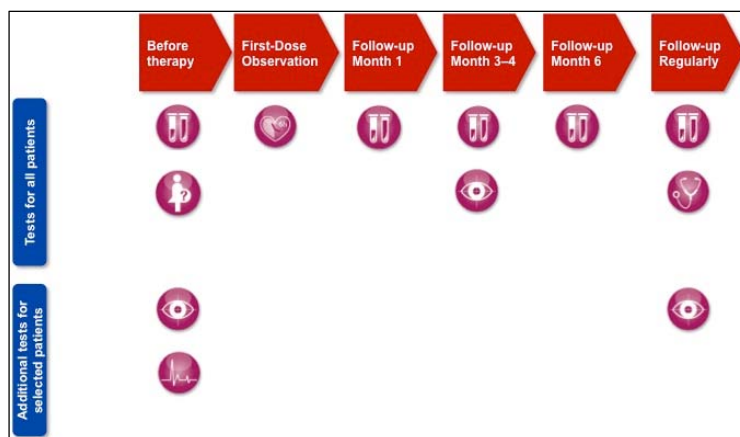


Figure 12 : Tests à effectuer avant et pendant un traitement par fingolimod

### 3.7.4 Considérations pour le personnel infirmier

Comme l'indique le résumé ci-dessus, de nombreux examens s'imposent avant de prendre du fingolimod, au moment de la prise de la première dose et pendant le suivi de routine.

Par ailleurs, les patients trouveront que la prise orale d'un médicament est plus facile et plus simple, sans compter qu'elle leur évite de devoir s'injecter le traitement. Pourtant, même si le fingolimod est un traitement oral, il peut, à l'instar d'autres TMM, s'accompagner d'événements indésirables et exiger un suivi et une surveillance ainsi qu'un certain degré d'engagement de la part du patient qui doit faire preuve d'observance ou adhésion thérapeutique. Le personnel infirmier joue un rôle clé au moment de communiquer les effets positifs d'un traitement oral (en termes de confort) mais aussi quand il faut expliquer au patient les éventuels événements indésirables dont il doit avoir connaissance, ainsi que les signes et symptômes qu'il doit signaler immédiatement au personnel infirmier, au médecin ou aux deux. Le personnel infirmier spécialisé dans la SEP participera probablement à l'initiation de la surveillance du traitement, en apportant un soutien en cas d'effets indésirables et en favorisant l'adhésion du patient au traitement prescrit.



Le fingolimod est un TMM oral testé chez des patients atteints de SPRR. Il est supérieur au placebo sur une période de 2 ans et une étude d'une durée de 1 an a montré qu'il était supérieur à l'IFN $\beta$ -1a administré par voie intramusculaire une fois par semaine. Il s'accompagne d'exigences particulières concernant les examens à effectuer avant et pendant le traitement, notamment une observation de 6 heures après la prise de la première dose.

## 3.8 Natalizumab

### 3.8.1 Introduction

Le natalizumab est un [anticorps](#) monoclonal qui inhibe la migration des lymphocytes à travers la barrière hémato-encéphalique, les empêchant de pénétrer dans le SNC. À l'instar du fingolimod, il ne

provoque aucune déplétion lymphocytaire et à l'arrêt du traitement, les niveaux de lymphocytes reviennent à la normale, ce qui implique également que la maladie redevient active<sup>97,98</sup>.

#### **anticorps**

Les anticorps sont des protéines d'origine naturelle produites par le système immunitaire en réponse à des substances étrangères. Une fois émis par le corps, ils identifient des protéines spécifiques (antigènes) à la surface de bactéries, de virus et de toxines et se lient à elles pour aider le corps à lutter contre la maladie. Les anticorps monoclonaux, comme le natalizumab, sont produits dans des systèmes de culture cellulaire. Ils peuvent être conçus de manière à se lier à des récepteurs que possèdent les cellules normales du corps. En reconnaissant ces récepteurs et en s'y attachant, les anticorps monoclonaux sont en mesure d'interférer avec des réponses cellulaires, qu'elles soient normales ou non, ou de les modifier. C'est cette caractéristique qui fait tout l'intérêt des anticorps monoclonaux dans le traitement de certaines maladies.

L'utilisation du natalizumab varie en fonction des pays, mais il est le plus souvent administré aux patients qui sont atteints d'une **SPRR à évolution rapide** ou qui présentent des rechutes malgré la prise de TMM.

#### **SPRR à évolution rapide**

La SPRR à évolution rapide est définie par la survenue de 2 rechutes incapacitantes ou plus sur un an et 1 ou plusieurs lésions rehaussées par gadolinium à l'IRM ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par comparaison avec une IRM antérieure récente.

Le natalizumab s'administre sous la forme d'une perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines (Tableau 13), suivie d'une observation de 1 heure de manière à dépister tout signe d'hypersensibilité<sup>35</sup>.

Nom générique	Nom commercial	Voie d'administration	Dose	Fréquence
<b>Natalizumab</b>	Tysabri	Perfusion IV (1 heure)	300 mg	Toutes les 4 semaines

**Tableau 13 : Natalizumab dans un contexte de SEP**

### **3.8.2 Efficacité**

L'efficacité du natalizumab au sein d'une population de patients atteints de SPRR presque vierge de tout traitement étudiée sur une période de 2 ans est présentée dans le Tableau 14<sup>98</sup>.

Agent	Dosage	Réduction du taux annuel de rechutes* (%)	Patients épargnés par les rechutes pendant 2 ans (%)	Délai moyen avant la 1re rechute (j)	Réduction de la progression de la maladie* (%)
Natalizumab	300 mg par IV toutes les 4 semaines	68	67	N/R	42

\* Par rapport à un placebo

**Tableau 14 : Efficacité du natalizumab dans un contexte de SPRR<sup>98</sup>**

Il convient de rappeler que dans de nombreux pays, le natalizumab est proposé uniquement après l'échec d'un traitement « de première intention » ou dans les cas de SPRR à évolution rapide ; on ignore toutefois si le natalizumab affichera l'efficacité observée lors des essais cliniques de phase III au sein de cette population de patients plus gravement atteints.



### 3.8.3 Événements indésirables

Lors des essais cliniques, le natalizumab a montré qu'il était bien toléré ; les événements indésirables les plus couramment signalés sont des étourdissements, des nausées, de l'urticaire, mais aussi des crises de frissons en association avec les perfusions. Jusqu'à 4 % des patients ont souffert d'hypersensibilité, tandis que moins de 1 % ont subi un choc anaphylactique. Hypotension et hypertension, douleurs dans la poitrine, malaise pulmonaire, dyspnée et œdème de Quincke comptent également au nombre des symptômes recensés<sup>35</sup>.

Effet indésirable	Natalizumab (%)	Placébo (%)
Généraux		
Maux de tête	38	33
Fatigue	27	21*
Arthralgie	19	14
Urgences mictionnelles ou pollakiurie	9	7
Réaction allergique	9	4*
Malaise pulmonaire	5	3
Saignements localisés	3	2
Frissons	3	1
Syncope	3	3
Infections		
Voies urinaires	20	17
Voies respiratoires inférieures	17	16
Gastroentérite	11	9
Vaginite	10	6
Amygdalite	7	5
Dépression	19	16
Troubles gastro-intestinaux		
Gêne abdominale	11	10
Résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique	5	4
Peau		
Éruptions cutanées	11	9
Dermatite	7	4
Prurit	4	2
Troubles menstruels		
Menstruations irrégulières/dysménorrhée	7	4
Aménorrhée	2	1
Troubles neurologiques		
Vertiges	6	5
Tremblements	3	3
<b>Événements indésirables graves</b>		
Rechute	6	13*
Cholélithiase	<1	<1
Nécessité de suivre une rééducation	<1	,2
Infections des voies urinaires	<1	0
Dépression	<1	<1
Choc anaphylactique	<1	0
Hypersensibilité	<1	0

Chute	<1	<1
Cancer du sein	<1	0
Réaction anaphylactoïde	<1	0
Convulsions	<1	<1
Gastrite	<1	0
Dysplasie cervicale	<1	0
Intoxication alcoolique	<1	<1
Traumatisme crânien	<1	<1
Brûlure thermique	<1	0

**Tableau 15 : Événements indésirables survenus pendant un traitement au natalizumab dans un contexte de SPRR<sup>98</sup>**

Le traitement par natalizumab a été associé à des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LMP). La LMP est une infection opportuniste due au virus JC (virus John Cunningham), elle peut s'avérer fatale ou provoquer une grave incapacité. De telles infections sont courantes mais restent latentes chez les personnes dotées d'un système immunitaire sain. Avant l'introduction du natalizumab, la LMP s'observait principalement chez les patients immunodéficients, en raison par exemple du VIH ou d'un traitement immunosuppresseur. Les symptômes de LMP sont variés, ils évoluent sur plusieurs jours ou plusieurs semaines et comprennent notamment une faiblesse d'un côté du corps ou une maladresse des membres, des troubles visuels et des troubles de la pensée, de la mémoire et de l'orientation, avec de la confusion et des changements de personnalité pour corollaire. La progression de déficiences peut entraîner la mort ou un handicap sévère en quelques semaines ou quelques mois. Une étude récente indique que la combinaison de trois facteurs de risque – résultat positif au test de dépistage des anticorps du virus JC, prise d'immunosuppresseurs et durée du traitement par natalizumab – conduit au risque le plus élevé de voir des patients atteints de SEP traités par natalizumab développer une LMP<sup>99</sup>.

Le 29 février 2012, il y avait 212 cas confirmés de LMP au sein d'une population de 99 571 patients traités par natalizumab (2,1 cas pour 1000 patients). Des données publiées dernièrement dans le *New England Journal of Medicine*<sup>99</sup> modifient légèrement ces niveaux de risque pour les patients positifs au test de dépistage des anticorps du virus JC :

- Pas de traitement antérieur par immunosuppresseurs ni d'exposition pendant 1 à 24 mois : 0,56 pour 1 000 (95 % CI de 0,36 à 0,83)
- Pas de traitement antérieur par immunosuppresseurs ni d'exposition pendant 25 à 48 mois : 4,6 pour 1 000 (95 % CI de 3,7 à 5,6)
- Traitement antérieur par immunosuppresseurs et exposition pendant 1 à 24 mois : 1,6 pour 1 000 (95 % CI de 0,91 à 2,6)
- Traitement antérieur par immunosuppresseurs et exposition pendant 25 à 48 mois : 11,1 pour 1 000 (95 % CI de 8,3 à 14,5)

Dans ce contexte, les immunosuppresseurs incluent plusieurs agents qui ont été utilisés hors homologation dans le traitement des poussées de SEP d'un niveau de gravité élevé, comme la mitoxantrone, le méthotrexate, l'azathioprine, le cyclophosphamide et le mycophénolate mofétil.

On conseille dès lors aux personnes qui vont prendre du natalizumab de passer un [test de dépistage des anticorps du virus JC](#).

#### **test de dépistage des anticorps du virus JC**

Le test de dépistage des anticorps du virus JC indique si le sujet a été exposé au virus JC grâce à la détection des anticorps correspondants ; une personne qui possède ces anticorps présente un risque élevé de contracter une LMP, contrairement aux personnes dont le test se révèle négatif. Un test commercial a été introduit en 2011 et la notice du natalizumab conseille maintenant aux patients de passer le test avant de prendre le traitement et à intervalles réguliers tout au long de la prise du traitement afin de dépister d'éventuelles nouvelles infections. Le test fait désormais partie de l'examen de routine que passent les personnes entamant un traitement par natalizumab et peut réduire significativement le risque de LMP. Il ne permet pas de savoir si un sujet particulier développera ou non une LMP. Il donne une indication du niveau de risque d'un individu, information qui peut ensuite étayer les décisions concernant le traitement en cours. Un test positif exige un suivi minutieux de la santé du patient pendant toute la durée du traitement par natalizumab.

Jusqu'à novembre 2013, il y avait 418 cas confirmés de LEMP.<sup>100</sup> En conséquence de ces données, les risques de LEMP sont de 1 pour 10 000 si le patient est négatif au virus JC. Si le patient est positif au virus JC, les risques sont de 1 pour 1 429 les 2 premières années, de 1 pour 189 des mois 25 à 48 et de 1 pour 164 des mois 49 à 72. Si le patient est positif au virus JC et qu'il a déjà eu une immunosuppression, leur risque d'avoir une LEMP est de 1 pour 556 les 2 premières années et de 1 pour 89 des mois 25 à 48.

Prévoir une interruption de traitement par natalizumab pourrait diminuer le risque de LEMP, mais aucune étude prospective avec témoins n'a auparavant examiné les effets de l'interruption de traitement par natalizumab. RESTORE était une étude exploratoire randomisée partiellement contrôlée contre placebo examinant l'activité de la SEP pendant une interruption de 24 semaines de natalizumab.<sup>101</sup> Malgré l'utilisation d'autres traitements, l'activité IRM et clinique de la SEP sont réapparues lors de l'interruption du natalizumab chez certains patients qui n'avaient pas eu de rechute pendant 1 an. Ainsi, l'arrêt du natalizumab semble augmenter le risque de rechute de SEP ou l'activité IRM de la maladie par rapport à un traitement continu au natalizumab.

#### **3.8.4 Considérations pour le personnel infirmier**

Le natalizumab peut être très efficace, mais il faut prendre quelques précautions et le personnel infirmier spécialisé dans le traitement de la SEP doit être prêt à conseiller les patients de manière appropriée et si nécessaire, organiser des tests de dépistage des anticorps du virus JC avant et pendant le traitement.

Il doit également informer les patients des éventuels événements indésirables susceptibles de survenir entre les perfusions et, le cas échéant, lui demander de les signaler. Les patients qui prennent du natalizumab et le personnel soignant doivent être plus spécifiquement informés des premiers signes et symptômes de LMP (par exemple, une faiblesse d'un côté du corps ou une maladresse des membres, des troubles visuels et des troubles de la pensée, de la mémoire et de l'orientation qui provoquent de la confusion et des changements de personnalité, mais aussi des symptômes cognitifs ou psychiatriques)<sup>35</sup>.



Une dose de natalizumab en IV toutes les 4 semaines a montré une activité significative contre la SPRR par rapport à un placebo, sans compter que le médicament est généralement bien toléré. Conformément aux indications de l'EMA, le natalizumab s'utilise chez les patients atteints de SPRR à évolution rapide ou d'une SEP qui reste active malgré la prise d'un TMM.

## 3.9 Mitoxantrone

### 3.9.1 Introduction

La mitoxantrone, un immunosuppresseur, a également été étudiée chez des personnes atteintes de SEP et bien qu'elle ne soit pas autorisée dans de nombreux pays, les États-Unis et d'autres états l'ont homologuée dans les cas de SPRR et de SPRP de forme évolutive et de mais elle peut également être utilisée dans d'autres contextes.

La mitoxantrone est généralement administrée par intraveineuse, à raison d'une dose de 12 mg/m<sup>2</sup> tous les 3 mois (Tableau 16)<sup>102</sup>.

Nom générique	Nom commercial	Voie d'administration	Dose	Fréquence
Mitoxantrone	Novantrone, Génériques	IV	12 mg/m <sup>2</sup>	Tous les 3 mois

Tableau 16 : La mitoxantrone dans un contexte de SEP

### 3.9.2 Efficacité

Lors d'une étude menée auprès de patients atteints de SPRR ou de SPPS évolutive la mitoxantrone a réduit la progression de l'incapacité par comparaison avec un placebo<sup>102</sup>. Même si l'analyse du résultat principal de cette étude était différente de celle utilisée dans d'autres essais sur des TMM, l'évaluation du taux de rechutes annuel indique une réduction de 63 % l'année 1 par rapport au placebo, et de 68 % l'année 2 (66 % pour les années 1 et 2 cumulées). Plus d'un tiers des patients n'avaient subi aucune rechute (57 %) par comparaison avec les patients ayant reçu un placebo (37 %) à la fin de l'année 2<sup>102</sup>.

D'autres études de moindre envergure ont confirmé l'effet du traitement sur ces populations<sup>103</sup>.

### 3.9.3 Événements indésirables

Jusqu'à 75 % des patients qui reçoivent de la mitoxantrone souffrent de nausées et de vomissements. La mitoxantrone est associée à l'aplasie médullaire (leucopénie), mais aussi à des anomalies de la fonction cardiaque (insuffisance cardiaque congestive, réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche)<sup>104</sup>. Ainsi, il est recommandé de ne pas administrer de mitoxantrone aux patients qui présentent une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à la limite basse normale<sup>105</sup> et par ailleurs, d'effectuer un contrôle avant et pendant le traitement. Ce contrôle doit notamment comporter une évaluation de la FEVG et un ECG<sup>105</sup>. Une formule sanguine complète doit également être réalisée avant chaque injection.

De plus, il ne faut pas administrer une dose cumulée de plus de 140 mg/m<sup>2</sup> aux patients atteints de SEP<sup>105</sup>; ce volume correspond à 11 doses selon le calendrier recommandé (12 mg/m<sup>2</sup>), soit 3 ans de traitement.

Lors du suivi d'une population de plus de 800 patients atteints de SEP ayant reçu de la mitoxantrone, un patient a souffert d'une insuffisance cardiaque congestive et 5 % des patients ont présenté une réduction asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, qui s'est révélée persistante chez 11 d'entre eux. Il y a également eu deux cas de leucémie liée au traitement<sup>106</sup>. Ces problèmes, et en particulier l'homologation du fingolimod et du natalizumab, impliquent que la mitoxantrone n'est plus considérée comme un traitement « de première intention » dans un contexte de SPRR.

### 3.9.4 Considérations pour le personnel infirmier

La mitoxantrone est un immunosuppresseur et il est conseillé de suivre les étapes requises pour une chimiothérapie cytotoxique lors de sa préparation et de son administration<sup>103</sup>. Les médecins doivent avoir de l'expérience dans l'utilisation de cytotoxiques et on recommande généralement d'administrer la mitoxantrone par perfusion intraveineuse lente afin de réduire le risque de cardiotoxicité<sup>103</sup>. Les patients qui souffrent de nausées et de vomissements seront peut-être soulagés par un antiémétique, certains centres en administrent même à titre prophylactique avant la première dose. Comme indiqué dans le chapitre 3.9.3, les patients doivent également passer une ECG et faire une prise de sang pour une formule sanguine complète avant chaque injection de mitoxantrone<sup>103</sup>. Pendant la perfusion, il faut également prêter attention aux signes d'extravasation, qui dans les cas les plus graves, peut provoquer une nécrose tissulaire<sup>103</sup>.



La mitoxantrone est un immunosuppresseur qui s'utilise dans les cas de SPRR et de SPRP ou dans les cas de SPRR évolutive. Elle est associée à un risque de toxicité cumulée pour la fonction cardiaque ainsi qu'à des leucémies, si bien que la durée du traitement est limitée à 3 ans.



Comment pourriez-vous aider une personne atteinte de SEP à formuler des attentes raisonnables et réalistes par rapport aux traitements proposés ?

La personne atteinte de SEP doit savoir que les TMM réduisent le taux de rechutes d'un tiers. Ce qui signifie par ailleurs qu'elle risque malgré tout d'en avoir. Aucun traitement n'est efficace chez tous les patients et il est difficile de savoir à l'avance si le médicament aidera la personne concernée.

Un TMM est un traitement à long terme, dont l'efficacité n'est pas immédiate. Les patients doivent en avoir conscience et il convient de le leur rappeler à chaque consultation de suivi. Le personnel infirmier peut faire l'analogie avec un investissement à long terme : il n'y a pas de retour sur investissement direct, les bénéfices arrivent avec le temps.

Les personnes atteintes de SEP sont généralement vulnérables et consultent des sites internet douteux à la recherche d'un « remède ». Il est donc primordial de leur fournir des informations précises et fondées sur des preuves concernant les traitements envisageables ainsi que des adresses de sites internet « fiables ».

## 3.10 Teriflunomide

### 3.10.1 Introduction

Le tériflunomide, un TMM oral, a été approuvé en août 2013 dans le cadre du traitement de la SPRR. Il empêche la division des cellules qui se divisent rapidement de progresser vers la phase de réplication de l'ADN du cycle cellulaire. Comme les lymphocytes T sont des cellules qui se divisent rapidement, ils sont touchés par le tériflunomide, donc ils sont moins nombreux à envahir le SNC et à attaquer les neurones.

Nom générique	Nom commercial	Voie d'administration	Dose	Fréquence
Teriflunomide	Aubagio	Orale	14 mg	Tous les jours

Tableau 17: Le teriflunomide dans un contexte de SEP

### 3.10.2 Efficacité

Les résultats de l'essai TEMSO ont montré une diminution significative du taux de rechutes annuel et une accumulation soutenue de l'invalidité pour des doses de 7 mg et 14 mg par jour par rapport au placebo.<sup>107</sup> Ces deux doses de tériflunomide ont diminué le taux de rechutes annuel d'environ un tiers par rapport au placebo. La dose la plus élevée (14 mg par jour) a diminué le risque de progression de l'invalidité (soutenue pendant 12 semaines) de 30 %.

Un deuxième essai, TOWER, a montré une diminution significative des taux de rechutes annuels et une accumulation soutenue de l'invalidité pour une dose de 14 mg *versus* un placebo.<sup>108</sup> La dose la plus élevée a diminué les taux de rechutes de 36 % par rapport au placebo et a réduit le risque de progression de l'invalidité (soutenue pendant 12 semaines) de 31,5 %. Les résultats principaux de ces deux essais sont présentés dans le tableau X.

Essai	Dosage	Réduction du taux annuel de rechutes* (%)	Patients épargnés par les rechutes pendant 2 ans (%)	Réduction de la progression de la maladie* (%)
TEMSO	14 mg orally once daily	31.5	57	30
TOWER	14 mg orally once daily	36	52	31.5

\*vs placebo

Tableau 18: Efficacité du teriflunomide dans un contexte de SPRR<sup>107,108</sup>

Un troisième essai de phase III, TENERE, a comparé deux doses de tériflunomide à l'interféron beta-1a chez 324 personnes sur deux ans.<sup>109</sup> Le tériflunomide n'a pas montré de supériorité statistiquement significative par rapport à l'interféron dans le cadre de la réduction du risque d'échec du traitement (le critère d'évaluation combiné primaire de l'étude). Avec la plus forte dose (14 mg), 37,8 % des patients ont eu une rechute avérée ou ont définitivement abandonné le traitement sur une période de 2 ans par rapport à 42,3 % pour les patients traités par interféron. En général, les patients ont rapporté une plus grande satisfaction et moins de fatigue avec le tériflunomide qu'avec l'IFNβ-1a.

Agent	Dosage	Time to failure at week 48 (%)	Annual relapse rate (%)
Teriflunomide	14 mg orally once daily	37	0.26
IFNβ-1a	44 µg SC 3 x weekly	33	0.22
P-value		NS	NS

Tableau 19: Efficacité du teriflunomide par rapport à l'IFNβ-1a IM

L'essai de phase III « TOPIC » le plus récemment rapporté portait sur l'effet du tériflunomide versus un placebo chez les patients présentant les premiers signes cliniques de SEP.<sup>110</sup> L'étude a attribué au hasard à 618 patients avec un SCI soit des doses de 7 mg ou 14 mg de tériflunomide oral une fois par jour soit un placebo. La durée moyenne d'exposition au tériflunomide dans l'étude TOPIC était d'environ 16 mois. L'étude a rapporté que le tériflunomide réduisait significativement le risque de conversion en SEP cliniquement définitive chez les patients souffrant d'un SCI. Les résultats ont montré une diminution de 37 % contre un placebo concernant la conversion en SEP cliniquement définitive (critère d'évaluation principal) pour la dose de 7 mg et une diminution de 43 % pour la dose de 14 mg. On a aussi retrouvé une diminution significative allant de 30 à 35 % concernant le critère d'évaluation secondaire d'une nouvelle rechute ou lésion clinique sur l'IRM avec les deux doses.

Avec les résultats des études TEMSO et TOWER, ces conclusions soutiennent l'effet bénéfique du tériflunomide chez les patients présentant une SPRR tôt ou tard dans la progression de la maladie.

### 3.10.3 Événements indésirables

Les effets indésirables les plus courants associés au traitement sont une augmentation des taux d'alanine aminotransférase, l'alopécie, la diarrhée, la grippe, des nausées et une paresthésie. Le tériflunomide est contre-indiqué chez les patients présentant une dysfonction hépatique grave, sur la base de rapports de pharmacovigilance concernant des lésions hépatiques graves, dont une insuffisance hépatique fatale chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traitée par léflunomide.

### 3.10.4 Considérations pour le personnel infirmier

Des mises en garde concernant la santé par rapport au tériflunomide comprennent un taux élevé d'enzymes hépatiques, éventuellement une hépatotoxicité et un risque tératogène. Ainsi, il existe un certain nombre de tests biologiques qui doivent être effectués avant et pendant le traitement.

Timeframe	Suggested parameters to monitor
<b>Prior to initiation</b>	<p>CBC and LFTs (within 6 months prior to initiation)</p> <p>Measure blood pressure</p> <p>Screen for latent tuberculosis</p> <p>Pregnancy test</p>
<b>After initiation</b>	<p>Monthly LFTs for the first 6 months, then every 6 months thereafter</p> <p>CBC should be assessed if signs/symptoms of hematologic toxicity</p> <p>Monitor blood pressure periodically</p>

CBC, complete blood count; LFT, liver function test.

**Tableau 20: Safety monitoring guidelines for teriflunomide**

Les patients doivent être informés qu'ils doivent prévenir leur infirmier immédiatement s'ils présentent des symptômes liés à des problèmes hépatiques (nausées, vomissements, douleurs stomacales, perte d'appétit, fatigue, jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées), des problèmes cutanés importants (rougeurs ou décollement), une infection (fièvre, fatigue, courbatures, frissons, nausées, vomissements), ou bien une maladie pulmonaire interstitielle (toux, dyspnée, avec ou sans fièvre).



Les patients doivent aussi être informés qu'ils doivent prévenir leur professionnel de santé si des symptômes de neuropathie périphérique (engourdissement et picotements dans les mains et les pieds différents des symptômes de SEP), des problèmes rénaux (douleurs des flancs), une augmentation du taux de potassium (nausées ou palpitations) ou une forte tension apparaissent. Il est aussi important que les patients consultent leur professionnel de santé avant de prendre un nouveau traitement. Informez les patients d'éviter les vaccins à virus vivants pendant et après le traitement sans avoir consulté un professionnel de santé.

### Contraception et grossesse

D'après les données issues d'études animales, il existe un risque élevé d'avoir un enfant présentant des anomalies congénitales s'il y a eu une prise de tériflunomide lors de la grossesse. La FDA liste le tériflunomide dans la catégorie X à risque en cas de grossesse. Le tériflunomide reste longtemps dans le sang après l'arrêt du traitement, donc le risque peut persister jusqu'à deux ans. Les femmes en âge de procréer doivent obtenir un test de grossesse négatif avant de prendre le traitement médicamenteux. Elles doivent aussi utiliser une méthode de contraception efficace lors du traitement et ce pendant deux ans après l'arrêt du tériflunomide.

Les femmes qui pensent être enceintes pendant la prise de tériflunomide, ou dans les deux ans après l'arrêt du traitement, doivent contacter leur médecin généraliste immédiatement pour effectuer un test de grossesse. Si le test confirme la grossesse, le taux sanguin de tériflunomide sera rapidement diminué pour atteindre des niveaux raisonnables grâce à la prise de certains médicaments (cholestyramine ou charbon actif). Les femmes qui souhaitent avoir un enfant doivent arrêter la prise de tériflunomide. Le retrait du tériflunomide peut être accéléré grâce aux médicaments décrits ci-dessus. Un test sanguin confirmera que les taux de tériflunomide sont assez bas et qu'une grossesse est sans danger.

Les hommes sont invités à ne pas concevoir d'enfant lorsqu'ils sont sous traitement car le tériflunomide peut être transmis via le sperme et le degré d'absorption par voie vaginale n'est pas bien déterminé. Ainsi, toutes les personnes sous tériflunomide doivent absolument être sous contraception.

## 3.11 Dimethyl Fumarate

### 3.11.1 Introduction

Le dimethyl fumarate (DMF) est le TMM oral le plus récemment approuvé dans le cadre du traitement des rechutes de SEP. La dose de départ de DMF est de 120 mg par voie orale deux fois par jour pendant 7 jours et augmente à 240 mg par voie orale deux fois par jour. Le DMF a démontré sons efficacité en tant que traitement de première intention et devrait être considéré comme tel lors du choix du traitement pour les personnes atteintes de SPRR. On considère que le DMF agit sur la SEP via plusieurs mécanismes éventuels. On a constaté qu'il induisait l'apoptose des lymphocytes T, protégeait éventuellement du stress oxydatif, inhibait l'adhésion moléculaire, et que peut-être il faisait évoluer la réponse immunitaire vers une réponse des lymphocytes T auxiliaires.

Nom générique	Nom commercial	Voie d'administration	Dose	Fréquence
Dimethyl fumarate	Tecfidera	Orale	120 mg twice daily for 7 d, then 240 mg twice daily	Deux fois par jour

Tableau 21: Le dimethyl fumarate dans un contexte de SEP

### 3.11.2 Efficacité

L'étude DEFINE (détermination de l'efficacité et de l'innocuité du fumarate oral dans le cadre de la SPRR) a comparé la prise de 240 mg de DMF deux fois par jour contre un placebo.<sup>111</sup> Le critère d'évaluation principal de l'étude a été atteint, avec un pourcentage de patients qui faisaient une rechute après 2 ans de 27 % pour le DMF et de 46 % pour le placebo ( $P < 0,001$ ). De plus, les critères d'évaluation secondaires concernant le taux de rechutes annuel et le temps écoulé jusqu'à la progression de l'invalidité étaient significatifs. Le taux de rechutes annuel était de 0,17 pour le DMF et de 0,36 pour le placebo ( $P < 0,001$ ), ce qui est cohérent avec la diminution relative de 53 % dans le groupe DMF, et la progression de l'invalidité avérée ayant lieu pendant les deux années de l'étude était de 16 % pour le DMF et de 27 % pour le placebo ( $P = 0,005$ ). En outre, les mesures IRM de nouvelles lésions T2 ou de lésions s'élargissant et le nombre de lésions prenant le contraste au gadolinium étaient significativement réduites avec le DMF par rapport au placebo.

L'étude CONFIRM a comparé le DMF à une dose de 240 mg deux fois par jour contre un placebo et a utiliser un comparateur de référence ouvert de l'acétate de glatiramère à une dose de 20 mg en sous-cutané une fois par jour.<sup>112</sup> Le critère d'évaluation principal du taux de rechutes annuel était significativement plus bas à 0,22 pour le DMF deux fois par jour avec 0,29 pour l'acétate de glatiramère, et à 0,4 pour le placebo, démontrant ainsi une diminution relative de 44 % pour le DMF ( $p < 0,001$ ) et de 29 % pour l'acétate de glatiramère ( $p = 0,01$ ). Il y avait également des diminutions significatives concernant les nouvelles lésions T ou les lésions s'élargissant dans tous les groupes de traitement par rapport au placebo ( $p < 0,001$  pour chaque comparaison). Contrairement à l'étude DEFINE, il n'y avait pas de différence significative concernant la progression de l'invalidité lors de la comparaison avec le placebo dans l'étude CONFIRM.

Il n'y a pas eu d'étude clinique comparative entre le DMF et les autres TMM. Néanmoins, Hutchinson et al ont récemment effectué une méta-analyse à l'aide de mélanges de comparaison de traitements.<sup>113</sup> Les mélanges de comparaison de traitements sont généralement utilisés en l'absence de comparaisons directes suffisantes permettant d'analyser différents essais cliniques. Les investigateurs ont analysé les données de 27 essais cliniques randomisés concernant des traitements modificateurs de la maladie à l'aide des posologies standard approuvées par la FDA et ont démontré qu'une dose de 240 mg de DMF deux fois par jour réduit significativement le taux de rechutes annuel par rapport au placebo, à l'IFN, à l'acétate de glatiramère et au tériflunomide. Aucune différence significative n'a été retrouvée lors de la comparaison du DMF au fingolimod. L'efficacité du natalizumab était meilleure que celle du DMF pour réduire le taux de rechutes annuel dans cette méta-analyse.

### 3.11.3 Événements indésirables

Le DMF peut entraîner des rougeurs de la face et du cou (par ex. chaleur, rougeur, démangeaisons, et/ou sensation de brûlure). En effet, 40 % des patients prenant du DMF ont rapporté des rougeurs de la face et du cou, principalement légères voire modérées. La prise de DMF lors d'un repas peut réduire ces rougeurs. Le DMF peut aussi entraîner des manifestations gastro-intestinales (GI) (par ex. nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et dyspepsie). Les manifestations GI les plus rapportées dans les études cliniques étaient : les douleurs abdominales (18 % vs 10 %), la diarrhée (14 % vs 11 %) et les nausées (12 % vs 9 %). L'incidence des effets indésirables diminuait en même temps de le temps de traitement augmentait. Le DMF n'était pas associé à un risque élevé de malignités, d'infections graves ou de maladies opportunistes.

Un cas de LEMP a été rapporté chez une personne prenant du DMF.<sup>114</sup> Cette personne, qui est décédée suite à des complications d'une pneumonie, prenait du DMF depuis plus de quatre ans. La responsabilité directe du DMF n'est pas encore avérée pour ce cas de LEMP, d'autres facteurs ont

pu interférer. Biogen travaille avec les autorités réglementaires afin de s'assurer que les information de prescription pour le DMF comprennent les mises en garde appropriées.

Adverse Reactions Reported for Tecfidera 240 mg BID at ≥2% Higher Incidence Than Placebo <sup>1</sup>	Tecfidera (n=769)	Placebo (n=771)
<b>Blood and Lymphatic System Disorders</b>		
Lymphopenia	2%	<1%
<b>GI Disorders</b>		
Abdominal Pain	18%	10%
Diarrhea	14%	11%
Nausea	12%	9%
Vomiting	9%	5%
Dyspepsia	5%	3%
<b>Vascular Disorders</b>		
Flushing	40%	6%
<b>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</b>		
Pruritus	8%	4%
Rash	8%	3%
Erythema	5%	1%
<b>Investigations</b>		
Albumin Urine Present	6%	4%
Aspartate Aminotransferase Increased	4%	2%

**Tableau 22: Événements indésirables survenus pendant un traitement au dimethy fumarate dans un contexte de SPRR**

### 3.11.4 Considérations pour le personnel infirmier

Une numération formule sanguine (NFS) est recommandée avant de commencer le traitement par DMF et devrait être renouvelée tous les ans pour un contrôle de sécurité. De plus amples NFS devront être effectuées en cas d'indication clinique. Il faudra envisager de ne pas prescrire de DMF si le patient développe une infection grave.<sup>115</sup>

Une analyse d'urine devra être effectuée avant de démarrer le traitement par DMF, après 6 mois de traitement, puis tous les 6 à 12 mois, et selon les indications cliniques. Le taux de transaminase hépatique devrait également être contrôlé (dans les 6 mois) avant de démarrer le traitement. Lors du traitement, une évaluation des transaminases est recommandée après 6 mois de traitement, puis tous les 6 à 12 mois, et selon les indications cliniques.<sup>115</sup>

Le DMF peut être pris pendant les repas ou non ; cependant, la prise lors des repas peut réduire l'incidence des rougeurs de la face et du cou. Les gélules doivent être avalées telle quelles en entier et ne doivent pas être broyées ou mâchées ; le contenu d'une gélule ouverte ne doit pas être versé sur de la nourriture. Prendre de l'aspirine avant le traitement peut diminuer l'incidence et la sévérité des rougeurs, mais cette méthode n'est pas mentionnée dans l'étiquetage des produits.

Le DMF est classé dans la catégorie C en cas de grossesse ; il n'existe pas d'étude adéquate bien contrôlée chez les femmes enceintes. Les études animales ont trouvé des problèmes concernant la survie de la progéniture, la croissance, la maturité sexuelle et les fonctions neurocomportementales.

Toutes les patientes commençant un traitement par DMF devrait ainsi être conseillées par rapport à l'utilisation d'une contraception adéquate. En cas de grossesse lors du traitement par DMF, le patient devra être encouragé à s'enregistrer auprès du registre des grossesses *Tecfidera*.<sup>115</sup>

## 3.12 Alemtuzumab

### 3.12.1 Introduction

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé, approuvé en septembre 2013 dans le cadre du traitement pour les adultes atteints de SPRR avec une activité de la maladie définie par des caractéristiques cliniques ou d'imagerie. L'alemtuzumab a un nouveau planning de dosage et d'administration qui consiste en 2 cures annuelles. La première cure est donnée en perfusion IV sur 5 jours consécutifs, et la seconde sur 3 jours 12 mois après.

Nom générique	Nom commercial	Voie d'administration	Dose	Fréquence
Alemtuzumab	Lemtrada	IV	12 mg/day for 5 days during the first course and for 3 days during the second course a year later.	Annual

Tableau 23: Le alemtuzumab dans un contexte de SEP

### 3.12.2 Efficacité

Deux études pivots randomisées de phase III ont comparé le traitement avec l'alemtuzumab au traitement par interféron beta-1a à fortes doses en sous-cutané chez des patients atteints de SPRR dont la maladie était active et qui soit n'avait pas reçu de traitement (CARE-MS I), soit avait eu une rechute pendant leur traitement antérieur (CARE-MS II). Dans l'étude CARE-MS I, l'alemtuzumab était significativement plus efficace que l'interféron beta-1a concernant la réduction des taux de rechutes annuels ; la différence observée concernant le ralentissement de la progression de l'invalidité n'était pas statistiquement significative.<sup>116</sup> Dans l'étude CARE-MS II, l'alemtuzumab était significativement plus efficace que l'interféron beta-1a concernant la réduction des taux de rechutes annuels, et l'accumulation d'invalidités était significativement ralentie chez les patients qui recevaient de l'alemtuzumab vs ceux qui recevaient de l'interféron beta-1a.<sup>117</sup>

Endpoint	Interferon Beta 1a	Alemtuzumab	Rate Ratio (95% CI)	P value
Relapse rate (%)	40	22	0.45 (0.32 – 0.63)	<0.0001
Relapse-free at 2 years (%)	59	78	-	<0.0001
Sustained accumulation of disability (%)	11	8	0.70 (0.40 – 1.23)	Ns

Tableau 24: Efficacité - CARE-MS I<sup>116</sup>

Endpoint	Interferon Beta 1a	Alemtuzumab	Rate Ratio (95% CI)	P value
Relapse rate (%)	51	35	0.51 (0.39 – 0.65)	<0.0001
Relapse-free at 2 years (%)	47	65	-	<0.0001
Sustained accumulation of disability (%)	20	13	0.58 (0.38 – 0.87)	0.0098

Tableau 25: Efficacité - CARE-MS II<sup>117</sup>

Une étude récente a évalué un sous-groupe de patients dans l'étude CARE-MS II qui présentaient la forme la plus active de la maladie — 2 rechutes ou plus dans l'année avant la randomisation, et 1 lésion de base ou plus prenant le contraste au gadolinium.<sup>118</sup> Les résultats ont montré que 24 % des 101 patients difficiles à traiter qui avaient reçu de l'alemtuzumab ne présentaient plus d'activité de la maladie au bout de 2 ans ( $P = 0,0002$ ) par rapport à un taux de 0 % des 42 patients aussi difficiles à traiter prenant de l'interféron. L'absence d'activité de la maladie a été définie par l'absence de rechute, l'absence d'accumulation soutenue de l'invalidité, mesurée par l'EDSS, et l'absence de nouvelles lésions prenant le contraste au gadolinium ou de nouvelles lésions hyperintenses T2 ou s'élargissant. Ainsi, il semblerait que l'alemtuzumab bénéficie aux patients souffrant de SEP les plus difficiles à traiter.

### 3.12.3 Événements indésirables

Les effets indésirables les plus courants pour l'alemtuzumab sont les réactions liées à la perfusion, les infections (voies respiratoires supérieures et voies urinaires) lymphopénie et leucopénie. Des affections autoimmunes graves peuvent survenir chez les patients recevant de l'alemtuzumab dont des troubles thyroïdiens et une thrombocytopénie immunitaire, les deux nécessitant une surveillance et une prise en charge étroites. Un programme complet de surveillance de la gestion des risques est maintenant en place pour tous les patients traités par alemtuzumab afin d'assurer un dépistage et une prise en charge précoces de ces événements autoimmuns. Une sélection soigneuse des patients et des programmes de surveillance structurés permettent une prise en charge efficace des patients et donnent lieu ainsi à un profil favorable du rapport bénéfice/risque.

### 3.12.4 Considérations pour le personnel infirmier

Les infirmiers devront être avertis des effets secondaires éventuels liés à l'alemtuzumab. Les principales inquiétudes à avoir sont les infections et le développement d'autres maladies autoimmunes (des anomalies thyroïdiennes, un purpura thrombocytopénique idiopathique, et éventuellement des néphropathies, dont le syndrome de Goodpasture). La surveillance accrue pour un dépistage précoce de ces effets secondaires éventuels est nécessaire et jouera un rôle majeur pour le personnel infirmier spécialisé dans la SEP. Une telle surveillance nécessite des analyses biologiques régulières et la formation du patient afin que les effets secondaires puissent être identifiés assez tôt et qu'ils soient pris en charge avant que des complications importantes n'aient lieu. Le programme peu fréquent d'administration de l'alemtuzumab pourrait être un défi pour le personnel infirmier spécialisé dans la SEP concernant l'encouragement qu'ils doivent apporter aux patients afin que ceux-ci maintiennent la communication et le suivi régulier.<sup>119</sup>

## 3.13 Autres thérapies émergentes

Le traitement de la SEP est un domaine qui évolue rapidement, de nombreux agents sont développés et pourraient arriver dans la pratique clinique dans un avenir plus ou moins proche. Parmi ceux-ci, il y a les thérapies orales comme le laquinimod, le BG-12 et le tériflunomide<sup>120</sup>, ainsi que des agents parentéraux comme le daclizumab et l'alemtuzumab<sup>121</sup>. La plupart d'entre eux sont testés dans un contexte de SPRR ; un besoin reste toutefois à combler, car il n'y a toujours pas de thérapie permettant d'influencer le cours de la maladie en cas de SEP progressive<sup>121</sup>.



## 3.14 Résumé

- Plusieurs TMM sont accessibles aux patients atteints de SPRR, que ces patients présentent un SCI, une SEP faiblement ou fortement active, ou qu'ils ne réagissent pas à un traitement de première intention.

- La plupart des patients atteints de SPRR commencent par prendre de l'IFN $\beta$  ou du glatiramère. Ces médicaments s'administrent par injection sous-cutanée ou intramusculaire et le personnel infirmier joue un rôle de premier plan pour former les patients à s'auto-injecter leur TMM au moyen d'une seringue et d'une aiguille ou d'un injecteur automatique.
- Dans certains pays, des agents oraux comme le fingolimod et le natalizumab sont proposés aux patients atteints de SPRR en alternative à l'IFN $\beta$  et au glatiramère, tandis que dans d'autres, le fingolimod et le natalizumab sont administrés aux patients qui progressent dans le traitement de première intention (IFN $\beta$ , par exemple) ou qui sont atteints d'une forme très active de SPRR.
- L'IFN $\beta$ -1b a été utilisé chez des patients atteints de SPPS qui continuent de subir des rechutes, et certains centres maintiennent le TMM du patient tant qu'il démontre un bénéfice clinique. La mitoxantrone s'utilise également dans un contexte de SPPS et de SPRP, mais uniquement pendant une période définie en raison de problèmes de toxicité à long terme.
- Il est essentiel d'informer les patients des événements indésirables possibles, de leur expliquer comment gérer les plus courants et de leur demander de signaler tout événement spécifique à leur centre SEP ou au médecin traitant.
- Enfin, chaque TMM s'accompagne d'exigences particulières en matière d'examens et de tests de suivi à effectuer systématiquement ; il convient par ailleurs d'informer les patients et de leur offrir un suivi approprié afin de s'assurer qu'ils passent effectivement ces tests et ces examens.



### *Points de réflexion*

Quels TMM votre centre administre-t-il aux personnes atteintes de SEP ? Comment pouvez-vous aider les patients à prendre convenablement leur TMM et vous assurer qu'ils sont bien informés des effets positifs mais aussi des événements indésirables auxquels ils peuvent s'attendre ?

---



---



---

De quelle manière l'introduction d'un médicament oral modifie-t-elle le rôle que vous jouez auprès des patients par rapport à un TMM parentéral ?

---



---



---

## 4 Traiter les symptômes de SEP

### 4.1 Objectifs d'apprentissage



Ce chapitre décrit la prise en charge des symptômes de la SEP. Après l'avoir terminé, vous devriez être mieux en mesure de :

- résumer les symptômes susceptibles de se déclarer chez les personnes atteintes de SEP
- décrire la prise en charge de ces symptômes

### 4.2 Introduction : l'importance de la prise en charge des symptômes

#### Intro

Les personnes atteintes de SEP ressentent une série de symptômes qui résultent de la progression passée de la maladie (Figure 13)<sup>1</sup>.

Il faut savoir que ces symptômes ne s'amélioreront pas nécessairement avec un TMM seul et que pour obtenir des effets positifs plus rapides en termes de gestion des symptômes et de qualité de vie, un traitement individualisé de ces symptômes est nécessaire<sup>2</sup>. Toute amélioration à ce niveau permet de maintenir la qualité de vie des patients, ainsi que leur capacité à mener leurs activités quotidiennes et à conserver leur emploi<sup>2,3</sup>.

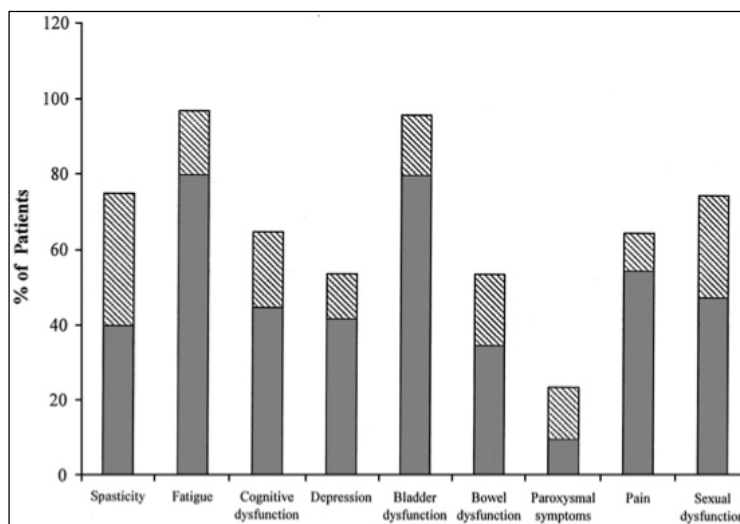


Figure 13 : Symptômes de SEP<sup>1</sup>

La prise en charge des symptômes constitue une part essentielle des soins à apporter aux personnes atteintes de SEP ; des symptômes non traités peuvent considérablement réduire la



qualité de vie des patients mais aussi leur capacité à participer pleinement à la vie de tous les jours et à continuer de travailler<sup>1,3</sup>. Sans compter que ces symptômes peuvent également donner naissance à d'autres symptômes ; par exemple, la fatigue amènera probablement le patient à faire moins d'exercice, ce qui risque à son tour d'entraîner de la spasticité ou de la constipation, voire de la dépression<sup>1</sup>. Le dysfonctionnement vésical, un autre symptôme courant chez les personnes atteintes de SEP, peut affecter les habitudes de sommeil et donc avoir des répercussions sur la cognition ou aggraver une dépression.

Briser ce « cycle de symptômes » exige une approche individualisée qui s'articule autour des besoins du patient et repose sur un traitement médicamenteux et/ou non pharmacologique ainsi que sur une communication efficace avec le patient. Par conséquent, le personnel infirmier spécialisé dans le traitement de la SEP se positionne comme un membre important de l'équipe multidisciplinaire (EMD) et contribue à faire en sorte que les besoins du patient soient effectivement comblés<sup>1</sup>.



Le personnel infirmier se positionne comme un membre important de l'équipe multidisciplinaire et contribue à faire en sorte que les besoins du patient soient effectivement comblés.

Dans le but de fournir un soutien optimal et des conseils avisés aux personnes qui souffrent de symptômes en lien avec la SEP, le personnel infirmier doit connaître les options de traitement envisageables et dans le cas d'une pharmacothérapie, les effets positifs possibles, les posologies courantes ainsi que les événements indésirables que le patient risque de subir.

Les chapitres suivants présentent certains des traitements les plus répandus pour les symptômes les plus fréquemment signalés par les personnes atteintes de SEP. Les stratégies de traitement symptomatique sont tout aussi importantes et ce chapitre doit être relu lors de l'étude du Module 5 (Soins et Assistance).

## 4.3 Marche

### 4.3.1 Contexte

L'altération de la capacité de marcher est l'un des principaux signes associés à la SEP<sup>122</sup>, elle peut toucher plus des trois quarts des malades<sup>122,123</sup>. La perte de cette capacité amène les patients à devoir utiliser un dispositif d'aide à la marche ou un fauteuil roulant, ce qui leur pose des problèmes dans leur vie quotidienne et amoindrit leur qualité de vie<sup>123-125</sup>. Elle a en outre un effet non négligeable sur la famille/le soignant du patient<sup>126</sup>.



L'altération de la capacité de marcher est l'un des principaux signes associés à la SEP.

### 4.3.2 Prise en charge

Pour gérer ce symptôme, la stratégie classique consiste en une rééducation et un réentraînement physiques associés le cas échéant à une prise en charge de la spasticité<sup>123</sup>. Le traitement de la spasticité peut faciliter la marche grâce à une amélioration du tonus musculaire, mais n'a aucun impact sur le trouble de la marche sous-jacent<sup>123</sup>. Chez les patients à un stade avancé de la maladie, un fauteuil roulant (manuel ou électrique) est parfois inévitable<sup>127</sup>.

### 4.3.3 Fampridine

Un nouveau traitement destiné à améliorer la marche a été homologué par l'EMA pour les personnes atteintes de SPRR ou de SPPS : il s'agit de la fampridine. Dans le cadre de deux essais cliniques, respectivement 35 % et 43 % des patients ont répondu à ce traitement<sup>128,129</sup>. Chez ceux-ci, la vitesse de marche a augmenté d'environ 25 % (près de 15,5 cm/seconde) sur une distance de 7,62 m (25 pieds). Le comprimé à libération prolongée doit être pris deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle<sup>130</sup>.

#### améliorer la marche

L'efficacité de la fampridine a été mesurée au moyen du test « Timed 25-foot Walk » (T25FW, temps nécessaire pour parcourir environ 7,5 m). La vitesse de marche des patients a été chronométrée sur une distance de 7,62 m (25 pieds) et ont été déclarés « répondeurs » les patients qui affichaient une augmentation de leur vitesse de marche lors de trois rendez-vous au moins sur les quatre prévus pendant le traitement par rapport à leur vitesse maximale chronométrée avant le traitement<sup>128,129,131</sup>. Les résultats de deux études de phase III sont très proches : la proportion de répondeurs avait augmenté avec la fampridine (34,8 % contre 8,3 % et 42,9 % contre 9,3 %,  $p < 0,001$  dans les deux études). Dans les deux études, les répondeurs ont vu leur vitesse de marche augmenter d'environ 25 %, soit une hausse d'approximativement 15,5 cm/seconde (près de 0,51 pied/seconde). La MS Walking Scale-12 (MSWS-12, échelle de marche de la SEP à 12 items) a également été utilisée pour évaluer la réponse des patients et cette mesure était elle aussi meilleure chez les patients traités par fampridine, ce qui a été corrélé avec une « réponse » définie au moyen du résultat principal du test T25FW.

La fampridine agit en améliorant la capacité des neurones à transmettre des signaux, elle comble donc les déficits neurologiques associés à la démyélinisation<sup>129,131,132</sup>.

#### fampridine

La fampridine est un « inhibiteur des canaux potassiques »<sup>131,132</sup> qui prolonge la durée de l'influx  $\text{Na}^{++}$  influx et donc le potentiel d'action des nerfs, réduisant la quantité de courant nécessaire à la transmission d'un signal nerveux. Elle augmente également l'influx calcique au niveau des terminaisons nerveuses, ce qui peut améliorer la conduction de signaux en direction d'autres nerfs ou muscles<sup>131</sup>.

La fampridine est éliminée sous forme inchangée par les reins. Par conséquent, même s'il n'y a aucun risque documenté d'interaction avec des médicaments métabolisés par le foie, le danger est que leur concentration augmente chez les patients insuffisants rénaux, si bien que la fampridine ne doit pas être prescrite aux patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 80 ml/min. Il est donc conseillé d'évaluer la fonction rénale des patients âgés avant d'entamer un traitement<sup>130</sup>.

Si la fampridine est généralement bien tolérée, son mécanisme d'action risque toutefois de provoquer des convulsions (crises). Des convulsions ont en effet été signalées chez des patients traités par fampridine, en particulier dans le cadre des premières études, qui portaient sur des doses élevées (par exemple, de 20 mg), et les essais cliniques n'ont pas pu confirmer l'ampleur du risque associé à une dose de 10 mg, administrée deux fois par jour, de la préparation de fampridine à libération prolongée qui a été homologuée<sup>128-131</sup>. Les patients ayant des antécédents de convulsions doivent donc éviter la fampridine<sup>130</sup>.

La plupart des événements indésirables couramment associés à la fampridine sont bénins et disparaissent sans traitement spécifique. Les plus fréquemment rapportés sont des étourdissements, des troubles de l'équilibre, de l'insomnie, de l'anxiété, de la fatigue, des douleurs dorsales ainsi que des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, constipation)<sup>128-131</sup>.

Aucun cas de grossesse pendant un traitement par fampridine n'a été signalé, mais des études menées sur des animaux ont mis en lumière des effets indésirables sur le fœtus, il est donc conseillé d'éviter de prendre de la fampridine en cas de grossesse<sup>130</sup>.

## 4.4 Spasticité

### 4.4.1 Contexte

Jusqu'à trois quarts des personnes atteintes de SEP souffrent de spasticité, le muscle impacté dépendant quant à lui de la localisation des lésions de SEP<sup>1</sup>. La spasticité est associée à un certain nombre de symptômes supplémentaires, notamment la douleur et un dysfonctionnement vésical ou intestinal, et compromet significativement la capacité des individus à poursuivre leurs activités quotidiennes<sup>1,133</sup>. Il arrive que la spasticité compense la faiblesse musculaire des personnes atteintes de SEP, si bien que son traitement « démasque » une faiblesse jusqu'alors cachée<sup>1</sup>.

### 4.4.2 Prise en charge

Une rééducation et des exercices soigneusement programmés peuvent soulager les patients qui souffrent de spasticité. Ces exercices doivent être planifiés en collaboration avec les services de rééducation et comprendre de la gymnastique pour développer la souplesse, de l'aérobic et des exercices de relaxation<sup>1,134</sup>.

Le baclofène ou la tizanidine sont les pharmacothérapies de première intention les plus courantes<sup>1,2</sup> (**Tableau 26**).

Agent	Dose	Événements indésirables	Commentaires
Baclofène	Première dose : 5 mg par voie orale 2 à 3 fois par jour Titration : pas plus que tous les 3 jours Dose thérapeutique habituelle : 20 mg 3 fois par jour Dose maximale : 100mg sauf si le patient est placé en observation à l'hôpital <sup>135</sup> . Une dose journalière de 200 mg s'impose parfois <sup>1</sup> .	<b>La plupart surviennent au début du traitement :</b> Sédation Somnolence Nausées <b>Peu courants :</b> Bouche sèche Étourdissements Fatigue Confusion <b>Rares :</b> Paresthésie Dépression Un abaissement du seuil des convulsions est également possible, particulièrement chez les patients épileptiques. De même, le traitement peut provoquer une exacerbation des troubles psychiatriques ; les patients souffrant de maladies psychiatriques doivent être traités avec la plus grande prudence et être placés sous étroite surveillance <sup>135</sup> .	Prendre les comprimés avec un peu de lait ou de nourriture permet de soulager les nausées.  Les effets du baclofène sur la tension sont parfois renforcés par la prise concomitante d'un traitement antihypertenseur ; il convient donc de l'administrer avec une grande prudence aux patients qui prennent ce type de traitement <sup>135</sup> .
Tizanidine	3 ou 4 fois par jour <sup>1</sup>  Première dose : 1 ou 2 mg avant le coucher (en raison du risque de sédation) ; 3 ou 4 fois par jour Titration : à un rythme bihebdomadaire maximum en fonction de la réponse Dose maximale : 12 mg (dose unique), et pas plus de 32 mg par jour <sup>1,136</sup>	Sédation Hypotension Étourdissements Fatigue Nausées et troubles gastro-intestinaux (constipation)  <b>Plus rares :</b> hallucinations et faiblesse <sup>1,136</sup>	Il convient d'avertir les patients que l'alcool risque d'accentuer l'effet sédatif de la tizanidine.  Ses effets sur la tension risquent quant à eux d'être renforcés par un traitement antihypertenseur ; le cas échéant, la plus grande prudence est donc recommandée.  Compte tenu du risque (rare) de

			<p>dysfonctionnement hépatique, des tests de la fonction hépatique s'imposent avant et pendant un traitement impliquant des doses supérieures à 12 mg par jour<sup>136</sup>.</p> <p>Un suivi est nécessaire à l'arrêt de la tizanidine car des cas d'hypertension d'origine médicamenteuse ont été signalés<sup>136</sup>.</p>
--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tableau 26 : Agents de première intention contre la spasticité**

Le baclofène et la tizanidine à prise orale ont des effets similaires sur la spasticité<sup>1</sup>. Lors d'une étude systématique<sup>137</sup>, les données du baclofène ont été qualifiées de limitées, mais des améliorations de la spasticité ont été observées dans quelques autres études<sup>137</sup>. Il est par ailleurs prouvé que le baclofène améliore l'amplitude des mouvements, réduit la fréquence de spasmes et peut dans certains cas faciliter la marche. Par contre, aucune donnée n'indique que cet agent améliore la capacité fonctionnelle. Bien que les preuves concernant la tizanidine soient plus complètes, son efficacité est jugée similaire à celle du baclofène, des améliorations ayant été constatées au niveau du test du pendule et du score de spasticité mais aussi du tonus dans certaines études. Mais à l'instar du baclofène, la tizanidine n'a montré aucun effet sur la capacité fonctionnelle<sup>137</sup>. Une analyse des études comparatives n'a pu mettre en lumière aucune différence entre la tizanidine et le baclofène<sup>137</sup>.

Du dantrolène peut être prescrit aux patients non ambulatoires qui ne répondent à aucun de ces deux médicaments, car il a parfois un effet sur la spasticité, mais les données à ce sujet sont rares<sup>1,137</sup>. Des événements indésirables fréquents (faiblesse et symptômes gastro-intestinaux) limitent le rôle du dantrolène<sup>137</sup>, et le risque de troubles de la fonction hépatique implique des contrôles réguliers de cette fonction<sup>1</sup>. Le diazépam peut également être indiqué en cas de spasticité, sachant que s'il est aussi efficace que le baclofène et la tizanidine, il s'accompagne toutefois plus souvent d'événements indésirables comme la sédation et la faiblesse<sup>137</sup>. Les patients qui se voient prescrire du diazépam doivent être informés de son effet sédatif et le prendre le soir, avant d'aller dormir<sup>1</sup>.

Le nabiximols contient un extrait de cannabis qui agit sur les récepteurs cannabinoïdes dans le cerveau et la moelle épinière. Ce médicament est homologué dans les cas de SEP comme traitement d'appoint pour les personnes dont la spasticité et les spasmes n'ont pas pu être soignés par d'autres médicaments disponibles<sup>138,139</sup>. Il est commercialisé sous la forme d'un spray oral. Il induit des effets secondaires comme des étourdissements, de la somnolence et une sensation ébrieuse. Le spray provoque parfois des irritations au niveau de la bouche, il faut donc changer régulièrement de site de vaporisation. Environ la moitié des personnes atteintes de SEP répondront au nabiximols ; cette réponse au traitement pourra être observée au terme de quatre semaines d'utilisation du médicament. La dose pourra ensuite être contrôlée en variant le nombre journalier de vaporisations.

La combinaison de plusieurs traitements permet de réduire les doses de chaque agent utilisé et donc la gravité potentielle des événements indésirables<sup>1</sup>. Cependant, les patients auront peut-être besoin d'aide pour planifier la prise de leurs médicaments, qui s'administrent suivant des horaires différents.

Les personnes qui finissent par ne plus répondre aux médicaments à prise orale ou qui ne tolèrent pas un traitement peuvent être soulagées par l'administration de baclofène par voie intrathécale. La

pompe à baclofène est un dispositif programmable constitué d'une pompe et d'un cathéter qui se pose chirurgicalement ; il injecte le médicament directement dans l'espace intrathécal, où le liquide s'écoule le long de la moelle épinière. La majorité des patients estiment que la pompe programmable n'est ni inconfortable ni restrictive et qu'elles ne gênent pas leurs mouvements. Après une injection de test, la pompe peut être utilisée pour une administration continue du médicament<sup>1</sup>. Il est démontré que le baclofène intrathécal améliore la rigidité et les spasmes, particulièrement la spasticité bilatérale au niveau des jambes<sup>1,134</sup>.

Un arrêt brutal du baclofène administré par voie intrathécale peut provoquer des symptômes de manque : fièvre élevée, altération de l'état mental, une aggravation de la spasticité par réaction et une rigidité musculaire qui, dans de rares cas, ont évolué jusqu'à la rhabdomyolyse, à la défaillance de systèmes organiques multiples et à la mort. Il convient d'insister auprès des patients et du personnel soignant afin qu'ils programment des rendez-vous pour le remplissage de la pompe et de les informer des premiers symptômes de manque provoqués par l'arrêt du baclofène. Une attention particulière doit être accordée aux patients qui présentent un risque apparent (par exemple, des lésions de la moelle épinière en T-6 ou au-dessus, des difficultés de communication, un historique de symptômes de manque provoqués par le baclofène oral ou intrathécal).

La toxine botulique a été utilisée hors homologation pendant de nombreuses années pour le traitement de la spasticité chez les personnes atteintes de SEP sur la base d'études qui ont été menées auprès de patients ayant souffert d'un AVC et qui en avaient démontré l'efficacité<sup>2</sup>. Des pays ont validé certaines formulations dans un contexte de spasticité, voire de spasticité spécifiquement associée à une SEP<sup>2</sup>. Un traitement à la toxine botulique est généralement considéré comme un traitement de sauvetage après l'échec d'une thérapie de première intention. Plusieurs événements indésirables y ont été associés, parmi lesquels des difficultés à déglutir, parler ou respirer, de la fatigue et une certaine faiblesse, cette dernière constituant une préoccupation particulière pour les personnes atteintes de SEP<sup>2</sup>.

## 4.5 Fatigue

### 4.5.1 Contexte

La fatigue touche la majeure partie des personnes atteintes de SEP<sup>1</sup>, elle altère significativement leur qualité de vie mais aussi leur capacité à poursuivre leurs activités professionnelles<sup>139,140</sup>. Jusqu'à un tiers de ces patients pointent la fatigue comme le symptôme le plus incapacitant ; de plus, la fatigue peut provoquer l'apparition ou l'aggravation d'autres symptômes, entre autres la dépression, la perte de fonction cognitive et, à travers son impact sur l'exercice physique, une faiblesse musculaire.



Jusqu'à un tiers de ces patients pointent la fatigue comme le symptôme le plus incapacitant ; de plus, la fatigue peut provoquer l'apparition ou l'aggravation d'autres symptômes, entre autres la dépression, la perte de fonction cognitive et, à travers son impact sur l'exercice physique, une faiblesse musculaire.

### 4.5.2 Prise en charge

Le traitement non pharmacologique de la fatigue inclut un gilet rafraîchissant, des environnements rafraîchis par air conditionné, des douches froides ou des boissons fraîches afin de réduire une hausse de la température corporelle. Des exercices d'aérobic et une ergothérapie peuvent également soulager les patients qui souffrent de fatigue (Figure 14).

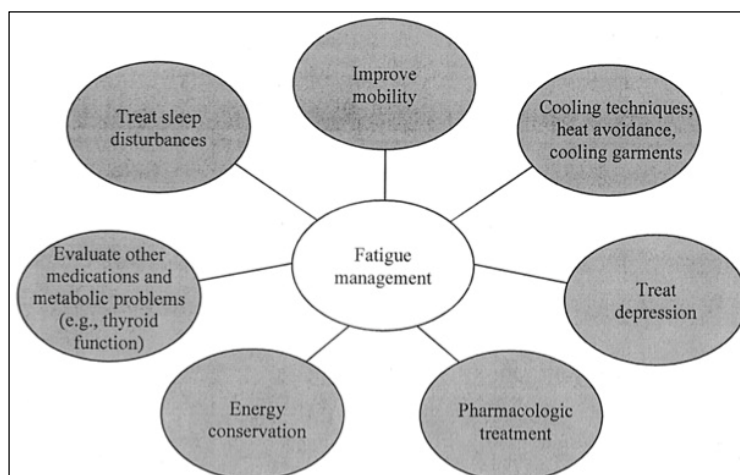


Figure 14 : Prise en charge de la fatigue<sup>1</sup>

Les traitements pharmacologiques permettant de soulager la fatigue consistent en des stimulants du SNC comme le méthylphénidate, le modafinil, l'amantadine ainsi que la dextroamphétamine, même si celle-ci n'est pas disponible dans tous les pays<sup>1</sup> (Tableau 27).

Agent	Dose	Événements indésirables	Commentaires
Amantadine	100 mg deux fois par jour.  Si une tolérance s'installe, une parenthèse thérapeutique de 2 ou 3 semaines peut aider à prolonger les effets positifs du médicament <sup>1</sup> .	Généralement bien toléré (<10 % des patients interrompent le traitement dans les études cliniques)  Généralement bénins : Rêves marquants Nausées Hyperactivité Anxiété Insomnie Constipation Éruptions cutanées  Peu courants : Hallucinations <sup>141</sup>	Traitement de première intention courant
Modafinil	100-200 mg par jour (la deuxième dose se prend le plus souvent avant 14 heures pour éviter l'insomnie)	Généralement bien toléré  Courants : Nausées Constipation Nervosité Agitation Perte d'appétit <sup>1</sup>  L'insomnie est un effet possible mais il n'en a pas été fait mention pendant les essais dans un contexte de SEP <sup>141</sup>  Effets rares mais sérieux : réactions cutanées, événements psychiatriques indésirables et hypertension <sup>141</sup>	

Tableau 27 : Traitement pharmacologique de la fatigue

Aucun de ces agents n'est homologué pour la prise en charge de la fatigue chez les personnes atteintes de SEP<sup>1,141</sup> ; par exemple, le méthylphénidate s'utilise pour traiter le TDAH, le modafinil pour traiter la somnolence excessive chez les patients atteints de narcolepsie, et l'amantadine est administré à titre prophylactique et en traitement des symptômes grippaux.

L'amantadine est le plus souvent considéré comme un traitement de première intention de la fatigue<sup>141,142</sup>. Quatre essais cliniques à court terme sur l'amantadine ont mis en lumière les effets de l'amantadine et constaté des améliorations au niveau de la fatigue ainsi qu'une préférence des patients pour l'amantadine par rapport au placebo<sup>141,142</sup>. De 20 à 40 % des personnes atteintes de SEP qui souffrent d'une fatigue légère à modérée constatent une réduction rapide de leur fatigue lorsqu'ils prennent de l'amantadine<sup>1,2,143</sup>.

Trois grands essais ont montré que le modafinil améliore la fatigue<sup>144-46</sup>. Cependant, deux autres études n'ont pas pu déceler ses effets positifs par rapport au placebo<sup>147,148</sup>. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a estimé que le rapport risque-bénéfice du modafinil est positif uniquement en cas de narcolepsie<sup>141</sup>.

## 4.6 Dysfonction vésicale

### 4.6.1 Contexte

De nombreuses personnes atteintes de SEP souffrent d'une dysfonction vésicale<sup>1,149</sup>. Les lésions dues à la SEP provoquent une instabilité du détrusor et des problèmes sphinctériens qui peuvent à leur tour induire des symptômes de vessie hyperactive (urgence mictionnelle, incontinence urinaire) ou de la rétention urinaire<sup>1,150</sup> ; l'hyperactivité de la vessie/l'instabilité du détrusor est un syndrome très courant dont font état environ 60 % des personnes atteintes de SEP<sup>150</sup>.

### 4.6.2 Évaluation : le rôle du personnel infirmier

Les patients hésitent parfois à signaler des problèmes d'incontinence ou des troubles vésicaux en raison d'un sentiment de honte ou de gêne. Il est donc essentiel que le personnel infirmier spécialisé dans le traitement de la SEP soit préparé à aborder cette question avec leurs patients et qu'il dispose de stratégies pour mener ces discussions avec respect et discrétion. Des questions simples peuvent aider les patients à parler de leurs symptômes dans un climat d'ouverture et de confiance<sup>151</sup>.



Les patients hésitent parfois à signaler des problèmes d'incontinence ou des troubles vésicaux, il est donc essentiel que le personnel infirmier spécialisé dans le traitement de la SEP soit préparé à aborder cette question avec eux.

### 4.6.3 Prise en charge

La prise en charge des problèmes vésicaux et intestinaux exige une approche globale et holistique qui repose sur une échelle d'interventions progressive. Une thérapie comportementale et une rééducation vésicale (par exemple, les [exercices de Kegel](#)) soulagent généralement les patients atteints d'hyperactivité vésicale, mais la plupart auront besoin d'un traitement pharmacologique, les principaux étant les agents anticholinergiques comme l'oxybutinine, la toltrérodine, la solifénacine, le trospium ou des antidépresseurs tricycliques<sup>1,152</sup>. Les preuves de l'efficacité de ces médicaments dans le traitement de l'hyperactivité vésicale ne manquent pas ; par contre, elles sont relativement rares en ce qui concerne leur utilisation chez les personnes atteintes de SEP<sup>152</sup>. Une analyse systématique n'a identifié que cinq essais, dont une seule étude sur l'oxybutine faisant état d'effets significatifs sur l'urgence mictionnelle<sup>152</sup>.



Les traitements anticholinergiques sont associés à des effets secondaires typiques comme une bouche sèche, une vision floue et de la constipation<sup>1</sup>, mais certaines données indiquent par ailleurs que des agents plus récents (toltérodine, fésotérodine, darifénacine, trospium et solifénacine) sont moins fréquemment liés à des symptômes anticholinergiques pénibles, tandis que certains de ces agents permettent une adaptation des doses de manière à parvenir à un compromis acceptable entre efficacité et tolérabilité<sup>151,153</sup>. Les anciens agents antimuscariniques ont également été associés à des changements cognitifs, mais ceux-ci sont moins fréquemment signalés avec les agents plus récents, notamment le trospium.

#### **exercices de Kegel**

Les exercices de Kegel peuvent aider tant les femmes que les hommes qui souffrent de pertes urinaires ou d'un manque de contrôle sur leurs intestins. Ils visent à améliorer le tonus musculaire en renforçant le muscle pubo-coccygien du plancher pelvien. Ces exercices peuvent se faire partout et à tout moment, mais la plupart des personnes préfèrent les faire en position couchée ou assise sur une chaise. Des améliorations s'observent généralement après 4 à 6 semaines, mais le bénéfice clinique se fait parfois attendre jusqu'à 3 mois. Instructions pour les exercices de Kegel<sup>151</sup> :

- Contractez ou serrez vos muscles pelviens comme si vous vouliez arrêter le flux d'urine
- Maintenez la contraction quelques secondes
- Détendez vos muscles et recommencez
- Effectuez au moins 3 séries de 10 contractions chaque jour

Les patients qui ne répondent pas au traitement de première intention ou qui contractent des infections des voies urinaires à répétition doivent être adressés à un urologue<sup>1</sup>. Des stratégies thérapeutiques peuvent être envisagées pour les patients ne réagissant pas aux médicaments anticholinergiques, notamment une « **stimulation transcutanée du nerf tibial postérieur** » (**SNTP/STNTP**), que certains urologues utilisent pour permettre au patient de contrôler l'hyperactivité vésicale à long terme sans les événements indésirables d'un traitement anticholinergique<sup>154</sup>. Une étude sur la SNTP menée auprès de 70 personnes atteintes de SEP a montré que des sessions quotidiennes de STNTP pendant 3 mois ont abouti à une amélioration clinique chez plus de 80 % des patients<sup>155</sup>. Il n'est cependant pas possible de définir catégoriquement le rôle approprié de ce traitement, principalement en raison de défauts au niveau du protocole d'étude qui ont empêché toute intention rigoureuse de traiter les analyses pour la majorité de ces études.

#### **« stimulation transcutanée du nerf tibial postérieur » (SNTP/STNTP)**

La stimulation transcutanée du nerf tibial postérieur (SNTP) dans un contexte d'hyperactivité vésicale implique l'insertion d'une fine aiguille dans un nerf situé juste au-dessus de la cheville. Un faible courant électrique est envoyé le long de l'aiguille et passe dans les nerfs qui contrôlent la fonction vésicale.

La **toxine botulique** s'utilise de plus en plus pour soulager les patients qui souffrent d'une hyperactivité vésicale réfractaire<sup>156</sup>, notamment dans un contexte de SEP<sup>157-159</sup>. Lors d'une étude portant sur des personnes atteintes de SEP, les trois quarts des participants ont fait état d'une amélioration clinique, et une moitié des patients ont indiqué un « succès total » (continence totale). La probabilité d'une absence de réponse s'est révélée plus élevée chez les patients à un stade avancé de SEP<sup>159</sup>. L'étude n'a détecté aucune complication due au traitement, mais ce dernier peut entraîner des douleurs, des infections des voies urinaires et de l'hématurie<sup>157,159</sup>.

#### **toxine botulique**

Pour traiter l'hyperactivité vésicale, la toxine botulique est diluée dans une solution saline avant d'être injectée en petites quantités lors d'une cystoscopie dans le muscle détroisor, en évitant le triogène. L'analgésie se fait au moyen d'anesthésiques inhalés comme le protoxyde d'azote et les patients doivent apprendre à s'autosonder compte tenu du risque d'augmentation du volume postmictionnel.

Une incontinence et des urgences mictionnelles nocturnes sont deux des problèmes les plus graves découlant des déficiences urinaires. La plupart des personnes atteintes de SEP constatent une

amélioration significative de leurs symptômes lorsqu'elles prennent un antimuscarinique oral avant d'aller dormir. Il arrive que des problèmes persistent et de la desmopressine prise le soir peut les soulager : ce médicament réduit le volume d'urine émis par les reins pendant la nuit (au moment où ils sont les plus productifs). Il fait effet pendant 3 à 6 heures et se révèle sans danger s'il est pris conformément aux prescriptions. La desmopressine se présente le plus souvent sous forme de spray. Elle peut également être utilisée en journée mais il est essentiel que le patient comprenne les risques que peut potentiellement causer la rétention d'un volume d'eau trop élevé si le médicament est pris plus d'une fois en 24 heures. Enfin, il faut éviter de prescrire la desmopressine aux patients de plus de 65 ans.

Les patients qui font de la rétention d'eau ont tout intérêt à apprendre à s'auto-sonder ; il semble par ailleurs que les antagonistes  $\alpha$ -adrénergiques puissent également apporter un certain soulagement<sup>1,149</sup>.

## **4.7 Dysfonction intestinale**

### **4.7.1 Contexte**

Les symptômes intestinaux dus à la SEP incluent la constipation, les urgences intestinales et l'incontinence fécale. Des selles liquides qui ne sont pas imputables à une infection ou à un médicament résultent généralement d'un fécalome ou d'un blocage intestinal, des selles plus molles situées en amont du tube digestif contournant alors le bouchon fécal. La constipation est le symptôme intestinal le plus courant, elle se définit par des selles peu fréquentes, incomplètes ou difficiles.

### **4.7.2 Évaluation : le rôle du personnel infirmier**

Une bonne prise en charge de ce type de dysfonctionnement commence par un examen chez un professionnel de la santé qualifié et implique une collaboration permanente avec le patient en vue de mettre en place des stratégies qui répondent à ses besoins particuliers. Plusieurs facteurs peuvent aggraver la constipation, entre autres une faible mobilité, une réduction volontaire de l'ingestion de liquides en vue de réduire l'incontinence urinaire, les médicaments anticholinergiques permettant de traiter des symptômes vésicaux et de mauvaises habitudes alimentaires. L'incontinence fécale peut être provoquée par une diminution des sensations au niveau du périnée et du rectum, une faiblesse des contractions sphinctériennes, un fécalome (le rectum surchargé finit par regorger), ou une combinaison de ces facteurs.

### **4.7.3 Prise en charge**

Pour traiter la dysfonction intestinale dans un contexte de SEP, on recommande généralement de suivre un régime riche en fibres, de consommer beaucoup de liquide, de respecter des habitudes régulières pour aller à la selle et de faire des lavements ou de prendre des laxatifs, mais les preuves à l'appui de l'efficacité de ces mesures sont peu consistantes<sup>160</sup>. Un traitement pharmacologique à long terme destiné à prévenir un dysfonctionnement intestinal est à déconseiller, sans compter qu'il peut provoquer une accoutumance, mais il n'est pas toujours possible de l'éviter<sup>161</sup>.

La stimulation des nerfs sacrés a été utilisée pour traiter l'incontinence fécale<sup>162</sup>. Cette procédure n'a pas été étudiée de manière systématique dans un contexte de SEP mais peut avoir des effets positifs substantiels chez certains patients.

## 4.8 Dysfonction sexuelle

### 4.8.1 Contexte

Une fonction sexuelle normale implique un ensemble complexe de facteurs physiques et psychologiques, aisément perturbables dans le cas d'une maladie chronique comme la SEP. Les problèmes sexuels sont stressants, mais ils ont aussi un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients et de leur partenaire<sup>163</sup>. Le trouble sexuel le plus courant chez les hommes est la dysfonction érectile (DE), dont on estime qu'elle touche jusqu'à 70 % des patients<sup>164,165</sup>.

### 4.8.2 Évaluation : le rôle du personnel infirmier

Le personnel infirmier peut aborder la santé et le bien-être sexuels par plusieurs biais. Une première démarche consiste à normaliser le sujet au moyen d'une question ouverte : « Beaucoup de personnes atteintes de SEP peuvent connaître des problèmes de la fonction sexuelle, cela arrive fréquemment. Et vous, avez-vous des plaintes à ce sujet ? » Cette question peut être l'occasion d'entamer immédiatement une discussion sur la question des relations sexuelles et personnelles ou permet au patient de revenir sur le sujet au moment où il se sent prêt à en parler. Le personnel infirmier peut également lui fournir des informations sur les services d'aide et de conseil disponibles localement. Il convient de proposer au patient et à son partenaire de consulter un spécialiste qui pourra leur donner des conseils sur les lubrifiants et l'utilisation d'accessoires sexuels, mais aussi des informations générales sur les relations sexuelles<sup>166</sup>.

### 4.8.3 Prise en charge

Le traitement de la dysfonction sexuelle chez les patients des deux sexes est grosso modo le même que dans la population générale et dépend pour une large part de l'éthologie du problème. Des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) à prise orale peuvent être prescrits aux patients souffrant de DE et des preuves indiquent que le sildénafil se révèle parfois efficace chez les deux sexes à des doses pouvant aller jusqu'à 100 mg, bien que les données concernant les hommes soient plus fiables<sup>167</sup>. Le tadalafil présente l'avantage d'agir pendant 36 heures, ce qui réduit la nécessité de planifier et d'avoir des relations sexuelles dans un créneau horaire trop précis. Une étude italienne indique que 78 % des hommes atteints de SEP répondaient à des doses de 10 à 20 mg de tadalafil, avec des améliorations statistiquement significatives de la fonction érectile et des scores de satisfaction sexuelle<sup>168</sup>.

Une série de lubrifiants, gels et crèmes topiques permettent de compenser la sécheresse vaginale, tandis qu'un traitement androgène à base de méthyltestostérone ou de déhydroépiandrostérone peut augmenter la libido, particulièrement chez les femmes présentant un faible taux d'androgènes<sup>169</sup>. Cependant, l'utilisation à long terme de ces composants est à déconseiller en raison de leur profil d'effets secondaires.

Les exercices de renforcement des muscles pelviens, seuls ou associés à une électrostimulation neuromusculaire intravaginale ou à une neurostimulation tibiale transcutanée, contribuent aussi à l'amélioration d'une dysfonction sexuelle chez les femmes atteintes de SEP.<sup>170</sup>

L'intervention la plus importante est d'avoir une discussion ouverte avec le patient et son partenaire, et de les envoyer vers le spécialiste approprié s'ils le souhaitent ou si cela est nécessaire.

## 4.9 Dépression

### 4.9.1 Contexte

Plus de la moitié des personnes atteintes de SEP souffrent de dépression à un stade ou l'autre de leur maladie<sup>1</sup>. Cette dépression peut être due aux processus pathologiques sous-jacents de la maladie, à la difficulté de vivre avec une SEP, à un TMM ou à une combinaison de ces facteurs<sup>1</sup>.

### 4.9.2 Évaluation : le rôle du personnel infirmier

Il convient d'interroger les personnes atteintes de SEP lors des visites de routine à la clinique afin de dépister une dépression éventuelle et de leur demander de signaler tout symptôme au personnel infirmier et/ou à leur généraliste<sup>1</sup>. Des outils/échelles spécifiques permettent de détecter une dépression et d'en évaluer la gravité, ainsi que la nécessité d'un traitement. Un état d'anxiété est l'un des facteurs importants qu'il faut prendre en compte, car il s'agit d'un indicateur du risque de dépression, maximal au cours des cinq années qui suivent le diagnostic. Des études ont trouvé des corrélations positives entre les scores d'anxiété et les scores de dépression, ce qui pourrait laisser supposer que les deux états sont liés. Il est également établi que l'anxiété atteint des niveaux importants pendant la période qui entoure l'annonce du diagnostic de SEP, et plus spécifiquement chez les femmes<sup>171,172</sup>.



Il convient d'interroger les personnes atteintes de SEP lors des visites de routine à la clinique afin de dépister une dépression éventuelle et de leur demander de signaler tout symptôme au personnel infirmier et/ou à leur généraliste.

### 4.9.3 Prise en charge

Un traitement pharmacologique de la dépression doit être entamé s'il s'avère indiqué ; ce type de traitement repose généralement sur des ISRS ou des antidépresseurs tricycliques.

Au nombre des événements indésirables associés aux ISRS, il faut citer une perte d'appétit, la somnolence ou des troubles du sommeil, des étourdissements et des tremblements, des nausées, une sécheresse de la bouche, la constipation, des diarrhées, l'asthénie, une prise de poids et une dysfonction sexuelle. Un événement évoquant un syndrome malin des neuroleptiques peut éventuellement survenir au début d'un traitement par ISRS. Ses symptômes comprennent l'hypothermie et la rigidité, la myoclonie et la confusion.

Les antidépresseurs tricycliques sont associés à des effets secondaires anticholinergiques comme une bouche sèche, une dilatation des pupilles, l'hyperpyrexie, la rétention urinaire et la constipation. D'autres événements sont également possibles, notamment des étourdissements, de la faiblesse et de l'anxiété ou des insomnies.

## 4.10 Cognition

### 4.10.1 Contexte

Un certain degré de déficience cognitive s'observe chez environ 45 à 65 % des patients atteints de SEP<sup>173</sup>. La déficience peut se déclarer aux premiers stades de la maladie et s'accompagne d'une détérioration de la cognition au fur et à mesure que la SEP progresse<sup>174</sup>. Les principaux symptômes de cette déficience incluent des problèmes de concentration, un épuisement mental et de la fatigue, des agissements non réfléchis, des difficultés d'apprentissage et des pertes de mémoire.

#### 4.10.2 Prise en charge

Il n'existe aucun médicament homologué pour le traitement des déficiences cognitives dans un contexte de SEP. L'utilisation hors homologation du donépézil chez 69 personnes atteintes de SEP semble avoir donné des effets positifs mais ceux-ci n'ont pas été confirmés dans un essai de plus grande envergure<sup>175</sup>. Une étude portant sur la mémantine a été interrompue avant terme au vu de l'aggravation des symptômes neurologiques associée à ce traitement<sup>176</sup>. À ce stade, des études à petite échelle sur la rivastigmine n'ont identifié aucun effet significatif sur les problèmes cognitifs rencontrés par les patients atteints de SEP, mais le médicament fait l'objet d'autres recherches dans le cadre d'une étude multicentrique portant sur 200 patients<sup>177</sup>.

### 4.11 Douleur

#### 4.11.1 Contexte

La proportion de personnes atteintes de SEP qui souffrent de douleurs est plus élevée qu'on ne le pensait<sup>1</sup>; les estimations les plus récentes indiquent qu'environ la moitié des patients ressentent une série de symptômes<sup>178</sup> (Tableau 28). Il est souvent très difficile pour les personnes atteintes de SEP d'exprimer ou de situer leur douleur ou inconfort.

Type	Exemples et fréquence	Traitement pharmacologique
<b>Aiguë</b>	Douleur paroxysmique	Anticonvulsivants
	Néuralgie du trijumeau (1,9-3 %)	Anticonvulsivants ou antispasmodiques
	Signe de Lhermitte (> 25 %)	Interventions chirurgicales
	Spasmes dystoniques (10-20 %)	Antispasmodiques
<b>Chronique</b>	Lombalgies	Anticonvulsivants
	Douleur dysesthésique des extrémités	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
	Spasmes, crampes (courant)	Narcotiques opioïdes
	Syndrome douloureux régional complexe (rare)	Analgsie par blocage nerveux, antidépresseurs tricycliques

Tableau 28 : Syndromes de douleur dans un contexte de SEP<sup>178</sup>

La douleur aiguë peut gagner en gravité ou en fréquence au fur et à mesure que la SEP progresse. Une douleur paroxysmique peut survenir à n'importe quel endroit du corps en fonction du nerf touché ; la **néuralgie du trijumeau** touche jusqu'à 3 % des patients<sup>1</sup>.

#### néuralgie du trijumeau

La néuralgie du trijumeau se caractérise par une crispation de la face semblable à un « choc électrique », elle dure de quelques secondes à une minute et se répète plusieurs fois par jour. Elle est provoquée par une anomalie de la signalisation nerveuse au sein du trijumeau, un nerf majeur impliqué dans les sensations au niveau du visage.

#### 4.11.2 Prise en charge

De nombreux traitements de la douleur chez les personnes atteintes de SEP reposent sur l'expérience clinique plutôt que sur les preuves apportées par des essais cliniques à grande échelle<sup>142</sup> et font appel à de nombreux agents (Tableau 29).

Agent	Utilisation courante dans le contexte de la SEP	Effets indésirables courants
<b>Anticonvulsivants</b>		
Carbamazépine	Névrалgie du trijumeau Signe de Lhermitte Douleur paroxysmique‡	Altération du goût Ataxie Hypoplasie de la moelle osseuse Constipation Diplopie Étourdissements Dysarthrie Problèmes gastro-intestinaux Hyponatrémie Baisse de la vigilance Sédation
Lamotrigine	Névrалgie du trijumeau	Ataxie Vision floue Diplopie Étourdissements Maux de tête Insomnie Irritabilité
Prégabaline	Douleur neuropathique centrale Douleur paroxysmique Névrалgie du trijumeau	Vision floue et perte d'acuité visuelle Étourdissements Vertiges Somnolence/fatigue Changements d'humeur Ataxie/tremblements Problèmes gastro-intestinaux <sup>179</sup>
Gabapentine	Douleur neuropathique centrale Signe de Lhermitte Douleur paroxysmique Névrалgie du trijumeau	Ataxie Diplopie Fatigue Problèmes gastro-intestinaux Nystagmus Sédation Tremblements
Clonazépam	Douleur paroxysmique	Ataxie Étourdissements Léthargie Sédation
<b>Antidépresseurs tricycliques</b>		
Amitriptyline	Douleur neuropathique centrale	Vision floue Constipation Somnolence Bouche sèche Sédation Rétention d'urine
<b>Myorelaxant</b>		
Baclofène	Spasmes toniques douloureux Névrалgie du trijumeau	Étourdissements Fatigue Problèmes gastro-intestinaux Crises Somnolence passagère Faiblesse

\* Certains médicaments ne sont pas disponibles dans tous les pays ; données ne se basant pas nécessairement sur des études publiées.

‡ Une douleur paroxysmique est une douleur brève, fréquente et stéréotypée à survenue brutale (par ex. signe de Lhermitte ou douleur pelvienne paroxysmique).

**Tableau 29 : Médicaments courants pour le traitement des syndromes de douleur dans un contexte de SEP<sup>178</sup>**

Dans le cas de douleurs paroxysmiques aiguës, les anticonvulsivants constituent un traitement de première intention ; parmi ceux-ci, citons la carbamazépine, la gabapentine, la prégabaline, le lévétiracétam et la lamotrigine<sup>180</sup>.

La carbamazépine provoque parfois une leucopénie, une thrombocytopénie et plus rarement, une agranulocytose et une anémie. C'est pourquoi on recommande généralement de vérifier la formule sanguine avant d'entamer le traitement<sup>181</sup>. Il faut également demander aux patients de signaler à leur médecin tout signe ou symptôme révélateur d'une infection (fièvre, mal de gorge) ou des meurtrissures et des réactions cutanées<sup>143</sup>. Compte tenu du risque de troubles de la fonction hépatique, des tests de cette fonction et un dosage des électrolytes sont généralement effectués avant et pendant le traitement, car il peut également entraîner une grave hyponatrémie<sup>179</sup>. Les patients traités par carbamazépine souffrent parfois d'événements indésirables plus importants que les patients qui prennent de la gabapentine ou de la lamotrigine, si bien qu'ils sont plus nombreux à arrêter de prendre ce médicament<sup>178</sup>.

La prégabaline est homologuée pour le traitement de la douleur neuropathique centrale et périphérique. La dose habituelle est de 150 mg par jour répartie en deux ou trois prises, elle peut être augmentée à 300 mg par jour après un délai de 3 à 7 jours et même, si nécessaire, à la dose maximale de 600 mg par jour moyennant le respect d'un délai supplémentaire de 7 jours. Les événements indésirables provoqués par la prégabaline sont similaires à ceux de la gabapentine et si des symptômes visuels se déclarent chez des personnes atteintes de SEP, il faut vérifier s'ils sont provoqués par le médicament ou par la SEP. Des doses élevées de gabapentine administrées pour traiter la douleur neuropathique peuvent entraîner des événements indésirables plus fréquents ou plus graves que la prégabaline, bien qu'aucune étude comparative n'ait été effectuée sur des personnes atteintes de SEP.

#### Le lévétiracétam et la lamotrigine

D'autres agents utilisés (mais non homologués pour les douleurs neuropathiques) présentent également des profils d'événements indésirables distincts. Le lévétiracétam s'accompagne parfois de rhino-pharyngite, de somnolence, de maux de tête, de fatigue et d'étourdissements. En outre, de l'anorexie, des changements d'humeur (dépression, anxiété, insomnie et irritabilité), des tremblements, des troubles gastro-intestinaux et des convulsions ne sont pas non plus à exclure<sup>182</sup>. Malgré tout, des analyses sanguines et des tests de la fonction hépatiques ne sont généralement pas nécessaires avant ni pendant le traitement. De même, la lamotrigine provoque dans certains cas de l'agressivité ou de l'irritabilité, des maux de tête, des étourdissements, de la fatigue, des éruptions cutanées et des troubles gastro-intestinaux<sup>183</sup>.

Le traitement des douleurs neuropathiques ressenties par les personnes atteintes de SEP est extrêmement individualisé<sup>1</sup>; la douleur paroxysmale aiguë requiert parfois la combinaison de plusieurs médicaments, tandis que la névralgie du trijumeau se traite au moyen d'anticonvulsivants ou d'antispasmodiques comme le baclofène ou le misoprostol<sup>1,180,184</sup>. Quelques études à petite échelle consacrées aux options thérapeutiques en cas de névralgie du trijumeau suggèrent que la majorité des patients tireront profit d'un traitement (carbamazépine, gabapentine, lamotrigine)<sup>178</sup>. Des antidépresseurs tricycliques peuvent également soulager les douleurs neuropathiques, bien qu'ils soient susceptibles de provoquer des événements indésirables aussi lourds que variés (voir chapitre *Dépression*)<sup>185</sup>. Des interventions chirurgicales ou une décompression vasculaire peuvent être envisagées lorsque des patients ne répondent pas à la pharmacothérapie<sup>178</sup>.

Il est communément admis qu'environ 50 % des patients répondent à un traitement anticonvulsivant de première intention pour les syndromes de douleur neuropathique dans un contexte de SEP, même si cette réponse varie considérablement d'un patient à l'autre et nécessite des examens et des évaluations en continu<sup>178</sup>.





Environ 50 % des patients répondent à un traitement anticonvulsivant de première intention pour les syndromes de douleur neuropathique dans un contexte de SEP.

Le signe de Lhermitte correspond à une sensation de « choc électrique » s'apparentant à des fourmillements dans tout le corps, qui descend le long de la colonne vertébrale lorsque le patient penche la tête<sup>1</sup>. Ce trouble qui se déclare chez un quart, voire un tiers des personnes atteintes de SEP peut être traité par la chirurgie s'il devient trop dérangeant<sup>1</sup>.

Les douleurs neuropathiques chroniques sont également répandues parmi les personnes atteintes de SEP et à l'instar de la douleur neuropathique aiguë, elles sont en général traitées au moyen d'anticonvulsivants, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'opioïdes, d'antidépresseurs tricycliques ou d'analgésiques par blocage nerveux<sup>1,180</sup>. Les spasmes dystoniques provoquent parfois des douleurs aiguës et chroniques, qui peuvent être soulagées par des antispasmodiques (voir chapitre *Spasticité*).

En fonction des pratiques cliniques locales, il convient d'envoyer les patients qui souffrent de douleurs chroniques chez un spécialiste d'une clinique antidouleur pour qu'ils soient examinés et traités. Ces cliniques proposent des traitements ou des thérapies qui varient d'une clinique à l'autre ; de plus, tous les centres de SEP ne disposent pas d'un centre antidouleur spécifique.

#### 4.12 Rôle de la médecine complémentaire et alternative

L'expression « médecine complémentaire et alternative » (MCA) décrit les traitements qui ne sont pas couramment utilisés par les professionnels de la médecine conventionnelle. Le terme « complémentaire » définit les traitements utilisés en complément de la médecine conventionnelle et le terme « alternative », les traitements utilisés en remplacement d'approches plus conventionnelles.

Un à deux tiers des personnes atteintes de SEP font appel à la médecine complémentaire et alternative pour de nombreuses raisons, souvent en supplément d'un traitement conventionnel<sup>186</sup>. La majorité des personnes qui le font affirment tirer avantage de ces thérapies, qui comprennent notamment des régimes adaptés ou la consommation d'acides gras oméga-3 et d'antioxydants<sup>186</sup>. Les patients rapportent la plupart des recours à des thérapies complémentaires/alternatives lors de la transition d'un déficit modéré à un déficit grave, par ex. une réduction de la distance de marche maximale. À ce stade, les patients peuvent essayer tous les traitements possibles pour leur maladie et ses symptômes, alors que les patients à un stade avancé de la maladie se sont peut-être plus résignés au fait qu'ils souffrent d'une maladie incurable.<sup>187</sup>

Une étude récente a montré que l'utilisation la plus répandue de ces thérapies était sous forme de vitamines/minéraux (89 %, n = 24), de produits naturels non vitaminés, non minéralisés (44 %, n = 12), de techniques de relaxation (33 %, n = 9) et de régimes spéciaux (30 %, n = 8).<sup>188</sup>

Les essais portant sur ces agents sont rares, mais il a été démontré que certains interagissent avec les traitements conventionnels (par exemple, la consommation de millepertuis associée à la prise d'ISRS conventionnels risque de provoquer un syndrome sérotoninergique) (Tableau 30)<sup>186</sup>. Les patients doivent recevoir des informations basées sur des faits prouvés concernant ces MCA afin qu'ils puissent prendre des décisions éclairées. Il faut aussi leur conseiller de signaler la prise de thérapies complémentaires au personnel infirmier ou au médecin afin de garantir leur sécurité et d'éviter tout risque d'interaction dangereuse.



Un à deux tiers des personnes atteintes de SEP font appel à la médecine complémentaire et alternative ; il faut conseiller à ces patients de le signaler au personnel infirmier ou au médecin.

Agent	Origine	Commentaires
<b>Acides gras oméga-3</b>	Acides gras essentiels qui ne peuvent être obtenus que par l'alimentation (lin, soja, poisson et poisson gras comme le maquereau, le saumon, etc.).	<p>Un essai clinique indique une tendance à la baisse des scores EDSS, mais l'étude présentait quelques limites.</p> <p>Les oméga-3 sont sans danger, à l'exception d'indigestions et de troubles gastro-intestinaux légers.</p>
<b>Acide lipoïque</b>	Antioxydant et complément alimentaire.	<p>Une étude à petite échelle indique qu'il améliore les marqueurs de l'inflammation chez les personnes atteintes de SEP.</p> <p>Des effets gastro-intestinaux et maux de tête légers sont les événements indésirables les plus couramment associés à ce traitement.</p>
<b>Ginkgo biloba</b>	Remède traditionnel chinois à base de plantes.	<p>Il est réputé avoir un effet positif sur la cognition mais le sujet fait débat ; des preuves limitées suggèrent toutefois une certaine efficacité chez les personnes atteintes de SEP.</p> <p>Il est bien toléré.</p>
<b>Ginseng</b>	Remède traditionnel chinois à base de plantes.	<p>Il est réputé soulager la fatigue mais son efficacité chez les personnes atteintes de SEP n'a pas été prouvée.</p> <p>Des doses importantes peuvent provoquer des effets indésirables (hypertension, nervosité, irritabilité et insomnie).</p>
<b>Thé vert</b>	Réputé avoir des effets immunomodulateurs.	<p>Les études cliniques sur les patients atteints de SEP sont rares, voire inexistantes, mais des essais ont été entamés.</p> <p>Il est généralement bien toléré,</p>

		mais des doses importantes administrées lors d'études sur le cancer ont provoqué une dysfonction hépatique.
<b>Vitamine D</b>	<p>Vitamine, produite par la peau lorsqu'elle est exposée aux rayons UV.</p> <p>Des taux bas (apport et sérum) ont été associés à une hausse de la prévalence de la SEP dans le cadre d'études épidémiologiques.</p>	<p>Des études cliniques destinées à évaluer ses effets sur les patients atteints de SEP sont en cours.</p> <p>Certains centres plaident pour des suppléments de 1 000 ui par jour, particulièrement pendant les mois d'hiver.</p>
<b>Cannabis</b>	<p>Peut soulager la douleur et la spasticité.</p> <p>L'ingrédient actif, le THC, est commercialisé au titre de substance réglementée dans certains pays (pour améliorer l'appétit des patients atteints du SIDA et comme antiémétique chez les patients atteints de cancer).</p>	<p>Il a été étudié dans le cadre de plusieurs essais randomisés pour soulager la spasticité induite par la SEP. Le traitement était généralement bien toléré et d'après les autoévaluations des patients, il soulage la spasticité même si les mesures objectives ne montraient pas d'amélioration.</p>
<b>Millepertuis</b>	<p>Réputé avoir une activité antidépressive et une méta-analyse indiquait une supériorité par rapport à un placebo ainsi qu'une équivalence par rapport à des antidépresseurs conventionnels<sup>186</sup>.</p>	<p>Il est généralement bien toléré mais peut provoquer une photosensibilité, il est également susceptible d'interagir avec d'autres médicaments par le biais des cytochromes P450.</p>
<b>Régime alimentaire</b>	<p>Il existe de nombreux « régimes SEP », généralement basés sur une faible consommation de graisses et/ou une consommation importante de poisson.</p>	<p>Les preuves sont rares et il faut s'assurer que les régimes suggérés n'affectent pas l'état nutritionnel général du patient.</p>

**Tableau 30 : Traitements complémentaires et alternatifs courants<sup>186</sup>**

Des instructions basées sur des preuves concernant la prise de thérapies complémentaires/alternatives en cas de SEP ont récemment été publiées par l'American Academy of Neurology.<sup>190</sup> Ces instructions abordent plusieurs problèmes, y compris la possibilité que ces traitements réduisent des symptômes spécifiques et empêchent les rechutes ou l'invalidité ; la possibilité que l'utilisation de ces thérapies empire la SEP ou entraîne des effets indésirables graves ; et la possibilité que ces thérapies interfèrent avec les traitements modificateurs de la

maladie. Certaines de ces recommandations comprennent l'extrait de cannabis par voie orale pour les symptômes de spasticité et la douleur (mis à part la douleur neuropathique centrale) (Niveau A).



### 4.13 Résumé

- Les personnes atteintes de SEP auront peut-être besoin, en plus des TMM, d'un traitement pour soulager les symptômes de SEP qui sont aussi courants que dérangeants.
- Non traités, ces symptômes amoindrissent la qualité de vie et exercent un impact important sur la capacité des patients à mener à bien leurs activités quotidiennes.
- Les options thérapeutiques pour la prise en charge des symptômes de la SEP se basent souvent sur une expérience clinique plutôt que sur des essais cliniques à grande échelle.
- Pour les cas complexes, il sera parfois utile de demander conseil à d'autres spécialistes, par exemple un urologue si des problèmes vésicaux se posent.

Symptômes	Traitement	Considérations pour le personnel infirmier
<b>Fatigue</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimulant du SNC (pémoline, modafinil)</li> <li>• Amantadine</li> <li>• Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), ex. : fluoxétine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peuvent provoquer de l'agitation ou des troubles du sommeil</li> <li>• Aider les patients concernant le schéma posologique, augmenter les doses</li> </ul>
<b>Dysfonction vésicale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticholinergiques (ex. : oxybutynine)</li> <li>• Antimuscariniques (ex. : tolterodine)</li> <li>• <math>\alpha</math>-bloquants (ex. : térazosine)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérifier la présence d'infections des voies urinaires</li> <li>• Surveiller la rétention</li> <li>• Surveiller l'équilibre hydrique</li> <li>• Effectuer le suivi du schéma général d'élimination, tenir compte de la contribution d'autres médicaments</li> <li>• Proposer des stratégies pour éviter les effets secondaires, par ex. une bouche sèche</li> </ul>
<b>Dysfonction intestinale</b>	<div>Constipation</div> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Émollients fécaux</li> <li>• Agents augmentant le volume du bol fécal</li> <li>• Minilavements</li> <li>• Stimulants</li> <li>• Suppositoires</li> </ul> <div>Urgences fécales/diarrhée</div> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agents augmentant le volume du bol fécal</li> <li>• Anticholinergiques</li> <li>• Antimuscariniques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proposer des régimes de rééducation intestinale ; nombre de médicaments ne peuvent pas être utilisés à long terme</li> <li>• Tenir compte des effets favorisants des médicaments pris par le patient, par ex. des stéroïdes ou des antibiotiques</li> <li>• Tenir compte du mode de vie</li> <li>• Inciter le patient à faire de l'exercice</li> <li>• Proposer des conseils diététiques</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine, gabapentine, lamotrigine)</li> <li>• Antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, nortriptyline)</li> <li>• Chlorhydrate de duloxétine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveiller la sédation</li> <li>• Commencer par des doses peu élevées avant de les augmenter</li> <li>• Surveiller les résultats, modifier le traitement si nécessaire, des mesures d'aide peuvent apporter un soulagement</li> </ul>
Spasticité	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagonistes GABA (baclofène oral ou intrathécal)</li> <li>• <math>\alpha</math>-agonistes (tizanidine)</li> <li>• Anticonvulsivants (diazépam, clonazépam, gabapentine)</li> <li>• Toxine botulique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronométrer les doses pour préserver des taux sanguins thérapeutiques</li> <li>• Augmenter les doses (particulièrement pour le baclofène)</li> <li>• Surveiller la sédation et les symptômes cognitifs ; un changement de dosage ou de médicament s'impose parfois</li> <li>• Combiner plusieurs traitements peut aider</li> <li>• Le baclofène administré par voie intrathécale exige une intervention chirurgicale pour la pose d'une pompe programmable</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ISRS et IRSN (par ex. : fluoxétine, sertraline, paroxétine, citalopram, chlorhydrate de duloxétine)</li> <li>• Antidépresseurs tricycliques (par ex. : amitriptyline, nortriptyline)</li> <li>• Antidépresseurs atypiques (par ex. : venlafaxine, bupropion)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer le type de dépression et sa gravité</li> <li>• Tenir compte de la contribution de médicaments (interaction avec les interférons par exemple)</li> <li>• Évaluer la situation familiale/le réseau de soutien</li> <li>• Tenir compte du risque de suicide</li> <li>• Inciter à recourir aux services psychiatriques</li> <li>• Avertir le patient qu'il faut parfois attendre plusieurs semaines avant de ressentir les effets du traitement</li> <li>• Avertir le patient de ne pas interrompre brutalement le traitement</li> <li>• Évaluer le patient à intervalles réguliers</li> <li>• La paroxétine peut se prendre le matin ou le soir, soulage l'anxiété</li> <li>• Surveiller la fonction urinaire en cas de prise de venlafaxine (provoque parfois de la rétention hydrique)</li> </ul>

**Tableau 31 : Traitements envisageables pour la prise en charge des symptômes**

- Le personnel infirmier spécialisé dans le traitement de la SEP doit connaître les symptômes que les patients risquent de présenter et être prêt à poser des questions sur les symptômes potentiellement « personnels » que les patients hésitent parfois à aborder spontanément.

- Il doit donc tisser une relation basée sur la confiance mais aussi connaître les options thérapeutiques envisageables.
- En outre, les patients atteints de SEP décident fréquemment de prendre des remèdes complémentaires et alternatifs ; il faut donc que l'équipe qui soigne ces patients les connaisse pour pouvoir donner des conseils appropriés en cas de besoin.



### *Points de réflexion*

Comment évaluez-vous la gravité des symptômes dont souffrent les personnes atteintes de SEP ?  
Sur quoi vous appuyez-vous pour décider s'il convient de recommander une intervention pharmacologique ?

---



---



---

Quelles stratégies appliquez-vous pour vous assurer que vos patients signalent tous leurs symptômes ainsi que leur degré de gravité ?

---



---



---

Quels facteurs influencent votre choix concernant la prise en charge des symptômes associés à la SEP ?

---



---



---



## Résumé du module

- La prise en charge d'une rechute aiguë consiste principalement à entamer un traitement destiné à soulager les symptômes en fonction des besoins.
- Il peut s'agir d'une gestion des symptômes ou, en cas de rechute/exacerbation aiguë, d'un traitement stéroïdien à fortes doses (par intraveineuse ou par voie orale).
- Plusieurs TMM sont accessibles aux patients atteints de SPRR, que ces patients présentent un SCI, une SEP faiblement ou fortement active, ou qu'ils ne réagissent pas à un traitement de première intention.
- La plupart des patients atteints de SPRR commencent par prendre de l'IFN $\beta$  ou du glatiramère. Ces médicaments s'administrent par injection sous-cutanée ou intramusculaire et le personnel infirmier joue un rôle de premier plan pour former les patients à s'auto-injecter leur TMM au moyen d'une seringue et d'une aiguille ou d'un injecteur automatique.
- Dans certains pays, des agents oraux comme le fingolimod et le natalizumab sont proposés aux patients atteints de SPRR en alternative à l'IFN $\beta$  et au glatiramère, tandis que dans d'autres, le fingolimod et le natalizumab sont administrés aux patients qui progressent dans le traitement de première intention (IFN $\beta$ , par exemple) ou qui sont atteints d'une forme très active de SPRR.
- L'IFN $\beta$ -1b a été utilisé chez des patients atteints de SPPS qui continuent de subir des rechutes, et certains centres maintiennent le TMM du patient tant qu'il démontre un bénéfice clinique. La mitoxantrone s'utilise également dans un contexte de SPPS et de SPRP, mais uniquement pendant une période définie en raison de problèmes de toxicité à long terme.
- Il est essentiel d'informer les patients des événements indésirables possibles, de leur expliquer comment gérer les plus courants et de leur demander de signaler tout événement spécifique à leur centre SEP ou au médecin traitant.
- Enfin, chaque TMM s'accompagne d'exigences particulières en matière d'examens et de tests de suivi à effectuer systématiquement ; il convient par ailleurs d'informer les patients et de leur offrir un suivi approprié afin de s'assurer qu'ils passent effectivement ces tests et ces examens.
- Les personnes atteintes de SEP auront peut-être besoin, en plus des TMM, d'un traitement pour soulager les symptômes de SEP qui sont aussi courants que dérangeants.
- Non traités, ces symptômes amoindrissent la qualité de vie et exercent un impact important sur la capacité des patients à mener à bien leurs activités quotidiennes.
- Les options thérapeutiques pour la prise en charge des symptômes de la SEP se basent souvent sur une expérience clinique plutôt que sur des essais cliniques à grande échelle.
- Pour les cas complexes, il sera parfois utile de demander conseil à d'autres spécialistes, par exemple un urologue si des problèmes vésicaux se posent.
- Le personnel infirmier spécialisé dans le traitement de la SEP doit connaître les symptômes que les patients risquent de présenter et être prêt à poser des questions sur les symptômes potentiellement « personnels » que les patients hésitent parfois à aborder spontanément.
- Il doit donc tisser une relation basée sur la confiance mais aussi connaître les options thérapeutiques envisageables.



- En outre, les patients atteints de SEP décident fréquemment de prendre des remèdes complémentaires et alternatifs ; il faut donc que l'équipe qui soigne ces patients les connaisse pour pouvoir donner des conseils appropriés en cas de besoin.



### Lectures recommandées

<Selected references will follow>