



Année 2017

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

**Capucine MOUTHON-REIGNIER**

Née le 12 décembre 1988 à Paris 75014

---

### TITRE

Sclérose en plaques et éducation thérapeutique : expérience en région Centre

---

Présentée et soutenue publiquement le 10 mars 2017 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Bertrand De TOFFOL, Neurologie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Philippe CORCIA, Neurologie, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Emmanuel RUSCH, Épidémiologie, Économie de la santé et prévention, Faculté de Médecine – Tours

**Directeur de thèse : Docteur Anne-Marie GUENNOC, Neurologie, PH, Tours**

## **RÉSUMÉ :**

**Introduction :** Ce travail a pour objectif d'évaluer les effets d'un programme d'ETP chez des patients atteints de SEP suivis en région Centre.

**Méthodes :** Entre le 1er juin 2015 et le 31 mai 2016, nous avons inclus des patients de Tours, Chinon, Orléans et Blois, chez qui était introduit un traitement de fond de 1<sup>ère</sup> ligne, répartis en deux bras de prise en charge : avec ou sans ETP. L'évaluation était réalisée à l'inclusion puis à 6 mois et comportait des critères principaux (échelle de qualité de vie SF-36, anxiété/dépression HAD, connaissances de la maladie, observance médicamenteuse) et des critères secondaires (consommation de soins, retentissement professionnel, effets indésirables, niveau de satisfaction de la prise en charge).

**Résultats :** Trente patients ont été inclus (19 du groupe « ETP » et 11 du groupe « sans ETP »). L'âge médian était de 36 ans et la durée médiane d'évolution de la maladie de 2 mois. Soixante pourcents étaient sous traitement injectable. À 6 mois, aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux groupes concernant la progression de la qualité de vie physique ( $p=0,21$ ) ou mentale ( $p=0,42$ ), la progression du niveau d'anxiété/ dépression ( $p=0,30$  / $p=0,45$ ), l'observance médicamenteuse ( $p=0,14$ ). En revanche, la progression du niveau de connaissances sur la maladie était supérieure pour le groupe « ETP » ( $p=0,002$ ). On ne retrouvait pas de différence sur les critères secondaires en dehors du niveau de satisfaction qui était supérieur chez les patients « sans ETP » ( $p=0,04$ ).

**Conclusion :** Les faibles effectifs et la durée de suivi de seulement 6 mois rendent difficile l'analyse des résultats. Des effets semblent toutefois apparaître concernant la connaissance de la maladie et la gestion des effets secondaires avec des attentes supplémentaires chez les patients avec ETP. Cette étude permet d'avancer sur les pratiques de soin et doit être poursuivie en reprenant probablement les indicateurs.

## **TITLE:**

MULTIPLE SCLEROSIS AND EDUCATION PROGRAM: EXPERIENCE IN THE CENTER REGION

## **ABSTRACT:**

**Introduction:** The purpose of this work is to evaluate the effects of an education program in patients with Multiple Sclerosis in the Center region.

**Methods:** Between June 1, 2015 and May 31, 2016, we included patients from Tours, Chinon, Orleans and Blois, who were given a first line treatment, divided into two treatment arms: with or without education program. The evaluation was performed at baseline and then at 6 months and included primary endpoints (quality of life SF-36 scale, anxiety / depression HAD scale, disease knowledge, drug adherence) and secondary endpoints (use of care, professional impact, adverse effects, level of satisfaction with care).

**Results:** Thirty patients were included (19 "education program" group and 11 "without education program" group). The median age was 36 years and the median duration of the disease was 2 months. Sixty percent were undergoing injectable therapy. At 6 months, there was no significant difference between the two groups in the progression of physical ( $p = 0.21$ ) or mental ( $p = 0.42$ ) quality of life, progression of anxiety / depression ( $p = 0.30 / p = 0.45$ ), adherence ( $p = 0.14$ ). The level of knowledge about the disease was higher for the "education group" group ( $p = 0.002$ ). There was no difference in secondary outcomes except for the level of satisfaction that was higher in patients "without education program" ( $p = 0.04$ ).

**Conclusion:** The low numbers of patients and the follow-up period of only 6 months make it difficult to analyze the results. However, effects seem to appear regarding the knowledge of the disease and the management of side effects with additional expectations in patients with education program. This study makes it possible to progress in the practices of care and must be continued by adapting the evaluation criteria.

## **MOTS CLÉS:**

Éducation thérapeutique, Sclérose en plaques, maladie chronique, qualité de vie, anxiété/dépression

## **KEYWORDS:**

Education program, Multiple sclerosis, chronic disease, quality of life, anxiety/depression

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

**DOYEN**

Pr. Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Pr. Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*  
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr. Patrick VOUREC'H, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr. Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972  
Pr. André GOUAZE - 1972-1994  
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr. Catherine BARTHELEMY  
Pr. Philippe BOUGNOUX  
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN  
Pr. Noël HUTEN  
Pr. Olivier LE FLOCH  
Pr. Yvon LEBRANCHU  
Pr. Elisabeth LECA  
Pr. Gérard LORETTE  
Pr. Roland QUENTIN  
Pr. Alain ROBIER

## PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| ALISON Daniel .....                  | Radiologie et imagerie médicale               |
| ANDRES Christian .....               | Biochimie et biologie moléculaire             |
| ANGOULVANT Denis.....                | Cardiologie                                   |
| ANGOULVANT Théodora .....            | Pharmacologie clinique                        |
| ARBEILLE Philippe.....               | Biophysique et médecine nucléaire             |
| AUPART Michel.....                   | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire      |
| BABUTY Dominique .....               | Cardiologie                                   |
| BALLON Nicolas.....                  | Psychiatrie ; addictologie                    |
| BARILLOT Isabelle.....               | Cancérologie ; radiothérapie                  |
| BARON Christophe .....               | Immunologie                                   |
| BERNARD Louis .....                  | Maladies infectieuses et maladies tropicales  |
| BODY Gilles.....                     | Gynécologie et obstétrique                    |
| BONNARD Christian .....              | Chirurgie infantile                           |
| BONNET-BRILHAULT Frédérique .....    | Physiologie                                   |
| BRILHAULT Jean .....                 | Chirurgie orthopédique et traumatologique     |
| BRUNEREAU Laurent.....               | Radiologie et imagerie médicale               |
| BRUYERE Franck .....                 | Urologie                                      |
| BUCHLER Matthias .....               | Néphrologie                                   |
| CALAIS Gilles.....                   | Cancérologie, radiothérapie                   |
| CAMUS Vincent.....                   | Psychiatrie d'adultes                         |
| CHANDENIER Jacques .....             | Parasitologie, mycologie                      |
| CHANTEPIE Alain .....                | Pédiatrie                                     |
| COLOMBAT Philippe.....               | Hématologie, transfusion                      |
| CONSTANS Thierry .....               | Médecine interne, gériatrie                   |
| CORCIA Philippe.....                 | Neurologie                                    |
| COSNAY Pierre.....                   | Cardiologie                                   |
| COTTIER Jean-Philippe .....          | Radiologie et imagerie médicale               |
| COUET Charles.....                   | Nutrition                                     |
| DE TOFFOL Bertrand.....              | Neurologie                                    |
| DEQUIN Pierre-François .....         | Thérapeutique                                 |
| DESTRIEUX Christophe.....            | Anatomie                                      |
| DIOT Patrice .....                   | Pneumologie                                   |
| DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague ..... | Anatomie & cytologie pathologiques            |
| DUCLUZEAU Pierre-Henri .....         | Endocrinologie, diabétologie, et nutrition    |
| DUMONT Pascal .....                  | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire      |
| EL HAGE Wissam .....                 | Psychiatrie adultes                           |
| EHRMANN Stephan .....                | Réanimation                                   |
| FAUCHIER Laurent .....               | Cardiologie                                   |
| FAVARD Luc .....                     | Chirurgie orthopédique et traumatologique     |
| FOUQUET Bernard .....                | Médecine physique et de réadaptation          |
| FRANCOIS Patrick .....               | Neurochirurgie                                |
| FROMONT-HANKARD Gaëlle .....         | Anatomie & cytologie pathologiques            |
| GOGA Dominique.....                  | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie     |
| GOUDEAU Alain .....                  | Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière |
| GOUPILLE Philippe.....               | Rhumatologie                                  |

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| GRUEL Yves .....               | Hématologie, transfusion  |
| GUERIF Fabrice .....           | Biologie et médecine du développement et de la reproduction     |
| GUYETANT Serge .....           | Anatomie et cytologie pathologiques                             |
| GYAN Emmanuel .....            | Hématologie, transfusion  |
| HAILLOT Olivier .....          | Urologie  |
| HALIMI Jean-Michel .....       | Thérapeutique   |
| HANKARD Régis.....             | Pédiatrie   |
| HERAULT Olivier.....           | Hématologie, transfusion  |
| HERBRETEAU Denis.....          | Radiologie et imagerie médicale                                 |
| LABARTHE François.....         | Pédiatrie   |
| LAFFON Marc.....               | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence |
| LARDY Hubert.....              | Chirurgie infantile   |
| LARIBI Saïd.....               | Médecine d'urgence  |
| LARTIGUE Marie-Frédérique..... | Bactériologie-virologie   |
| LAURE Boris.....               | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie                       |
| LECOMTE Thierry.....           | Gastroentérologie, hépatologie                                  |
| LESCANNE Emmanuel.....         | Oto-rhino-laryngologie  |
| LINASSIER Claude.....          | Cancérologie, radiothérapie                                     |
| MACHET Laurent.....            | Dermato-vénéréologie  |
| MAILLOT François.....          | Médecine interne  |
| MARCHAND-ADAM Sylvain.....     | Pneumologie   |
| MARRET Henri.....              | Gynécologie-obstétrique   |
| MARUANI Annabel.....           | Dermatologie-vénéréologie                                       |
| MEREGHETTI Laurent.....        | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                  |
| MORINIERE Sylvain.....         | Oto-rhino-laryngologie  |
| MOUSSATA Driffa.....           | Gastro-entérologie  |
| MULLEMAN Denis.....            | Rhumatologie  |
| ODENT Thierry.....             | Chirurgie infantile   |
| OUAISSI Mehdi.....             | Chirurgie digestive   |
| PAGES Jean-Christophe.....     | Biochimie et biologie moléculaire                               |
| PAINTAUD Gilles.....           | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique              |
| PATAT Frédéric.....            | Biophysique et médecine nucléaire                               |
| PERROTIN Dominique.....        | Réanimation médicale, médecine d'urgence                        |
| PERROTIN Franck.....           | Gynécologie-obstétrique   |
| PISELLA Pierre-Jean.....       | Ophthalmologie  |
| QUENTIN Roland.....            | Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière                   |
| REMERAND Francis.....          | Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence              |
| ROINGEARD Philippe.....        | Biologie cellulaire   |
| ROSSET Philippe.....           | Chirurgie orthopédique et traumatologique                       |
| ROYERE Dominique.....          | Biologie et médecine du développement et de la reproduction     |
| RUSCH Emmanuel.....            | Epidémiologie, économie de la santé et prévention               |
| SAINT-MARTIN Pauline.....      | Médecine légale et droit de la santé                            |
| SALAME Ephrem.....             | Chirurgie digestive   |
| SALIBA Elie.....               | Biologie et médecine du développement et de la reproduction     |
| SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....    | Biophysique et médecine nucléaire                               |
| SIRINELLI Dominique.....       | Radiologie et imagerie médicale                                 |
| THOMAS-CASTELNAU Pierre.....   | Pédiatrie   |
| TOUTAIN Annick.....            | Génétique   |
| VAILLANT Loïc.....             | Dermato-vénéréologie  |
| VELUT Stéphane.....            | Anatomie  |
| VOURC'H Patrick.....           | Biochimie et biologie moléculaire                               |
| WATIER Hervé.....              | Immunologie   |

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

LEBEAU Jean-Pierre  
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs  
POTIER Alain ..... Médecine Générale  
ROBERT Jean ..... Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

BAKHOS David ..... Physiologie  
BARBIER Louise ..... Chirurgie digestive  
BERNARD-BRUNET Anne ..... Cardiologie  
BERTRAND Philippe ..... Biostatistiques, informatique médical et technologies  
de communication  
BLANCHARD Emmanuelle ..... Biologie cellulaire  
BLASCO Hélène ..... Biochimie et biologie moléculaire  
CAILLE Agnès ..... Biostatistiques, informatique médical et technologies  
de communication  
DESOUBEAUX Guillaume ..... Parasitologie et mycologie  
DOMELIER Anne-Sophie ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
DUFOUR Diane ..... Biophysique et médecine nucléaire  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ..... Anatomie et cytologie pathologiques  
GATAULT Philippe ..... Néphrologie  
GAUDY-GRAFFIN Catherine ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
GUILLEUX Valérie ..... Immunologie  
GUILLON Antoine ..... Réanimation  
GUILLON-GRAMMATICO Leslie ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
HOARAU Cyrille ..... Immunologie  
HOURIOUX Christophe ..... Biologie cellulaire  
IVANES Fabrice ..... Physiologie  
LE GUELLEC Chantal ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique  
MACHET Marie-Christine ..... Anatomie et cytologie pathologiques  
PIVER Éric ..... Biochimie et biologie moléculaire  
ROUMY Jérôme ..... Biophysique et médecine nucléaire  
PLANTIER Laurent ..... Physiologie  
SAMIMI Mahtab ..... Dermatologie-vénérologie  
TERNANT David ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique  
ZEMMOURA Ilyess ..... Neurochirurgie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia ..... Neurosciences  
DIBAO-DINA Clarisse ..... Médecine Générale  
LEMOINE Maël ..... Philosophie  
MONJAUZE Cécile ..... Sciences du langage - orthophonie  
PATIENT Romuald ..... Biologie cellulaire  
RENOUX-JACQUET Cécile ..... Médecine Générale

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

---

|                              |   |
|------------------------------|---|
| BOUAKAZ Ayache .....         | Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930  |
| CHALON Sylvie .....          | Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930  |
| COURTY Yves.....             | Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100      |
| DE ROCQUIGNY Hugues .....    | Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966     |
| ESCOFFRE Jean-Michel.....    | Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930     |
| GILLOT Philippe .....        | Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282        |
| GOUILLEUX Fabrice .....      | Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292     |
| GOMOT Marie .....            | Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930    |
| HEUZE-VOURCH Nathalie .....  | Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100   |
| KORKMAZ Brice.....           | Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100    |
| LAUMONNIER Frédéric .....    | Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930     |
| LE PAPE Alain.....           | Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100   |
| MAZURIER Frédéric.....       | Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292   |
| MEUNIER Jean-Christophe..... | Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966     |
| PAGET Christophe .....       | Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100    |
| RAOUL William.....           | Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292      |
| SI TAHAR Mustapha .....      | Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100 |
| WARDAK Claire .....          | Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930    |

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

|                        |                       |
|------------------------|-----------------------|
| DELORE Claire .....    | Orthophoniste         |
| GOUIN Jean-Marie ..... | Praticien Hospitalier |
| MONDON Karl.....       | Praticien Hospitalier |
| PERRIER Danièle .....  | Orthophoniste         |

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

|                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|
| LALA Emmanuelle ..... | Praticien Hospitalier |
| MAJZOUB Samuel .....  | Praticien Hospitalier |

### ***Pour l'Ethique Médicale***

|                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|
| BIRMELE Béatrice..... | Praticien Hospitalier |
|-----------------------|-----------------------|

## *SERMENT D'HIPPOCRATE*

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira  
pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## *REMERCIEMENTS*

*À MES MAÎTRES ET MEMBRES DU JURY,*

À Monsieur le Professeur De Toffol,

Je suis très honorée que vous présidiez ce travail de thèse qui vient clôturer une formation que j'aurai énormément appréciée au CHU de Tours et dont je souligne la grande qualité. Permettez-moi de vous remercier pour votre bienveillance, votre pédagogie, votre humour, votre humanité dans vos relations avec vos patients comme avec vos internes. Merci d'avoir accueilli avec autant de tact l'annonce de mes choix familiaux. Merci également pour votre aide et appui dans la recherche d'un futur poste. Sachez que je regrette sincèrement mon départ de Tours et que je garderai de cette période de ma vie un excellent souvenir. Veuillez recevoir, cher Professeur, l'expression de ma plus grande gratitude et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Philippe Corcia,

Recevez mes sincères remerciements quant à votre présence dans l'évaluation de ce travail. Je suis très admirative de votre investissement professionnel et personnel dans une pathologie aussi difficile que celle de la maladie de Charcot. C'est une maladie terriblement éprouvante et les médecins qui s'y investissent sont précieux. Votre travail de chercheur a une très grande valeur et cet aspect de la médecine est un élément important que vous avez su nous transmettre. Veuillez recevoir l'assurance de ma considération distinguée.

À Monsieur le Professeur Emmanuel Rusch,

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à l'analyse de cette thèse. Je vous suis reconnaissante de m'avoir reçue et encouragée dans la réalisation de cette étude. Vos grandes connaissances d'épidémiologie nous ont été précieuses. Veuillez recevoir l'expression de mes sentiments distingués.

À Madame le Docteur Anne-Marie Guennoc,

Je vous remercie d'avoir honoré cette thèse de votre très grand savoir dans le domaine des maladies inflammatoires du système nerveux central, que j'affectionne, et d'avoir accepté votre rôle de directrice de thèse. Merci pour votre patience, votre perfectionnisme, votre investissement et votre disponibilité dans un quotidien qui ne vous laisse que très peu de temps pour vous. J'ai été très touchée par tous vos efforts et le temps que vous m'avez consacré. Travailler à vos côtés a été très formateur et très agréable. Veuillez recevoir ici l'expression de ma plus grande reconnaissance.

À Madame Julie Catherine, coordinatrice administrative du Réseau Neuro Centre,

Je vous remercie de participer à l'évaluation de ce travail à travers votre grande expérience en matière d'éducation thérapeutique. C'est un univers que j'ai eu beaucoup de plaisir à découvrir à vos côtés au sein de toute l'équipe du Réseau Neuro Centre.

Au Dr Maud Pallix-Guyot,

Je te remercie pour toute ton aide. Merci pour ta rigueur, tes suggestions qui ont amélioré la qualité de notre étude, ta volonté, toute ta participation, ta disponibilité et ta bonne humeur. Je regrette de n'avoir pu réaliser un semestre à Orléans pour profiter de tes grandes qualités.

Aux Dr Alice Gochard-Rodrigues et Natalia Gavrylova,

Je vous remercie pour votre soutien et participation dans cette étude. Merci du temps que vous y avez consacré et d'avoir su vous rendre disponibles à chaque fois que cela a été nécessaire avec la bonne humeur qui vous caractérise. Travailler avec vous a été un réel plaisir.

Au Dr Hélène-Marie Lanoiselée,

Merci d'avoir répondu présente quand il a fallu solliciter ton aide durant cette thèse et d'avoir réalisé les choses avec précision et gentillesse. Merci pour ton soutien en tant que co-interne, ta générosité m'a toujours beaucoup touchée et je t'en suis très reconnaissante.

Au Dr Julien Biberon,

Je te remercie pour toute ton aide dans ce travail, tu y as participé avec beaucoup de professionnalisme et de gentillesse, ce qui te caractérise très bien. Merci pour toutes tes qualités humaines, tu as été un précieux chef de clinique. Merci pour ton amour de la neurologie, j'ai beaucoup appris à tes côtés. Tu as un sens clinique rare et un très grand talent de pédagogue. J'espère que comme moi, beaucoup d'autres en profiteront.

À toute l'équipe du Réseau Neuro Centre,

Je vous remercie pour votre sens de l'accueil et votre très grande aide dans l'élaboration de cette thèse. C'est un nouvel univers que j'ai découvert à travers toute votre équipe, une autre facette de la médecine et cela a été pour moi extrêmement instructif.

Au service d'Information Médicale d'Épidémiologie et d'Économie de la Santé et plus particulièrement au Dr Leslie Guillon,

Je vous remercie pour votre accueil au sein de votre équipe. Merci de m'avoir si gentiment proposé votre aide pour la méthodologie de ce travail de thèse et de m'avoir mise en relation avec vos collègues dont je souligne la très grande qualité.

Au Dr Emeline Laurent et à Coralie Hermetet,

Un immense merci à toutes les deux pour vos conseils méthodologiques et statistiques, la réalisation des représentations graphiques, vos innombrables relectures toujours très minutieuses qui ont beaucoup participé à la qualité de ce travail. Je vous remercie également pour votre gentillesse, votre disponibilité, votre réactivité, votre motivation, vos encouragements et votre humour qui ont été un grand moteur pour moi.

Au Dr Isabelle Bonneau,

Je vous remercie pour votre immense soutien et gentillesse dans le pénible parcours de la publication. Vous m'avez beaucoup appris, beaucoup apporté. Merci pour votre compréhension, votre dévouement mais aussi votre rigueur et vos grandes connaissances de neurologue. Je tiens à vous redire toute ma gratitude et mon admiration.

Au Dr Séverine Debiais,

Je te remercie pour ton amour du vasculaire que tu sais transmettre, ton écoute attentive ainsi que pour ton dynamisme et ton envie de faire toujours mieux. Merci de m'avoir fait confiance dans la réalisation de travaux scientifiques et pour tout ton soutien. Mon internat a démarré par un semestre en neurologie vasculaire et je me souviens avec beaucoup d'émotions de ces débuts dans votre équipe si chaleureuse.

Au Dr Marie Gaudron,

Merci pour ton immense gentillesse, ta patience, ton sens de l'équité, toutes tes connaissances en neurologie vasculaire et ta grande joie de vivre. J'ai eu énormément de plaisir à travaillé avec toi.

Au Dr Karl Mondon,

Je te remercie pour ta très grande qualité de neurologue et de pédagogue qui m'ont tant apporté tout au long de ma formation. J'ai énormément apprécié travailler à tes côtés. Tu sais brillamment susciter la curiosité et nous incite toujours à nous dépasser pour faire toujours plus et mieux, pour voir plus loin ou différemment. Enfin, merci pour ta gaité, ton humour et ton terrible sens de la provocation.

À tous les médecins des services de neurologie et de neurophysiologie de Tours pour leur contribution à ma formation dont je garderai un excellent souvenir.

À mes co-internes désormais docteurs, pour ce qu'ils m'ont transmis et pour leur grand soutien : Stéphane, Jérémie, Julien, Mariam, Hélène-Marie, Mathilde, Marie.

Aux co-internes qui m'ont accompagnée, écoutée, soutenue et avec qui je conserve de grands souvenirs : Audrey-Anne, Aude, Anna-Chloé, Emilie, Astrid, Coline, Nathalie, Elizabeth, Anne-Sophie, Lucile.

Aux équipes soignantes rencontrées tout au long de mon internat et en particulier celles des services de neurologie vasculaire, neurologie générale et neurophysiologie de Tours avec qui j'ai beaucoup partagé et qui ont grandement participé à ma formation et au plaisir de faire ce métier.

Aux secrétariats de Blois, Orléans, Chinon, Tours et plus particulièrement à Astrid, Amélie, Frédérique, Brigitte pour votre aide, votre gentillesse et votre patience à l'encontre de dictées parfois un peu trop longues....soyez certaines que j'en suis désolée.

À Diane, Dante, Quentin, Jean-Léopold, Marie, Caroline, Sarah, Guillermo, Pierre et Mathilde, pour votre amitié.

À toute ma famille pour votre soutien indéfectible, votre compréhension, votre optimisme, votre fierté de me voir exercer ce si beau métier qu'est la médecine et surtout votre immense amour depuis toujours, tout ce sans quoi je ne serai pas là aujourd'hui et qui font ce que je suis.

À ma belle-famille pour sa gentillesse, son très grand soutien et son aide.

À mon mari Nicolas, merci pour ta joie de vivre, ton optimisme. Merci pour ton courage, ton perfectionnisme, ton dynamisme dans tout ce que tu réalises et qui nous offre une vie pleine de projets. Et surtout, merci pour ton amour si rare et si grand, pour ta patience, ta compréhension, ta générosité, ton immense soutien, pour tous ces sacrifices et efforts que tu auras faits et fais toujours pour moi.

Enfin, à mes deux merveilleux enfants, Sibylle et Virgile, la plus grande réussite de ma vie et sans aucun doute la plus belle chose que la vie pouvait m'apporter.

## TABLE DES MATIÈRES :

|  |    |
|--|----|
| LISTE DES ANNEXES, TABLEAUX ET FIGURES .....   | 17 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS .....   | 19 |
| I-INTRODUCTION ET CONTEXTE SCIENTIFIQUE .....  | 21 |
| 1-LA SCLÉROSE EN PLAQUES .....   | 21 |
| 1.1 ÉPIDÉMIOLOGIE.....   | 21 |
| 1.2 ÉTIOPATHOGÉNIE .....   | 23 |
| 1.2.1 Facteurs exogènes environnementaux .....   | 23 |
| 1.2.2 Facteurs endogènes génétiques .....  | 23 |
| 1.3 ANATOMOPATHOLOGIE .....  | 24 |
| 1.4 PHYSIOPATHOLOGIE .....   | 25 |
| 1.4.1 Mécanismes immunologiques au cours de la phase inflammatoire d'induction .....                     | 25 |
| 1.4.2 Mécanismes immunologiques au cours de la phase progressive .....                                   | 27 |
| 1.5 MODALITÉS DIAGNOSTIQUES.....   | 28 |
| 1.5.1 Différentes expressions de la maladie .....  | 28 |
| 1.5.2 Critères diagnostics .....   | 30 |
| 1.6 ÉVOLUTION NATURELLE .....  | 32 |
| 1.6.1 Expérience des grandes cohortes françaises.....  | 32 |
| 1.6.2 Une maladie à deux phases de progression du handicap.....  | 33 |
| 1.6.3 Données sur la mortalité.....  | 33 |
| 1.7 ÉCHELLES D'ÉVALUATION.....   | 34 |
| 1.8 TRAITEMENTS .....  | 35 |
| 1.8.1 Traitements des poussées .....   | 35 |
| 1.8.2 Traitements de fond.....   | 36 |
| 1.8.2.1 Traitements de fond de 1 <sup>ère</sup> ligne : les immunomodulateurs.....                       | 36 |
| 1.8.2.2 Traitements de fond de 2 <sup>nde</sup> et 3 <sup>ème</sup> ligne : les immunosuppresseurs ..... | 37 |
| 1.8.3 Stratégie thérapeutique dans la SEP de forme RR .....  | 39 |
| 1.8.4 Traitements symptomatiques.....  | 40 |
| 2- L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE.....  | 42 |
| 2.1 DÉFINITION .....   | 42 |
| 2.2 HISTORIQUE.....  | 42 |
| 2.3 CADRE LÉGISLATIF.....  | 43 |
| 2.4 OBJECTIFS ET CONCEPTS .....  | 44 |
| 2.4.1 A qui s'adresse l'ETP ?.....   | 44 |
| 2.4.2 Qui propose et qui réalise l'ETP ?.....  | 44 |
| 2.4.3 Acquisition de compétences d'auto-soins et d'adaptation : une finalité .....                       | 45 |
| 2.4.4 Une planification en 4 étapes .....  | 46 |
| 2.4.5 Évaluation d'un programme d'ETP : une démarche d'auto-évaluation .....                             | 49 |
| 2.5 MODALITÉS DE MISE EN ŒUVRE DE L'ETP .....  | 49 |
| 2.5.1 Divers lieux et contextes .....  | 49 |

|   |    |
|---|----|
| 2.5.2 Différents types de séances .....   | 50 |
| 2.5.3 Financements de l'ETP .....   | 51 |
| 2.6 CRITÈRES DE QUALITÉ .....   | 51 |
| 2.7 L'ETP DANS LA SEP .....   | 52 |
| 2.7.1 La SEP : une maladie chronique (Affection Longue Durée n°25 selon la HAS) .....                           | 52 |
| 2.7.2 Les Réseaux de santé.....   | 53 |
| 2.7.2.1 Définition .....  | 53 |
| 2.7.2.2 Historique.....   | 54 |
| 2.7.2.3 Pathologies concernées.....   | 54 |
| 2.7.2.4 Objectifs .....   | 54 |
| 2.7.2.5 Financements.....   | 55 |
| 2.7.2.6 Composition .....   | 55 |
| 2.7.2.7 Réseaux de santé français pour la SEP.....  | 55 |
| 2.7.3 Associations de patients .....  | 56 |
| 2.8 L'ETP EN RÉGION CENTRE .....  | 56 |
| 2.9 LE RÉSEAU NEURO CENTRE .....  | 57 |
| 2.9.1 Présentation .....  | 57 |
| 2.9.2 Réseau Neuro Centre : programme d'ETP.....  | 58 |
| 2.9.2.1 Bilan éducatif partagé.....   | 58 |
| 2.9.2.2 Programme personnalisé .....  | 59 |
| 2.9.2.3 Ateliers d'ETP.....   | 59 |
| 2.9.2.4 Évaluation des compétences acquises .....   | 61 |
| 3- OBJECTIF DE L'ÉTUDE .....  | 61 |
| II-MATÉRIEL ET MÉTHODES .....   | 62 |
| 1- DESCRIPTION DE L'ÉTUDE .....   | 62 |
| 2- POPULATION ÉTUDIÉE : CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION.....  | 63 |
| 3- EFFICACITÉ DU PROGRAMME D'ETP DU RÉSEAU NEURO CENTRE : DOMAINES ÉVALUÉS ET MODALITÉS D'ÉVALUATION.....       | 63 |
| 4- ANALYSES STATISTIQUES .....  | 65 |
| III-RÉSULTATS.....  | 66 |
| 1- DIAGRAMME DE FLUX.....   | 66 |
| 2- CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS À L'INCLUSION DANS L'ÉTUDE.....  | 67 |
| 3- RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION À L'INCLUSION DANS L'ÉTUDE .....   | 69 |
| 3.1 GROUPE « ETP » VERSUS « SANS ETP » .....  | 69 |
| 3.2 GROUPES TRAITEMENT DE FOND ORAL « ETP » ET « SANS ETP » .....   | 70 |
| 3.3 GROUPES TRAITEMENT DE FOND INJECTABLE « ETP » ET « SANS ETP » .....   | 71 |
| 4- RÉSULTATS PRINCIPAUX DE L'ÉVALUATION À SIX MOIS DANS L'ÉTUDE .....   | 72 |
| 4.1 RÉSULTATS PRINCIPAUX DE L'ÉVALUATION À SIX MOIS DES GROUPES « ETP » ET « SANS ETP » .....                   | 72 |
| 4.2 RÉSULTATS DÉTAILLÉS : ÉVALUATION À SIX MOIS DES GROUPES TRAITEMENT ORAL « ETP » ET « SANS ETP » .....       | 76 |
| 4.3 RÉSULTATS DÉTAILLÉS : ÉVALUATION À SIX MOIS DES GROUPES TRAITEMENT INJECTABLE « ETP » ET « SANS ETP » ..... | 77 |

|   |     |
|---|-----|
| 5- RÉSULTATS SECONDAIRES DE L'ÉVALUATION À SIX MOIS DANS L'ÉTUDE..... | 80  |
| IV-DISCUSSION.....  | 82  |
| 1- QUALITÉ DE VIE .....   | 84  |
| 2- ANXIÉTÉ / DÉPRESSION .....   | 87  |
| 3- CONNAISSANCES DE LA MALADIE .....                                  | 88  |
| 4- OBSERVANCE MÉDICAMENTEUSE.....                                     | 90  |
| 5- CONSOMMATION DE SOINS.....   | 91  |
| 6- EFFETS INDÉSIRABLES/ FATIGUE .....                                 | 92  |
| 7- ENQUÊTE DE SATISFACTION .....                                      | 92  |
| 8- LIMITES DE L'ÉTUDE.....  | 93  |
| V- CONCLUSION.....  | 95  |
| RÉFÉRENCES.....   | 96  |
| ANNEXES .....   | 107 |

# LISTE DES ANNEXES, TABLEAUX ET FIGURES

## ANNEXES :

Annexe 1 : Carte de la prévalence mondiale de la SEP

Annexe 2 : Carte de la prévalence française de la SEP

Annexe 3 : Illustration des deux principales hypothèses physiopathologiques dysimmunitaires proposées dans la genèse de la SEP

Annexe 4 : Illustration de la physiopathologie de la SEP en phase progressive

Annexe 5 : Illustration des différentes formes évolutives de SEP

Annexe 6 : Évolution de la description phénotypique de SEP RR entre 1996 et 2013

Annexe 7 : Évolution de la description phénotypique de SEP de forme progressive entre 1996 et 2013

Annexe 8 : Critères diagnostiques de Poser

Annexe 9 : Critères diagnostiques Mc Donald 2001

Annexe 10 : Évolution des critères diagnostiques McDonald de 2001 à 2010

Annexe 11 : Critères diagnostiques Mc Donald 2010

Annexe 12 : Principales données épidémiologiques à l'inclusion des patients suivis pour SEP au sein des grandes cohortes françaises

Annexe 13 : Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Annexe 14 : Estimations de Kaplan- Meier des délais médians (en années) de survenue des principaux tournants évolutifs dans la progression du handicap selon les trois grandes cohortes françaises de patients atteints de SEP

Annexe 15 : Stratification du risque de LEMP en fonction du temps et du titre d'anticorps anti-virus JC chez des patients sans antécédent de traitement immunosuppresseur

Annexe 16 : Résumé des différents traitements de fonds actuellement approuvés dans le traitement des SEP de forme RR

Annexe 17 : Illustration des modalités d'action des différents traitements de fond de la SEP

Annexe 18 : Historique des traitements de fond dans la SEP, de la 1ère à la 3ème ère

Annexe 19 : Scores de Rio et Rio modifié

Annexe 20 : Suggestion schématique d'un algorithme thérapeutique dans la SEP de forme RR

Annexe 21 : Répartition géographique des différents réseaux de santé français de prise en charge de la SEP

Annexe 22 : Tableau de répartition des patients atteints de SEP inclus dans les groupes « ETP » et « sans ETP » selon leur sexe et la voie d'administration de leur traitement de fond

Annexe 23 : Échelle de qualité de vie SF-36

Annexe 24 : Échelle d'anxiété / dépression HAD

Annexe 25 : Auto-questionnaire des connaissances de la maladie AQCM

Annexe 26 : Questionnaire d'observance médicamenteuse

## **TABLEAUX :**

|  |    |
|--|----|
| Tableau I : Caractéristiques des patients admis dans les groupes « ETP » et « sans ETP ».....  | 68 |
| Tableau II : Résultats principaux des groupes « ETP » et « sans ETP ».....   | 69 |
| Tableau III : Résultats principaux des groupes traitement ORAL « ETP » et « sans ETP ».....  | 70 |
| Tableau IV : Résultats principaux des groupes traitement INJECTABLE « ETP » et « sans ETP » .....  | 71 |
| Tableau V : Résultats principaux des groupes « ETP » versus « sans ETP » à l'évaluation de 6 mois post introduction du traitement de fond de la SEP.....   | 72 |
| Tableau VI : Résultats secondaires des groupes « ETP » versus « sans ETP » à l'évaluation de 6 mois post introduction du traitement de fond de la SEP..... | 80 |

## **FIGURES :**

|  |    |
|--|----|
| Figure I : Diagramme de Flux.....  | 66 |
| Figure II : Évolution M0-M6 du groupe « ETP » pour les scores de qualité de vie et de connaissances de la maladie.....                 | 73 |
| Figure III : Évolution M0-M6 du groupe « sans ETP » pour les scores de qualité de vie et de connaissances de la maladie.....           | 74 |
| Figure IV : Évolution M0-M6 du score d'anxiété et de dépression HAD des groupes « ETP » et « sans ETP »..                              | 74 |
| Figure V : Évolution M0-M6 du groupe ORAL « ETP » pour les scores de qualité de vie et de connaissances de la maladie.....             | 76 |
| Figure VI : Évolution M0-M6 du groupe ORAL « sans ETP » pour les scores de qualité de vie et de connaissances de la maladie.....       | 76 |
| Figure VII : Évolution M0-M6 du score d'anxiété et de dépression HAD des groupes ORAL « ETP » et « sans ETP ».....                     | 77 |
| Figure VIII : Évolution M0-M6 du groupe INJECTABLE « ETP » pour les scores de qualité de vie et de connaissances de la maladie.....    | 78 |
| Figure IX : Évolution M0-M6 du groupe INJECTABLE « sans ETP » pour les scores de qualité de vie et de connaissances de la maladie..... | 78 |
| Figure X : Évolution M0-M6 du score d'anxiété et de dépression HAD des groupes INJECTABLE « ETP » et « sans ETP ».....                 | 79 |

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac : Anticorps  
ALD : Affection de Longue Durée  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
APA : Allocation Personnalisée d'Autonomie  
AQCM : Auto-questionnaire sur les connaissances de la maladie  
ARS : Agences Régionales de Santé  
BDI : Beck Depression Inventory  
BHE : Barrière Hémato Encéphalique  
BOC : Bandes Oligoclonales  
BTS : Brevet de Technicien Supérieur  
CIS : Syndrome Cliniquement Isolé  
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité  
CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés  
CSCT : Computerized Speed Cognitive Test  
DEP : Diagnostic Éducatif Partagé  
DGS : Direction Générale de la Santé  
DMF : Dimethyl Fumarate  
DS : Dissémination Spatiale  
DT : Dissémination Temporelle  
DUT : Diplômes Universitaires de Technologie  
EAE : Encéphalite Auto-Immune Expérimentale  
EBNA : Epstein-Barr Nuclear Antigen  
EBV : Epstein Barr Virus  
EDSS : Expanded Disability Status Scale  
ETP : Éducation thérapeutique  
EVA : Echelle visuelle analogique  
FDS : Fatigue Descriptive Scale  
FIR : Fonds d'Intervention Régional  
FIS : Fatigue Impact Scale  
FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery  
FNPEIS : Fonds National de Prévention, d'Éducation et d'Information sanitaires  
GA : Acétate de Glatiramère  
GHS : Groupes Homogènes de Séjour  
GWAS : Genome-wide association study  
HAD : Hospital Anxiety and Depression Scale  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HLA : Antigènes des Leucocytes Humains  
HMO : Health Maintenance Organization  
HPST : Hôpital, Patients, Santé, Territoires  
HSV : Herpès Simplex Virus  
HTA : Hypertension Artérielle  
IDE : Infirmière Diplômée d'État  
IFN : Interférons  
IgG : Immunoglobuline G  
IL17 : Interleukine 17  
IL2 : Interleukine 2  
IM : Intramusculaire  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
IS : Immunosuppresseur  
LB : Lymphocyte B

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien  
LEMP : Leucoencéphalopathie Multiple Progressive  
LT : Lymphocyte T  
MCS : Mental Composite Score  
MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées  
MFIS : Modified Fatigue Impact Scale  
MIF : Mesure d'Indépendance Fonctionnelle  
MPR : Médecine Physique et de Réadaptation  
NEDA : No Evidence of Disease Activity  
NMR : Nouveaux Modes de Rémunération  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OR : Odds Ratio  
PASAT : Paced-Auditory Serial Addition Test  
PCS : Physical Composite Score  
PP : Primaire Progressive  
PR : Progressive-Récurrente  
RIS : Syndrome Radiologiquement Isolé  
RR : Récurrente-Rémittente  
S1P : Sphingosine-1 Phosphate  
SB : Substance Blanche  
SC : Sous-cutané  
SEP : Sclérose en Plaques  
SF-36 : Short-Form Health Survey of the Medical Outcomes Study  
SG : Substance Grise  
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise  
SNC : Système Nerveux Central  
SNIIRAM : Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie  
SOFMER : Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation  
SP : Secondairement Progressive  
SSR : Soins de suite et de réadaptation  
T25FWT : Timed 25 Foot Walk Test  
T2A : Tarification à l'activité  
TH1 : Lymphocyte CD4+ T-helper 1  
TH17 : Lymphocyte CD4+ T-helper-17  
TH2 : Lymphocyte CD4+ T-helper 2  
TNF-  $\alpha$  : Facteur Alpha de Nécrose Tumorale  
VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule-1  
VHC : Virus de l'hépatite C  
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine  
Virus JC : Virus John Cunningham  
VLA-4 : Very Late Antigen-4  
VZV : Virus Varicelle-Zona

# I-INTRODUCTION ET CONTEXTE SCIENTIFIQUE

## 1-LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Si les premières descriptions cliniques historiques de Sclérose en Plaques (SEP) remontent à la littérature ancienne du 18<sup>ème</sup>, voire du 14<sup>ème</sup> siècle, c'est au DR Jean- Martin Charcot qu'on attribue la découverte de cette maladie, dans les années 1870, lorsqu'il décrivit la « Sclérose en tâches » ou « en îlots », à partir de ses observations cliniques et anatomopathologiques. C'est son confrère, Vulpian, qui serait à l'origine de la terminologie française actuelle de « Sclérose en plaques » (Murray, 2009).

Il s'agit d'une pathologie inflammatoire démyélinisante, chronique et évolutive du Système Nerveux Central (SNC), aussi bien dans sa partie cérébrale que médullaire.

La symptomatologie de la SEP est riche comprenant des symptômes à la fois visuels, sensitifs, moteurs, génito-sphinctériens, des troubles de l'équilibre et de la coordination, des troubles cognitifs, de la fatigue, des douleurs pour les plus fréquents d'entre eux. L'évolution de la maladie est aléatoire. La survenue répétée de poussées inflammatoires affectant la conduction neuronale par atteinte de la gaine de myéline, associée à des mécanismes neurodégénératifs sur la base de lésions axonales évoluant à bas bruit, conduisent progressivement à l'installation d'un handicap altérant significativement la qualité de vie des patients avec un retentissement socio professionnel incontestable.

Aucun traitement curatif n'est encore aujourd'hui disponible pour cette pathologie mais ces dernières années ont vu le développement d'un arsenal thérapeutique élargi, qu'il s'agisse des traitements de fond comme des traitements symptomatiques, permettant désormais de mieux en contrôler l'évolution et le retentissement fonctionnel.

Outre le traitement pharmaceutique, la prise en charge de cette pathologie doit être multidisciplinaire, du fait du retentissement fonctionnel et socio professionnel précoce, via l'implication de nombreux professionnels médicaux et paramédicaux pour participer à la gestion de la pathologie dans tous ses domaines de handicap.

### 1.1 ÉPIDÉMIOLOGIE

La SEP constitue la plus fréquente des maladies démyélinisantes touchant aujourd'hui autour de 2 à 2,5 millions d'individus dans le monde. On note une répartition mondiale inhomogène de sa prévalence, avec des zones de forte prévalence telles que l'Europe et l'Amérique du Nord (> 100/100 000 habitants)

et, a contrario, des zones de faible prévalence telles que l'Est de l'Asie ou l'Afrique sub-Saharienne (2/100 000 habitants) (voir Annexe 1).

Si les études épidémiologiques initiales ont décrit un gradient géographique avec, pour chaque hémisphère, une augmentation de la prévalence de la maladie à mesure que l'on s'éloigne de l'équateur, ce gradient tendrait actuellement à s'effacer et est parfois remis en question (Koch-Henriksen and Sørensen, 2010; Koch-Henriksen and Sorensen, 2011). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour l'expliquer : une hausse de prévalence de la maladie dans les pays du Sud de l'hémisphère Nord, notamment en Europe ; un diagnostic plus précoce de la maladie du fait de nouveaux critères et de l'accès facilité à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ; le développement des traitements ; les phénomènes de migration de population ; ou encore les modalités statistiques utilisées selon les études à l'origine de potentiels biais (Leray *et al.*, 2016). Finalement, le concept de régions à haute ou faible prévalence semble aujourd'hui promouvoir et demeure plus adapté que celui de gradient latitudinal.

L'Europe illustre bien les disparités géographiques, voire ethniques, d'incidence et de prévalence existant dans la SEP avec des pays ou régions de très haute prévalence, tels que les pays Scandinaves ou l'Angleterre mais également la Sicile ou l'ouest de la Grèce, et, a contrario, de plus faible prévalence tels que l'Italie, l'Espagne (Kingwell *et al.*, 2013).

La France constitue un pays de forte prévalence. Une étude réalisée en 2004 sur la base du système d'assurance maladie de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie couvrant 87 % des assurés de la population française, rapportait une prévalence de 94,7 pour 10<sup>5</sup> (130,5 chez les femmes, 54,8 chez les hommes) ; l'incidence quant à elle, entre octobre 2003 et 2004, était de 7,5 pour 100 000. Une prévalence plus importante était notée pour la population du Nord-Est du pays (Fromont *et al.*, 2010) (voir annexe 2). Une étude plus récente de 2012 basée sur les données du SNIIRAM qui regroupe plusieurs caisses d'Assurance Maladie et couvre 98,7 % de la population, rapportait une prévalence nationale de 151,2 pour 10<sup>5</sup> (210 chez les femmes et 88,7 chez les hommes). Une prévalence plus importante restait observée en région Nord-Est (d'environ 200 pour 10<sup>5</sup>), par comparaison au Sud-Ouest (environ 130 pour 10<sup>5</sup>) (Moreau *et al.*, 2015).

Si la prévalence de la SEP augmente, probablement en partie du fait d'une majoration de l'espérance de vie et d'un accès facilité au diagnostic ainsi qu'au système de soins, on observe par ailleurs, depuis plusieurs décennies, une augmentation de son incidence, en particulier chez la femme.

La SEP constitue aujourd'hui la principale cause de handicap non traumatique chez le jeune adulte. Son incidence est faible dans l'enfance mais accroit à partir de l'âge de 18 ans, atteignant un pic entre 20 et 40 ans (âge moyen de 30 ans) (Kamm *et al.*, 2014). La SEP touche préférentiellement les femmes avec un ratio proche de 3 femmes pour un homme (Ramagopalan *et al.*, 2010; Bove and Chitnis, 2013).

Néanmoins, concernant les formes à révélation tardive, le sex ratio est plus équilibré, voire peut avoir tendance à s'inverser avec une prédominance masculine (Cossburn *et al.*, 2012).

## **1.2 ÉTIOPATHOGÉNIE**

Bien que de nombreux progrès aient été accomplis dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques et dans la thérapeutique de cette pathologie, sa cause reste encore aujourd'hui inconnue. Le concept d'une origine multifactorielle intriquant facteurs exogènes environnementaux interagissant avec des facteurs endogènes, notamment génétiques promeut.

### ***1.2.1 Facteurs exogènes environnementaux***

Une littérature abondante dans ce domaine a pu mettre en évidence plusieurs candidats parmi lesquels, les plus fréquemment rapportés demeurent : le degré d'exposition aux UV et à l'ensoleillement, la carence en vitamine D, les infections virales, l'hygiène, le tabac. D'autres facteurs tels que l'obésité, la consommation de sel, la vitamine A...ont également fait l'objet d'études (Correale and Gaitán, 2015).

Un travail récent basé sur la synthèse de nombreuses données épidémiologiques émanant de revues et méta-analyses réalisées sur plusieurs décennies, retenait néanmoins trois principaux facteurs de risque environnementaux associés de manière statistiquement forte à la SEP, que sont : une séropositivité IgG anti EBNA au virus Epstein-Barr (EBV), la mononucléose infectieuse et, plus modestement, le tabagisme (Belbasis *et al.*, 2015).

Concernant la vitamine D, on dispose de nombreuses données géoépidémiologiques et d'importants travaux font état de son influence sur le système immunitaire laissant supposer une association de ce facteur environnemental avec la SEP (Ascherio *et al.*, 2010; Pierrot-Deseilligny and Souberbielle, 2013; Theodoratou *et al.*, 2014; Fitzgerald *et al.*, 2015).

De manière étonnante, plusieurs études suggèrent un rôle favorable des infections parasitaires de type helminthes sur l'activité de la maladie, via des phénomènes de régulation immunitaire induits chez l'hôte (Correale and Gaitán, 2015).

### ***1.2.2 Facteurs endogènes génétiques***

Environ 20 % des patients atteints de SEP présentent au moins une personne de leur entourage familial victime de cette pathologie. De même, au sein d'une famille, le risque de développer la maladie chez un individu donné est intimement lié à son degré de parenté avec le proche atteint : risque relatif de 9,2

chez un apparenté du premier degré, de 3,4 chez un apparenté du deuxième degré et de 2,9 chez un apparenté du troisième degré (Willer *et al.*, 2003; O’Gorman *et al.*, 2013).

De plus, certaines ethnies résidant dans des zones de forte prévalence de la maladie, présentent, de manière inhérente, une résistance plus élevée à la SEP, par comparaison à la population locale : on citera notamment les Aborigènes d’Amérique du Nord ou encore les Américains d’origine africaine.

La plus forte association retrouvée entre caractéristiques génétiques et SEP, découverte dans les années 1970, implique l’allèle HLA- DRB1\*15.01, appartenant au Complexe Majeur d’Histocompatibilité (CMH) de classe II du système immunitaire, avec un Odds Ratio (OR) voisin de 3 (Olerup and Hillert, 1991). Par opposition, l’allèle HLA A2 de classe I serait associé à une diminution du risque de la pathologie (OR : 0.73). Les molécules HLA (Antigènes des Leucocytes Humains) de classe II et I sont essentielles dans la reconnaissance d’antigène par les lymphocytes CD4+ et CD8+ respectivement (Hemmer *et al.*, 2015).

De nouvelles approches génétiques telle que l’étude d’association pangénomique (Genome-wide association study GWAS) ont permis d’identifier de nouveaux loci de susceptibilité à l’intérieur, mais également, en dehors du système HLA. On citera notamment le gène relatif au récepteur alpha de l’interleukine 2, au récepteur alpha de l’interleukine 7, ...arguments appuyant, encore une fois, le rôle central de l’immunité dans cette maladie (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium *et al.*, 2007). Ces loci de susceptibilité seraient également retrouvés dans le cadre d’autres pathologies dysimmunitaires telles que la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, les dysthyroïdies (Sawcer *et al.*, 2014). En revanche, il existe peu de recoupements entre les loci de gènes de susceptibilité identifiés dans la SEP et ceux connus dans les maladies neurodégénératives primaires (Hemmer *et al.*, 2015).

Il existe donc une intrication indéniable entre contingent génétique et facteurs environnementaux : cela explique les discordances observées parmi les jumeaux monozygotes dans environ 70 % des cas (Ebers *et al.*, 1986; O’Gorman *et al.*, 2013) ; ou bien que des individus originaires de zones géographiques de forte prévalence de la maladie et migrant vers des zones de faible prévalence, en particulier avant l’adolescence (15 ans), acquièrent le niveau d’incidence du pays d’accueil (Ascherio and Munger, 2007) ; ou encore, la variation du risque de développer la maladie selon le mois de naissance, chez des patients ayant une susceptibilité génétique avérée (Ramagopalan *et al.*, 2009).

### **1.3 ANATOMOPATHOLOGIE**

Les « plaques » sont la manifestation de la SEP la plus décrite et correspondent à des zones de démyélinisation associant, à des degrés variables, inflammation et perte axonale. Elles sont préférentiellement localisées au sein de la substance blanche (SB) cérébrale, de la moelle épinière et des

nerfs optiques mais peuvent également impliquer le cortex cérébral, notamment les zones sous-piales. Cette démyélinisation corticale et la perte axonale sont d'ailleurs de plus en plus décrites dès le stade précoce de la maladie.

L'infiltrat inflammatoire associé aux plaques se compose de Lymphocytes T (LT) activés CD8+ et CD4+, de macrophages et de microglie activés, de plasmocytes et de Lymphocytes B (LB).

Une classification conduit à caractériser les plaques selon qu'elles sont « actives », « chroniques » ou « remyélinisées ». Les lésions actives sont fréquentes dans les SEP de forme récurrente-rémittente avec l'existence d'une altération myélinique, d'un infiltrat macrophagique, d'une réaction astrocytaire et d'une inflammation parenchymateuse et périvasculaire. Les plaques chroniques ou inactives sont souvent, quant à elles, le propre des formes progressives de SEP. Elles se caractérisent par une démyélinisation plus étendue, souvent accompagnée d'une déplétion axonale marquée, d'une perte en oligodendrocytes avec une relative absence de signes d'inflammation active. Enfin, les plaques dites remyélinisées sont observées au sein, ou plus souvent, en périphérie des plaques actives. Elles comportent des axones recouverts d'une fine épaisseur de myéline, et souvent, d'un nombre accru de précurseurs oligodendrocytaires (Garg and Smith, 2015).

Au-delà de l'atteinte bien connue et largement rapportée de la SB, il semble que les lésions de SEP puissent également intéresser la substance grise (SG). La description de lésions de démyélinisation de la SG date de plusieurs décennies mais réapparaît comme un réel point d'intérêt aujourd'hui. Elles pourraient expliquer les troubles cognitifs et dysexécutifs fréquemment retrouvés chez les patients. Ces lésions ne sont pas détectables par IRM conventionnelle et restent difficiles à mettre en évidence macroscopiquement à l'autopsie, mais elles seraient présentes dès les premiers stades de la maladie (Trapp and Nave, 2008). L'étendue de cette démyélinisation corticale ne montre étonnamment que peu de corrélation avec les lésions observées au sein de la SB. Ces lésions corticales sont associées à un moindre endommagement de la barrière hémato encéphalique (BHE) ainsi qu'à un infiltrat cellulaire inflammatoire plus restreint par comparaison aux lésions de la SB. Elles s'étendent fréquemment à la surface sous-piale du cortex et semblent topologiquement liées à des remaniements inflammatoires des méninges adjacentes. Cela suggère le rôle potentiel de facteurs solubles, émanant des méninges, dans la genèse de ces lésions (Hemmer *et al.*, 2015).

## **1.4 PHYSIOPATHOLOGIE**

### ***1.4.1 Mécanismes immunologiques au cours de la phase inflammatoire d'induction***

A l'heure actuelle, la physiopathologie de cette maladie n'a pas encore été élucidée dans son intégralité, néanmoins elle semble sous tendue par une attaque immunitaire médiée par des LT CD4+ activés contre des antigènes du SNC, avec une contribution très probable des LB.

Une partie importante de la compréhension de l'immunopathogénèse de la SEP découle des travaux réalisés dans le cadre de l'Encéphalite Auto-immune Expérimentale (EAE) : il s'agit d'un modèle animal de démyélinisation inflammatoire du SNC qui peut être obtenu par immunisation périphérique contre un composant des protéines myéliniques.

Ce modèle partage plusieurs caractéristiques histologiques avec la SEP, à savoir une démyélinisation active, une perte axonale et en oligodendrocytes supposées médiées par l'action de cellules T spécifiques, essentiellement de type CD4+, dirigées contre la myéline (Salou *et al.*, 2013).

La physiopathologie de la SEP mettrait en jeu un défaut immunitaire du système de tolérance du soi, en particulier contre des antigènes myéliniques et du SNC, s'accompagnant d'une activation périphérique persistante de cellules T auto-réactives.

Deux hypothèses opposées ont été suggérées dans le déclenchement de ce dysfonctionnement immunitaire :

- La principale, admet que l'activation initiale du système immunitaire contre un antigène spécifique du SNC surviendrait en périphérie et se propagerait, dans un second temps, au sein du SNC primitivement sain. Cette hypothèse s'ancre essentiellement dans les données émanant de l'étude du modèle de l'EAE qui apportent des éléments en faveur de cette séquence physiopathologique. L'activation des LT auto-réactifs au sein des tissus périphériques (peau, intestins, poumons par exemple), serait le résultat d'une réaction croisée, d'un mimétisme moléculaire ou d'une activation « bystander » (activation aspécifique des LT dans un contexte d'inflammation) accompagnant la rencontre d'un antigène environnemental, notamment infectieux (par exemple, viral) (Hemmer *et al.*, 2015).

Une fois activés en périphérie, les LT dirigés contre la myéline deviennent capables de passer la BHE. Le processus de transmigration implique l'interaction de l'antigène VLA-4 (Very Late Antigen-4) porté par les LT avec la molécule d'adhésion cellulaire VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) exprimée par les cellules des capillaires endothéliaux. Les LT ayant atteint le SNC, y sont alors réactivés via la rencontre de peptides auto-antigéniques (implication des molécules du complexe MHC de type II et des cellules présentatrices d'antigènes locales : cellules dendritiques, macrophages, LB). Une cascade inflammatoire s'ensuit impliquant le relargage de cytokines, chémokines, le recrutement de nouvelles cellules de l'inflammation incluant les LT, les monocytes, les LB et une activation persistante des macrophages et de la microglie à l'origine des lésions myéliniques (Garg and Smith, 2015). L'activation des cellules gliales du SNC, telle que la microglie, provoque une inflammation locale persistante.

Les travaux réalisés sur l'animal suggèrent un rôle essentiel des CD4+ T-helper 1 (TH1), sécréteurs de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron-gamma, l'interleukine 2 (IL2) et le facteur alpha de nécrose tumorale (TNF - $\alpha$ ), comme acteurs de la médiation inflammatoire dans la SEP, avec notamment,

la sous classe des CD4+ T-helper-17 (TH17) sécrétant l'interleukine 17 (IL17). Les CD4+ T-helper 2 (TH2), sécréteurs d'interleukine 4, 5 et 10 semblent, quant à eux, avoir un rôle de régulateurs dans les lésions médiées par les TH1.

Les lymphocytes CD8+ sont également impliqués dans la maladie, et provoquent, par cytotoxicité directe, une altération axonale en ciblant les cellules présentatrices d'antigènes porteuses du complexe MHC I, telles que les neurones et les oligodendrocytes.

La contribution des LB dans la pathogénèse de la SEP a récemment été reconnue (par le biais de la sécrétion d'anticorps, mais aussi, par présentation d'antigène aux LT). Elle repose sur plusieurs arguments : la présence de bandes oligoclonales (BOC) d'immunoglobulines dans le liquide céphalo rachidien (LCR) chez la grande majorité des patients atteints de SEP ; le constat de lésions hétérogènes dans la SEP, avec l'existence de LB et d'anticorps (Ac) au sein des plaques actives ou aux marges des plaques chroniques actives, alors qu'ils sont pratiquement absents au sein des plaques inactives ; la présence d'une inflammation méningée et l'existence de structures folliculaires contenant des LB adjacentes aux lésions corticales sous-piales ; et enfin, sur l'efficacité des immunothérapies visant les LB (ex : Rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20).

-L'hypothèse physiopathologique alternative à celle du « mimétisme moléculaire au contact d'un agent infectieux » serait que l'évènement déclencheur initial survienne directement au sein du SNC, entraînant l'activation en cascade de la microglie locale et une amplification de la réponse immunitaire par recrutement secondaire de l'immunité innée et adaptative. Dans cette hypothèse, une déficience primitive des oligodendrocytes, secondaire à une mutation génétique par exemple, conduirait à leur mort spontanée et prématurée à l'origine de l'activation des cellules de la microglie. Les antigènes drainés à l'extérieur du SNC, notamment au niveau des ganglions cervicaux profonds, provoqueraient une réponse secondaire de l'immunité adaptative en périphérie (Hemmer *et al.*, 2015) (voir annexe 3).

#### ***1.4.2 Mécanismes immunologiques au cours de la phase progressive***

Là encore, deux mécanismes principaux sont envisagés :

- Le premier, part du postulat qu'une neurodégénérescence primitive conduit au développement de la pathologie. La perturbation de l'homéostasie du complexe axono-glial entraînerait un processus pathologique dégénératif progressif. Dans ce scénario, la réaction inflammatoire interviendrait dans un second temps, en réponse à cette dégénérescence tissulaire.

Néanmoins, les études génétiques réalisées sur les patients atteints de SEP ne retrouvent pas de loci génétiques en lien direct avec les fonctions neuronales ou gliales, l'implication d'une déficience primitive du complexe axono-glial n'est donc pas aisée à démontrer.

- La seconde hypothèse suggère au contraire que le processus inflammatoire est à

l'origine du développement de la maladie. En effet, les données d'études histopathologiques démontrent que l'inflammation continue à contribuer aux dommages tissulaires lors de la phase progressive de la maladie.

Au total, mécanismes inflammatoires et neurodégénératifs semblent intimement liés. Le processus inflammatoire, limité au SNC, y produit des lésions constantes, à bas bruit, aggravées par une susceptibilité et des déficiences en termes de régénérescence liées à l'atteinte de l'unité axono-gliale (Hemmer *et al.*, 2015) (voir annexe 4).

## 1.5 MODALITÉS DIAGNOSTIQUES

Actuellement, il n'existe aucun test diagnostique permettant à lui seul d'affirmer une SEP. Le diagnostic implique nécessairement la démonstration d'une dissémination à la fois temporelle (DT) et spatiale (DS) des lésions. Il repose sur un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques grâce à l'IRM cérébrale et médullaire, mais également sur l'examen optionnel du LCR à la recherche de BOC présentes chez 85 à 90 % des patients (avec la méthode d'isofocalisation du LCR) et/ou d'une élévation de l'index IgG.

L'analyse du LCR peut retrouver une pléiocytose inférieure à 50 éléments/m<sup>3</sup>, une valeur supérieure doit faire remettre en cause le diagnostic.

Sur le plan iconographique, les lésions typiques de SEP, mises en évidence par l'IRM, se présentent sous la forme d'un hypersignal en séquence T2 ou FLAIR et apparaissent en iso ou hyposignal en séquence T1. Les lésions sont classiquement de forme ovoïde, de petites tailles (3 à 8 mm en moyenne), centrées sur une veine, et sont préférentiellement localisées au sein de la SB péri-ventriculaire (avec un grand axe perpendiculaire aux ventricules), juxta corticale, de la fosse postérieure ou de la moelle épinière. L'atteinte du corps calleux et des fibres en U est caractéristique. Le rehaussement des lésions par le produit de contraste (Gadolinium) atteste de leur caractère actif et est la conséquence directe de la rupture de BHE.

### 1.5.1 Différentes expressions de la maladie

Plusieurs profils caractéristiques ont pu être distingués à travers l'étude de l'évolution naturelle de la SEP. Initialement, quatre grandes formes ont ainsi été définies prenant en compte comme principal critère la présentation récurrente ou progressive de la maladie (Lublin and Reingold, 1996). Ces 4 grandes formes sont : la forme récurrente-rémittente (RR), la forme primaire progressive (PP), la forme secondairement progressive (SP) et la forme progressive-récurrente (PR).

**Forme RR** : elle se caractérise par la survenue de poussées répétées. La récupération fonctionnelle au décours d'une poussée peut être totale ou partielle mais on note l'absence de progression du handicap

clinique entre les poussées. Elle concerne environ 80 à 85 % des cas nouvellement diagnostiqués. On rencontre préférentiellement cette forme lorsque la maladie débute entre 15 et 40 ans.

Est appelée poussée la survenue, la récurrence ou l'aggravation de symptômes neurologiques sur plus de 24h. L'aggravation de symptômes anciens dans un contexte de stress, fatigue ou chaleur n'est pas considérée comme une poussée. Des symptômes survenant au cours du même mois (30 jours) font partie intégrante d'une seule et même poussée. Les femmes sont considérées comme plus à risque de poussées. L'incidence des poussées diminue avec le temps d'évolution de la maladie. Par ordre décroissant de fréquence, les symptômes neurologiques observés à l'occasion d'une première poussée sont les suivants : troubles sensitifs, visuels, syndrome pyramidal, atteinte du tronc cérébral, syndrome cérébelleux, troubles sphinctériens et troubles cognitifs. Contrairement à l'incidence des poussées à symptomatologie visuelle, sensitive ou évocatrice d'une atteinte du tronc cérébral qui tend à diminuer avec le temps, celle des poussées à symptomatologie pyramidale, vésico-sphinctérienne ou cérébelleuse croît avec l'évolution de la maladie mais également parmi les patients plus âgés (Kalincik, 2015).

**Forme PP** : elle se caractérise, dès le début de la maladie, par une symptomatologie neurologique d'aggravation progressive. Occasionnellement, le patient peut présenter un état stable, en plateau, voire des améliorations cliniques mineures. Cette forme concerne 10 à 15 % des patients nouvellement diagnostiqués et débute plus tardivement, vers l'âge de 40 ans, plus souvent chez les hommes. Dans certains cas, des poussées peuvent se surajouter et l'on parle alors de **Forme PR**.

**Forme SP** : il s'agit d'une forme initialement RR de la maladie avec l'apparition secondaire, au cours de l'évolution, d'un handicap fonctionnel d'aggravation progressive. Des poussées peuvent occasionnellement se surajouter au tableau évolutif, mais également, des améliorations cliniques mineures ou encore des phases de plateau. Le taux de conversion d'une forme RR en forme SP est autour de 2,5 % par an (Confavreux and Vukusic, 2006).

Plus la conversion de phase RR vers la phase SP survient précocement, plus le risque de présenter un handicap sévère est élevé, et plus court en est le délai d'atteinte. La pente de progression de la phase progressive demeure néanmoins modestement influencée par la durée de la phase RR initiale (Scalfari, Neuhaus, *et al.*, 2013) (voir annexe 5).

Au-delà de ces 4 formes évolutives distinctes, d'autres profils ont pu être définis :

**Le Syndrome Cliniquement Isolé (CIS) :** il se définit par l'apparition d'un premier épisode clinique évoquant une maladie neurologique inflammatoire démyélinisante du SNC.

**Le Syndrome Radiologiquement Isolé (RIS) :** il implique la découverte fortuite, à l'IRM, de lésions évocatrices de SEP en l'absence de signes cliniques associés, compatibles avec la maladie. Il est parfois assimilé à une forme asymptomatique ou préclinique de SEP.

**Forme Bénigne de SEP :** elle s'emploie chez un patient demeurant peu symptomatique (score EDSS < 3) après 10 ans d'évolution de la maladie.

**Forme maligne ou fulminante de SEP :** profil évolutif de maladie caractérisé par une aggravation clinique progressive mais anormalement rapide, atteignant plusieurs systèmes neurologiques et conduisant à un handicap fonctionnel significatif, voire au décès, dans un délai relativement court vis-à-vis du début de la maladie (Lublin *et al.*, 2014; Milo and Miller, 2014).

Plus récemment, Lublin et al ont proposé une révision de ces définitions phénotypiques (Lublin *et al.*, 2014). Désormais, le CIS est considéré comme la présentation initiale d'une maladie inflammatoire démyélinisante qui pourra être une SEP mais qui ne remplit pas les critères de dissémination temporelle. La SEP RR quant à elle est décrite comme active ou non active. L'activité de la maladie est définie cliniquement par la survenue d'une poussée ou radiologiquement, par l'apparition à l'IRM d'une nouvelle lésion T2 ou d'une lésion prenant le gadolinium, ou bien par l'élargissement d'une lésion préexistante (voir annexe 6). Enfin, pour les formes progressives (PP et SP), elles sont décrites comme actives ou non actives avec ou sans progression du handicap. En effet, certaines formes progressives présentent d'emblée une accumulation du handicap alors que pour d'autres, cela survient après une phase initiale de poussées (voir annexe 7).

### ***1.5.2 Critères diagnostics***

Les premiers critères diagnostics remontent au 19<sup>ème</sup> siècle, avec la triade clinique définie par le Dr Charcot combinant l'existence d'un nystagmus, d'une ataxie et d'une dysarthrie pour attester de la maladie.

En 1965 paraissent les critères de Schumacher qui apportent des concepts fondamentaux tels que la notion de dissémination temporo-spatiale, la définition d'une poussée, l'importance d'éliminer tout autre processus étiologique pouvant expliquer la symptomatologie avant de poser le diagnostic de SEP (Schumacher *et al.*, 1965).

Peu à peu, les critères diagnostiques s'étoffent incorporant l'analyse de nouvelles données biologiques (avec l'analyse du LCR), électrophysiologiques (potentiels évoqués), aux données cliniques : ce sont les critères diagnostiques de Poser de 1983 (Poser *et al.*, 1983) (voir annexe 8).

Par la suite, la diffusion de l'accès à l'imagerie par IRM et la nécessité d'un diagnostic plus précoce de la maladie, dans un objectif thérapeutique, vont conduire, une nouvelle fois, à la réévaluation des critères de SEP. Apparaissent ainsi, en 2001, les critères de Mc Donald (McDonald *et al.*, 2001). Ceux-ci permettront notamment d'apporter une définition plus précise du CIS et de la forme PP.

L'avancée des connaissances sur la pathologie mèneront enfin à réviser ces critères à deux reprises, en 2005, puis, en 2010 qui sont les derniers critères en vigueur, les plus communément utilisés (Polman *et al.*, 2011) (voir annexe 9).

La pierre angulaire du diagnostic demeure la démonstration d'une double dissémination des atteintes neurologiques : à la fois dans le temps (DT), et dans l'espace (DS), à partir des données cliniques et de l'IRM. Cette démonstration a néanmoins pu être simplifiée au cours du temps (voir annexe 10).

Dans ces critères actualisés de Mc Donald 2010, la DS radiologique se définit désormais par l'existence d'une lésion visible à l'IRM en séquence T2, dans au moins 2 des 4 localisations préférentielles : juxta-corticale, péri-ventriculaire, infratentorielle ou au niveau de la moelle épinière. Les lésions du tronc cérébral ou de la moelle épinière qui s'avèrent être symptomatiques au moment de l'évaluation doivent être exclues du compte lésionnel. En ce qui concerne la définition de la DT, elle repose sur l'apparition de toute nouvelle lésion T2 ou prenant le contraste, objectivée à l'occasion d'une imagerie de contrôle, quel que soit l'intervalle de temps séparant ce nouveau cliché de l'imagerie de référence. Elle peut également être définie à partir d'une seule imagerie initiale s'il y a présence simultanée de deux lésions asymptomatiques avec et sans prise de contraste. L'analyse du LCR n'est plus exigible pour le diagnostic de SEP RR.

L'évolution des critères Mc Donald est étroitement liée à celle des critères diagnostics radiologiques établis dans la SEP (critères de Paty, de Fazekas en 1988, de Barkhof en 1997, de MAGNIMS en 2007). Ces derniers ont fait l'objet d'une réévaluation récente, en mars 2015, par un comité d'experts (MAGNIMS), ce qui a conduit à la proposition de nouvelles modifications dont en voici les principales :

- L'exigence d'au moins 3 lésions péri-ventriculaires pour remplir le critère de DS ;
- Une lésion du nerf optique visible à l'IRM devrait être ajoutée aux critères de DS ;
- Les termes corticaux/ juxta-corticaux devraient être combinés dans les critères de DS : l'objectif est d'élargir le concept actuel de lésions de la SB juxta-corticale en y adjoignant tous les types de lésions corticales qui peuvent être mis en évidence dans la SEP. Cela implique de développer l'utilisation de nouvelles séquences IRM adaptées à la recherche de ces lésions particulières ;
- Il n'est plus pertinent de distinguer lésions symptomatiques ou asymptomatiques dans la définition de DT ou DS ;
- Une imagerie complète de la moelle épinière est recommandée dans la définition de DS ;

- Les mêmes critères de DS devraient être utilisés dans les SEP de forme PP et RR, l'analyse du LCR serait alors réservée en cas d'incertitude clinique pour une SEP PP (Filippi *et al.*, 2016).

Concernant la forme dite Progressive Primaire de la maladie, les critères diagnostics suivants doivent être exigés :

- Progression clinique sur au moins 1 an

Associée à deux des critères suivants :

- Arguments pour une DS cérébrale
- DS au sein de la moelle épinière impliquant au moins deux lésions T2
- Présence de BOC ou d'une élévation de l'index IgG à l'analyse du LCR (voir annexe 11).

S'il est un fait que cette dernière révision des critères Mc Donald 2010 a permis d'accéder plus facilement et plus précocement au diagnostic, et donc, au traitement, il n'en demeure pas moins vrai que le clinicien doit conserver une prudence d'autant plus aiguisée dans son évaluation diagnostique, et notamment clinique. De nombreuses autres pathologies (vasculaires, systémiques ...) peuvent en effet conduire à des tableaux IRM proches de ceux permettant aujourd'hui de poser le diagnostic de SEP, le principe est donc de s'assurer qu'il n'existe pas de meilleure explication étiologique au tableau radio-clinique observé et de rechercher systématiquement d'éventuelles atteintes extra neurologiques (Charil *et al.*, 2006).

## 1.6 ÉVOLUTION NATURELLE

### 1.6.1 *Expérience des grandes cohortes françaises*

En France, les principales données concernant l'histoire naturelle de la SEP émanent de larges cohortes de patients suivies sur plus de dix ans par d'importants centres experts à Lyon, Rennes et en Lorraine (Confavreux *et al.*, 2003; Debouverie *et al.*, 2008; Leray *et al.*, 2010). Le sex ratio des patients inclus était de 1,8 à 2,6 femmes pour un homme. L'âge moyen au diagnostic variait de 31 à 33 ans. Les symptômes initiaux étaient dominés par l'atteinte des voies longues, suivis par les tableaux de névrite optique et d'atteinte du tronc cérébral. La forme RR de la maladie concernait 78 à 87 % des patients nouvellement diagnostiqués contre 13 à 22 % de forme PP. Parmi les formes RR, environ la moitié des patients présentaient plus d'une poussée au cours des 2 premières années de la maladie (voir annexe 12).

Bien que les données de ces études soient à nuancer étant donné le fait qu'une certaine proportion de patients bénéficiait d'un traitement de fond pour leur maladie (au moins 49 % des patients de la cohorte Lyonnaise et 56,2 % de la cohorte Rennaise), interférant donc possiblement avec l'histoire naturelle de celle-ci, ces études ont permis d'esquisser les grandes lignes évolutives de la SEP. Ont été principalement étudiés : les délais séparant le début de la maladie de la survenue des principaux

tournants évolutifs dans la progression du handicap (EDSS 3/4, EDSS 6/7) et l'âge auquel étaient atteints ces tournants évolutifs. L'EDSS 3 ( Expanded Disability Status Scale) correspond à un handicap modéré d'un paramètre fonctionnel neurologique (pyramidal, cérébelleux, du tronc cérébral, visuel, sensitif, urinaire/ digestif ou mental) sans problème de déambulation associé. L'EDSS 4 caractérise un patient capable de marcher 500 m sans aide et sans repos, indépendant, debout 12h par jour malgré un handicap relativement sévère par atteinte d'un ou plusieurs paramètres fonctionnels. L'EDSS 6 implique la nécessité d'une aide unilatérale pour parcourir environ 100 mètres. L'EDSS 7 caractérise un patient essentiellement confiné au fauteuil roulant, incapable de marcher plus de 5 m avec aide (voir annexe 13).

Les données issues des trois grandes cohortes rapportaient des ordres de grandeur similaires pour ces différents critères à savoir :

Pour les formes RR, une durée médiane de 10 ans pour atteindre un EDSS à 3, et de 11,4 à 15,9 ans pour atteindre un EDSS à 4 à des âges médians respectifs de 42,4 et 44,8 ans. L'âge médian correspondant à l'EDSS 6 variait de 51,1 à 55,3 ans. Les patients mettaient entre 3 et 5,7 ans pour passer d'un EDSS 4 à 6. Pour les formes PP, l'EDSS 3 était atteint à l'âge médian de 41,9 ans. Les patients mettaient entre 7,1 et 10,3 ans pour atteindre un EDSS à 6, à un âge médian de 52,1 à 53 ans (voir annexe 14).

### ***1.6.2 Une maladie à deux phases de progression du handicap***

L'analyse des données de ces grandes études épidémiologiques a conduit au concept d'une maladie à deux phases, indépendantes l'une de l'autre : la première (phase 1) correspond au temps séparant le début de la maladie de l'acquisition d'un handicap irréversible de niveau EDSS 3, la deuxième (phase 2) correspond quant à elle au temps séparant l'acquisition d'un handicap irréversible de niveau EDSS 3 à un niveau EDSS 6. Cette dernière phase évoluerait de façon complètement indépendante vis-à-vis de la première (Leray *et al.*, 2010).

La première phase serait principalement le reflet de l'activité inflammatoire de la maladie, essentiellement présente aux premiers stades. La durée de cette première phase varie selon certains facteurs pronostics dont les principaux sont le sexe, l'âge au début de la maladie, l'existence d'un déficit fonctionnel résiduel à la suite d'une première poussée, le nombre de poussées dans les 2 à 5 premières années de la maladie. Par opposition, aucun de ces facteurs ne semblent avoir d'influence sur la deuxième phase de la SEP. Cette deuxième phase serait quant à elle l'expression du processus neurodégénératif connu dans cette maladie et évoluerait pour son propre compte.

### ***1.6.3 Données sur la mortalité***

De nombreuses études épidémiologiques sur la mortalité ont permis d'estimer que 70 à 88 % des patients sont toujours en vie à 25 ans du début de leur SEP. La majorité des études, indépendamment de leur époque, lieu ou méthode de réalisation, s'accordent à dire qu'il existe une diminution de l'espérance de

vie dans cette maladie, vis-à-vis de la population générale, après ajustement sur l'âge, le sexe, et la durée de suivi (Leray *et al.*, 2016).

Une large étude française (SURVIMUS), incluant le suivi de 27 603 patients atteints de SEP, a permis de montrer que l'espérance de vie des patients restait globalement comparable à celle de la population générale au cours des 20 premières années de la maladie. L'excès de mortalité surviendrait au-delà de ce délai et s'associe à une réduction de l'espérance de vie de l'ordre de 6-7 ans (Leray *et al.*, 2015). Le risque de décès était plus élevé parmi les hommes, les patients ayant un début tardif de leur maladie et pour les formes PP. La SEP était enregistrée comme cause du décès dans 52,3 % des cas, suivie par les cancers (14%) et les maladies cardio-vasculaires (9,4%). Des données similaires étaient retrouvées dans la revue de Scalfari et al de 2013 (Scalfari, Knappertz, *et al.*, 2013). D'autre part, le décès par suicide est une cause à ne pas méconnaître, certaines études ayant suggéré une surreprésentation de son incidence chez les patients atteints de SEP vis-à-vis du reste de la population.

## 1.7 ÉCHELLES D'ÉVALUATION

La SEP est une maladie chronique qui peut donner lieu à une symptomatologie très large et variée : troubles moteurs, sensitifs, visuels, troubles de l'équilibre, troubles génito-sphinctériens, fatigue, douleurs, troubles cognitifs...

Cela implique donc la nécessité de savoir évaluer cette maladie, à l'aide d'outils validés, dans tous ses domaines d'expression mais aussi dans sa globalité et dans son retentissement sur la vie quotidienne afin d'optimiser le traitement et l'accompagnement des patients.

De nombreuses échelles et tests ont été développés au cours du temps, une analyse relativement exhaustive en a été faite récemment, les classant en fonction de leur degré de pertinence dans la SEP (Potter *et al.*, 2014).

Nous en citerons certains, dont les plus couramment utilisés, selon les domaines évalués :

- Évaluation composite de la maladie : échelle **EDSS** (Kurtzke, 1983)
- Qualité de vie : La **SF-36** Short-Form Health Survey of the Medical Outcomes Study est une échelle internationale non spécifique. La **SEP-59** (adaptation culturelle de la MSQOL-54) spécifique à la SEP, associe les items de la SF-36 avec 23 items spécifiques à la maladie.
- Autonomie/Activités de la vie quotidienne : **MIF** Mesure d'Indépendance Fonctionnelle
- Douleur : **EVA** Echelle visuelle analogique
- Fatigue : **FDS** Fatigue Descriptive Scale, **FIS** Fatigue Impact Scale, **MFIS** Modified Fatigue Impact Scale
- Marche : **Multiple Sclerosis Walking Scale-12**; le périmètre de marche est indispensable pour l'évaluation de l'EDSS, en particulier, les périmètres sur 2 et 6 minutes (« **6-minutes walk test** » et « **2-minutes walk test** ») permettent d'évaluer l'endurance physique ; l'**index ambulatoire**

quant à lui prend en compte la qualité de la marche, la nécessité d'aides techniques, la vitesse de marche sur 8 mètres et les transferts, **T25FWT** Timed 25 Foot Walk Test

- Dextérité/ coordination : **9 Hole Peg test, Box and Blocks test**
- Équilibre : **Berg Balance Scale, Get up and Go Test**
- Troubles cognitifs : **PASAT** Paced-Auditory Serial Addition Test, **CSCT** Computerized Speed Cognitive Test
- Spasticité : Score **d'Ashworth**
- Dépression/ Anxiété : **HAD** Hospital Anxiety and Depression Scale, **BDI** Beck Depression Inventory

## 1.8 TRAITEMENTS

Si la SEP n'est malheureusement pas encore aujourd'hui une maladie curable, il n'en est pas moins vrai qu'on peut en ralentir l'évolution.

Depuis les années 90, marquées par l'arrivée sur le marché des immunomodulateurs (interférons et acétate de glatiramère) dans le traitement de fond de la SEP, nous assistons à une réelle explosion de l'arsenal thérapeutique dans cette maladie. Parallèlement, les critères permettant de répondre à l'objectif principal qui est un contrôle satisfaisant de la SEP, se sont complexifiés et atteignent un haut niveau d'exigence correspondant au concept de NEDA (No Evidence of Disease Activity). Ce concept de NEDA admet aujourd'hui 4 grands paramètres à prendre en compte dans l'évaluation de l'activité de la maladie que sont : la survenue de poussées, la survenue de nouvelles lésions à l'IRM cérébrale (T2 ou prenant le contraste), la progression du handicap fonctionnel et enfin, l'objectivation d'une atrophie cérébrale à l'IRM dont la recherche n'est pas encore réalisable en routine (Ziemssen *et al.*, 2016).

### 1.8.1 Traitements des poussées

Les poussées sont l'expression d'un phénomène inflammatoire aigu. Généralement, elles sont spontanément résolutive et ne nécessitent pas obligatoirement de traitement. Néanmoins, un traitement anti-inflammatoire peut être institué en cas de poussée prolongée ou invalidante. Le traitement repose sur l'administration de corticoïdes par voie intraveineuse ou orale, à raison de 1g/jour, pendant 3 à 5 jours selon l'intensité des symptômes. Ce traitement permet essentiellement d'écourter la durée des symptômes et d'accélérer la récupération clinique.

Pour les poussées sévères, n'ayant pas répondu de manière satisfaisante à un traitement de première ligne par corticoïdes, des échanges plasmatiques peuvent alors être proposés. S'il est préférable de les débiter précocement, ceux-ci semblent néanmoins conserver un bénéfice thérapeutique même à distance (60 jours) des symptômes initiaux (Bevan and Gelfand, 2015).

## 1.8.2 Traitements de fond

### 1.8.2.1 Traitements de fond de 1ère ligne : les immunomodulateurs

- **Les Interférons (IFN)** : Le premier à apparaître sur le marché comme traitement de fond dans la SEP RR est l'IFN- $\beta$ 1b Betaferon®, en 1993, d'administration sous cutanée (SC) 1 jour sur 2 (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993) puis mis sur le marché en 2010 sous le nom d'Extavia®. Il sera rapidement suivi par l'arrivée de l'IFN- $\beta$ 1a avec l'Avonex® en administration intramusculaire (IM) hebdomadaire (Jacobs *et al.*, 1996) ou le Rebif® en administration SC 3 fois par semaine (PRISMS, 1998), et plus récemment le Plegridy® (IFN- $\beta$ 1a pégylé) s'administrant en SC toutes les 2 semaines (Calabresi *et al.*, 2014). Leur mode d'action inclut l'induction d'interleukines régulatrices, la limitation d'action de cytokines pro-inflammatoires et la régulation du transfert cellulaire à travers la BHE. Les interférons permettent une diminution du taux annualisé de poussées d'environ 30 %, une diminution de l'évolution de la charge lésionnelle à l'IRM en T2 de l'ordre de 60 à 70 %, une limitation des séquelles post poussée. Les données d'efficacité sur la progression du handicap sont divergentes. Ce sont les molécules pour lesquelles on dispose actuellement du plus grand recul et qui présentent un profil de tolérance satisfaisant. Les principaux effets secondaires consistent en un syndrome pseudo grippal ou des réactions au site d'injection.

- **L'acétate de glatiramère (GA)** : Il apparaît en 1995 sur le marché, sous le nom de Copaxone®, d'administration SC quotidienne initialement (Johnson *et al.*, 1995), avec l'apparition récente d'une forme en 3 injections hebdomadaires (Khan *et al.*, 2013). C'est un polypeptide dérivé de 4 acides aminés. Du fait de sa forte affinité pour le CMH, il interfèrerait avec la présentation d'antigènes et limiterait par ce biais, les processus inflammatoires au sein du SNC. Le GA peut induire des réactions cutanées au point d'injection telle qu'une lipoatrophie, ou bien des réactions générales transitoires, telle qu'une sensation d'oppression thoracique, consécutives à l'injection. Il présente néanmoins un bon profil de tolérance et une efficacité comparable à celle des interférons.

- **Le Dimethyl Fumarate (DMF) Tecfidera®** : Première forme orale, en 2 prises par jour de 240 mg, approuvée en 2013 comme traitement de première ligne dans la SEP RR. Cette molécule est utilisée en dermatologie dans le traitement du psoriasis. Le DMF a une activité anti-inflammatoire, immunomodulatrice et antioxydante en activant la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2. En termes d'efficacité, les études DEFINE (DMF 240mg par voie orale 2 ou 3 fois par jour versus placebo (Gold *et al.*, 2012) et CONFIRM (Miller *et al.*, 2015) rapportaient sur un suivi de deux ans, un taux annualisé de poussées diminué de 50 %, une baisse de 71 à 85 % de nouvelles lésions en T2, pas d'effet sur la progression du handicap. Les principaux effets secondaires relevés sont l'apparition possible de flush, d'un prurit, de troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales), d'une lymphopénie et d'une élévation des transaminases.

- **Le Teriflunomide** Aubagio® : Forme orale en 1 prise par jour, à la dose de 14mg, indiquée dans la SEP de forme RR. C'est un dérivé du Leflunomide utilisé dans la Polyarthrite Rhumatoïde depuis 1998. Cet immunomodulateur agit sur l'inflammation en inhibant la prolifération des LT et LB, et en induisant la production de cytokines Th2 anti-inflammatoires. Les études TEMSO (O'Connor *et al.*, 2011), TENERE (Vermersch *et al.*, 2014) et TOWER (Confavreux *et al.*, 2014) relevaient une baisse de 31 à 36 % du taux annualisé de poussées, une réduction de 75 % de nouvelles lésions T2 à l'IRM ainsi qu'une diminution du risque de progression du handicap de 30 %. Ses principaux effets indésirables comprennent des troubles digestifs (nausées, diarrhées), une alopecie, une cytolysé hépatique. Les études chez l'animal pour le Leflunomide ont retrouvé une importante tératogénicité induisant une méfiance pour le Teriflunomide chez la femme enceinte.

#### *1.8.2.2 Traitements de fond de 2<sup>nde</sup> et 3<sup>eme</sup> ligne : les immunosuppresseurs*

- **Natalizumab** Tysabri® : Anticorps monoclonal humanisé anti-intégrine alpha-4, bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne dans la SEP RR depuis 2006, pour les formes actives ou, en seconde intention, après échec des thérapies de première ligne. Il s'administre en perfusion IV toutes les quatre semaines à une dose de 300 mg sur une heure en milieu hospitalier (risques allergiques). Il cible les intégrines  $\alpha 4\beta 1$  (ou VLA-4), glycoprotéines exprimées à la surface des LT et des monocytes activés, et empêche donc la liaison VLA-4 – VCAM-1, il bloque ainsi le passage des cellules immunocompétentes à travers la BHE. L'étude AFFIRM (Polman *et al.*, 2006) rapportait une réduction du taux annualisé de poussées de 68 % sous Natalizumab versus placebo, une réduction de 83 % de nouvelles lésions T2 et une diminution significative du handicap. Le profil de tolérance de cette molécule est satisfaisant, néanmoins elle expose à un effet indésirable grave, celui de Leucoencéphalopathie Multiple Progressive (LEMP) à un taux global de 2 pour 1000. Les trois facteurs de risque principaux sont la prise antérieure d'un traitement immunosuppresseur (IS), une durée de traitement par Natalizumab supérieure à 2 ans et la présence d'anticorps anti-virus JC. Si ces trois critères sont présents, le risque de LEMP est évalué autour de 1 pour 90, alors qu'il n'est seulement que d'1 pour 10 000, en leur absence. Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur par IS, une stratification du risque de LEMP a été instaurée grâce à l'index d'anticorps anti-virus JC (Plavina *et al.*, 2014). Le risque de LEMP est faible lorsque cet index est inférieur ou égal à 0,9 mais il augmente substantiellement en cas de valeur supérieure à 1,5 chez les patients traités par Natalizumab depuis plus de deux ans (voir annexe 15).

- **Fingolimod** Gilenya® : Il est approuvé depuis 2010 dans le traitement de la SEP RR comme traitement de première intention des formes sévères, ou en seconde ligne, en cas d'inefficacité des immunomodulateurs. C'est un traitement d'administration quotidienne orale à la dose de 0,5 mg. Il appartient à la famille des modulateurs des récepteurs Sphingosine-1 Phosphate (S1P). Par

antagonisation de ces récepteurs, il permet de séquestrer les LB et LT au sein des ganglions lymphatiques empêchant ainsi leur intrusion au sein du SNC. De part sa nature lipophile, il peut passer la BHE et semble, en bloquant les récepteurs S1P5 des cellules neurales, détenir des effets neuroprotecteurs et/ou réparateurs. L'étude FREEDOMS (Kappos *et al.*, 2010) a démontré sa supériorité thérapeutique contre placebo. Il réduisait le taux annualisé de poussées de 54 % et réduisait significativement le nombre de nouvelles lésions à l'IRM et le risque de progression du handicap. La première administration doit être réalisée en milieu hospitalier, sous surveillance accrue en raison du risque d'effets indésirables cardiovasculaires (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, hypertension artérielle). Il peut entraîner une cytolysé hépatique. La baisse du taux de lymphocytes périphériques, consécutive au traitement, peut favoriser la survenue d'infections telles que des infections des voies aériennes, des infections à HSV (Herpès) et VZV (varicelle, zona) potentiellement graves. Des réactions diverses à type de céphalées, troubles digestifs, dyspnée, des cancers principalement cutanés, ainsi qu'un œdème maculaire avec ou sans symptômes visuels sont à dépister.

- **Alemtuzumab** : Approuvé en Europe en 2013 et en France en 2016 (non remboursé), dans le traitement des SEP RR, il s'agit d'un Ac monoclonal initialement développé dans la Leucémie Lymphoïde chronique. Il s'administre par perfusions intraveineuses sur 5 jours consécutifs, suivies de 3 nouvelles perfusions après 1 an d'intervalle. Il diminue le taux de LB CD 52+ et de LT, il déplete une large part des cellules mémoires circulantes, notamment celles propices à la destruction du SNC et accroît la population des LT régulateurs. Les études CARE-MS I et II (Cohen *et al.*, 2012; Coles *et al.*, 2012) ont montré une réduction du risque de poussées proche de 50 % versus INF- $\beta$ 1a, associée à une diminution de l'activité IRM et une réduction du risque de progression du handicap de 30 à 40 %. Son efficacité semble se maintenir sur plusieurs années après 2 cycles annuels de traitement. Parmi les principaux effets secondaires, on citera l'induction de pathologies auto-immunes, au premier rang desquelles trônent les dysthyroïdies apparaissant approximativement chez 30 % des patients, un purpura idiopathique thrombocytopénique (environ 3 % des patients concernés), un syndrome de Goodpasture sont également possibles ; la réactivation d'infection herpétique ; des cas d'infections à *Listeria*.

- **Mitoxantrone ELSEP®** : Elle bénéficie d'une AMM depuis 2003 dans le traitement des SEP RR très actives ou SP, elle s'administre mensuellement à la posologie de 12mg/m<sup>2</sup>, par perfusions, sur une durée maximale de 6 mois et est réservée à l'usage hospitalier. C'est un agent cytotoxique intercalant qui présente des propriétés immunosuppressives, ciblant les cellules immunitaires. La Mitoxantrone permet la réduction du nombre et de la prolifération des LB, et améliore la fonction des cellules T suppressives. Elle inhibe également la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  et IL-2). Elle a montré son efficacité sur la réduction du taux annualisé de poussées et du nombre de lésions IRM actives, ainsi que sur la progression du handicap à 2 ans. Ses

principaux effets indésirables sont cardiaques et hématologiques avec un risque de leucémie, ce qui en limite l'utilisation (Hartung *et al.*, 2002; Le Page *et al.*, 2008).

Dans les SEP de forme PP, nous ne disposons malheureusement pas encore de traitement ayant prouvé son efficacité. Certains immunosuppresseurs sont prescrits hors AMM dans les formes progressives (primaires et secondaires), parmi lesquels : le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate ou le mycophénolate mofétil.

Dans un avenir relativement proche, de nouveaux anticorps monoclonaux sont attendus tels que l'**Ocrelizumab** et l'**Ofatumumab** anti-CD20 et le **Daclizumab** dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur à l'interleukine-2 (anti-CD25). L'**Ocrelizumab** et le **MD1003** (médicament expérimental qui favoriserait la myélinisation et renforcerait l'apport d'énergie dans la transmission des impulsions neurales) pourraient avoir une efficacité dans la SEP PP.

Actuellement, sur la base de la physiothérapie de la SEP, les grands axes de recherche dans le domaine thérapeutique s'orientent vers la neuroprotection et la remyélinisation et impliquent des travaux sur les **cellules souches hématopoïétiques** et le développement de molécules remyélinisantes telles que l'**Anti-LINGO 1** et le **rHlgM22** (Cross and Naismith, 2014) (voir annexes 16, 17 et 18).

### ***1.8.3 Stratégie thérapeutique dans la SEP de forme RR***

L'ensemble des données épidémiologiques s'accordent à dire qu'il existe une fenêtre thérapeutique précoce et étroite dans l'histoire de la maladie, au cours de laquelle le traitement semble avoir un réel impact sur le maintien à long terme des fonctions neurologiques et sur la prévention du handicap. Au-delà de cette fenêtre, l'efficacité à long terme des traitements de fond semble moins évidente. Il faut donc traiter tôt et traiter efficacement (Ziemssen *et al.*, 2016). Plusieurs études ont ainsi montré l'intérêt de débiter précocement un traitement de fond dans le cadre des CIS, retardant ainsi le passage en SEP cliniquement définie (Comi *et al.*, 2001, 2009; Kinkel *et al.*, 2012).

Les patients nouvellement diagnostiqués pour une SEP RR et naïfs de tout traitement, doivent donc être traités précocement et bénéficier d'un des traitements de 1<sup>ère</sup> ligne. Ces traitements présentent un niveau d'efficacité globalement comparable, en dehors peut être du DMT qui a montré, au sein des études pivots, une réduction plus importante du taux de poussées. Les patients devront donc orienter leur choix selon le profil d'administration (facilité de la voie orale) et de tolérance des traitements (important recul avec les traitements injectables). En cas d'intolérance à une molécule, le patient pourra switcher vers un autre traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

L'accès aux traitements de seconde ligne s'envisage dans deux principaux cas de figure :

- en première intention pour les SEP rémittentes sévères et d'évolution rapide caractérisées par au moins deux poussées invalidantes en une année ET au moins une lésion rehaussée par le gadolinium ou une augmentation de la charge lésionnelle en T2 à l'IRM cérébrale par rapport à une IRM antérieure récente (Rush *et al.*, 2015).

- en seconde intention, en cas de signes d'activité de la maladie sous prescription bien conduite et respectée d'immunomodulateurs à partir des critères précédemment cités, entrant dans la définition du NEDA. La tendance actuelle est une tolérance zéro envers tout signe d'activité de SEP, aussi bien clinique que paraclinique. Le score de Rio, issu de l'analyse de données à long terme de patients traités par IFN- $\beta$ , est un outil développé pour stratifier le risque de progression du handicap en fonction des trois données suivantes : poussées inflammatoires, nouvelles lésions à l'IRM et progression du score EDSS (Río *et al.*, 2009). Selon la combinaison de ces trois facteurs, des recommandations en matière de poursuite ou de changement thérapeutique ont été établies sur des bases statistiques. Ce score a par la suite été simplifié, pour ne prendre finalement en compte que l'existence de poussées ou de progression des lésions à l'IRM : Score de Rio modifié (Sormani *et al.*, 2013) (voir annexe 19).

En termes de choix de traitement, au sein des molécules de 2<sup>nd</sup> ligne, la prise en compte de l'index du virus JC semble centrale pour stratifier le risque d'exposition à une éventuelle LEMP (Plavina *et al.*, 2014; McGuigan *et al.*, 2016) et en déduire la meilleure option thérapeutique. Les études directement comparatives entre Fingolimod, Natalizumab et Alemtuzumab sont manquantes. Néanmoins, sur la base des données actuelles, il est estimé que le Fingolimod demeure moins efficace que ses alter égés avec, en revanche, un profil de tolérance probablement meilleur. Une récente analyse rétrospective de données suggère qu'un switch thérapeutique d'un traitement injectable de 1<sup>ère</sup> ligne vers un traitement par Natalizumab versus Fingolimod, semble offrir un meilleur contrôle de la maladie (Kalincik *et al.*, 2015; Barbin *et al.*, 2016). Ainsi, selon le degré d'activité de la maladie, modéré ou sévère, sous traitement de 1<sup>ère</sup> ligne et en fonction du risque de LEMP, établi par l'index du virus JC, on optera plutôt pour le Fingolimod, ou plutôt vers le Natalizumab/Alemtuzumab. En l'absence de facteur de risque de LEMP, le Natalizumab est à préférer à l'Alemtuzumab du fait d'un meilleur profil de tolérance (voir annexe 20).

#### ***1.8.4 Traitements symptomatiques***

La SEP est une maladie chronique, à l'origine de multiples symptômes cliniques, avec un impact psycho-social important et doit, à ce titre, bénéficier d'une prise en charge globale. Le traitement médicamenteux de fond de la maladie n'est donc qu'un volet de sa prise en charge.

Les traitements symptomatiques doivent s'adapter à la plainte du patient, qu'il s'agisse :

- **De spasticité** : Toxine botulique pour les formes focales, Baclofène (LIORESAL®), Dantrolène (DANTRIUM®), benzodiazépines. Le Baclofène peut être proposé par voie intrathécale en cas de symptomatologie diffuse et rebelle aux traitements de forme orale.

- **De fatigue** : Amantadine (MANTADIX®). En cas de fatigabilité à la marche, la Fampridine (FAMPYRA®) peut être proposée aux patients ayant un EDSS entre 4 et 6,5.

- **De tremblement /mouvements anormaux** : Traitements médicamenteux tels que benzodiazépines Clonazepam (RIVOTRIL®), barbiturique Primidone (MYSOLINE®), bêta-bloquants Propranolol (AVLOCARDYL®), antiépileptiques Topiramate (EPITOMAX®)...ou traitements neurochirurgicaux exceptionnels dont la thermocoagulation sélective, la neurotomie, la radicotomie.

- **De troubles vésico-sphinctériens et sexuels** : Les impériosités peuvent être améliorées par les anticholinergiques tels que l'Oxybutynine (DITROPAN®), la Tolterodine (DETRUSITOL®), ou le Trospium (CERIS®). Les rétentions urinaires répondent aux alpha1-bloquants tels que l'Alfuzosine (XATRAL®), la Doxazosine (ZOXAN®) ou peuvent nécessiter la mise en œuvre de sondages intermittents. Les troubles sexuels nécessitent une prise en charge psychologique et sexologique, associées à l'utilisation de gel lubrifiant chez la femme et, d'inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 tels que le sildénafil (VIAGRA®), le tadalafil (CIALIS®) ou encore le vardénafil (LEVITRA®), voire dans certains cas par l'injection intracaverneuse de prostaglandine E1 (ou Alprostadil : CAVERJECT®, EDEX®) chez l'homme.

- **De douleurs** (algies neuropathiques, névralgies, spasmes toniques douloureux) : Certains antiépileptiques et antidépresseurs tricycliques sont utiles tels que la carbamazépine (TEGRETOL®), la prégabaline (LYRICA®), la gabapentine (NEURONTIN®), la lamotrigine (LAMICTAL®) et l'oxcarbazépine (TRILEPTAL®).

- **De troubles anxio-dépressifs** : prise en charge en psychothérapie et traitements antidépresseurs et anxiolytiques.

De manière plus globale, la prise en charge rééducative tient une place majeure dans le traitement de la SEP, à la fois dans le cadre d'éventuelles séquelles neurologiques secondaires aux poussées mais également dans l'apprentissage de la gestion de l'effort et de la fatigue, au quotidien, facteurs impactant significativement l'état neurologique des patients. Les programmes de réentraînement à l'effort ont ainsi montré leur efficacité à la fois sur la capacité cardio-respiratoire et sur les paramètres de marche des patients, mais également sur leur fatigue et la qualité de vie (Gallien *et al.*, 2007; Dalgas *et al.*, 2008). D'autre part, comme pour toute pathologie chronique, la prise en charge psychologique et sociale est primordiale. Enfin, parmi les actes et prestations recommandés par la Haute Autorité de Santé (HAS), concernant la prise en charge de cette maladie, figure le concept d'Éducation Thérapeutique (ETP) (HAS, 2015).

## 2- L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE

### 2.1 DÉFINITION

L'éducation thérapeutique d'un patient est définie pour la première fois en 1996 par l'OMS comme suit : l'éducation thérapeutique vise à *“aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leurs vies avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.”* (World Health Organization, 1996).

Cette définition sera reprise par la suite, par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2007, à l'occasion de l'édition de recommandations (HAS. *Éducation thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation*, 2007).

### 2.2 HISTORIQUE

Si l'éducation médicale, définie par la formation médicale et continue des médecins, est ancestrale et apparaît d'ailleurs au sein même du Serment d'Hippocrate *« Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères »*, l'éducation à la santé, et encore plus, l'ETP, qui s'adressent respectivement à la population et aux patients, sont quant à elles, beaucoup plus récentes (Albano and d'Ivernois, 2001).

La tradition veut donc que les médecins forment leurs élèves ou se forment entre eux, n'étant ainsi pédagogues que pour les leurs. L'idée de former le patient à se soigner de manière autonome est ainsi très récente et semble la résultante de plusieurs réalités : les nouvelles technologies rendent illusoire le maintien du monopole de l'information par les médecins, la société démocratique va dans le sens d'un plus grand partage des décisions, enfin, l'augmentation des maladies chroniques nécessitant une auto-surveillance et des auto-soins, confrontée à la problématique de l'économie de la santé, a conduit au développement du concept d'ETP.

C'est à Leona Miller que l'on doit en 1972, via une première grande publication, la démonstration de l'efficacité de l'ETP appliquée à des patients diabétiques issus d'une collectivité défavorisée américaine (après deux ans d'enseignement aux malades, sont obtenues une baisse de la morbidité, une réduction des durées d'hospitalisation, une réduction du nombre de complications acido-cétosiques et d'urgences)

(Miller and Goldstein, 1972). Un peu plus tard, toujours chez le patient diabétique, des résultats encourageants en termes de réduction du nombre d'infections, de gangrènes des pieds, et d'amputations, sont obtenus à Genève, sur la base d'ETP (Assal *et al.*, 1993). Ainsi, l'expérience publiée du Dr Miller va permettre d'insuffler l'esprit de l'ETP à plusieurs équipes internationales (Assal et Golay à Genève, Deccache à Bruxelles, d'Ivernois et Gagnayre à Paris...) qui vont en préciser les définitions, les champs d'action et l'efficacité (Deccache and Lavendhomme, 1989 ; Assal, 1996 ; D'Ivernois and Gagnayre, 2004).

L'ETP se développe donc, elle s'ouvre à de multiples pathologies (diabète, pathologies cardiovasculaires, pathologies respiratoires, pathologies infectieuses, ...) et a démontré un bénéfice pour la santé du patient atteint de maladie chronique dans plus de 50 à 80 % des cas (Holman and Lorig, 2004; Lagger *et al.*, 2010). Cette efficacité se confirmera d'ailleurs pour les maladies neurologiques telles que la SEP (Demaille-Wlodyka *et al.*, 2011; Rae-Grant *et al.*, 2011; Feicke *et al.*, 2014).

### 2.3 CADRE LÉGISLATIF

Le développement de l'ETP s'observe en France depuis la fin des années 90, alors qu'il n'existait pas d'encadrement juridique de cette pratique à l'époque. Les premiers programmes d'ETP ont ainsi été conçus et mis en œuvre essentiellement en milieu hospitalier, par des professionnels de santé motivés, en l'absence de directives du ministère chargé de la santé.

Le 4 mars 2002 est votée la loi n° 2002-303 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé conférant aux patients de nouveaux droits. Ceux-ci sont désormais invités à prendre part aux décisions médicales les concernant, après avoir bénéficié d'une information loyale et adaptée. Cette responsabilisation du patient s'inscrit parfaitement dans l'esprit de l'ETP.

L'accompagnement du développement de l'ETP, par les pouvoirs publics, apparaît plus clairement à partir de l'année 2005 (Jacquat, 2010). Le ministère de la santé suscite l'élaboration d'un plan pluriannuel 2007-2011, pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques qui intègre un axe « éducation thérapeutique » (Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, 2007). Parallèlement, en 2007, la HAS publie un guide de recommandations en matière d'ETP.

Le grand tournant législatif intervient en **juillet 2009 avec la loi Hôpital, Patients, Santé, Territoires (HPST)** (articles L 1161-1 à 1161-4), l'ETP est alors inscrite dans le Code de la santé publique et est érigée en politique nationale. D'après le décret et l'arrêté du 2 août 2010, elle doit être pratiquée au sein de programmes conformes à un cahier des charges, validés par les agences régionales de santé (ARS) pour une durée de 4 ans. Les évaluations de ces programmes sont réalisées par la HAS.

En 2013, un décret relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'ETP est publié. Enfin, en 2015, le Ministère des affaires sociales et de la santé fait paraître un arrêté relatif au cahier des

charges des programmes d'ETP et à la composition du dossier de demande de leur autorisation et de leur renouvellement.

## **2.4 OBJECTIFS ET CONCEPTS**

Bien plus qu'une simple information, l'ETP doit amener le patient à utiliser les connaissances apprises, à acquérir des techniques, à gérer ses émotions et doit le former à la prise de décision dans son quotidien (Bodenheimer *et al.*, 2002; Ghahari *et al.*, 2014). L'ETP doit être intégrée à la prise en charge du patient et son contenu doit s'appuyer sur des recommandations scientifiques et/ou professionnelles. Elle doit être cohérente avec la stratégie thérapeutique et avec le plan de soins adoptés. Elle se déroule dans le cadre d'un programme structuré et participe à l'amélioration de la santé du patient, à l'amélioration de sa qualité de vie et de celle de ses proches.

### ***2.4.1 A qui s'adresse l'ETP ?***

L'ETP concerne une ou plusieurs des affections de longue durée (ALD) exonérant du ticket modérateur (liste ALD 30) ainsi que l'asthme, les maladies rares ou les problèmes de santé considérés comme prioritaires au niveau régional.

Elle s'adresse à tout individu (enfant et parents, adolescent, adulte) atteint d'une maladie chronique, quel que soit son âge, le type et le stade de sa maladie. La HAS recommande que l'ETP puisse être proposée à tout moment dans l'évolution de la maladie, notamment chez des patients pour qui elle n'a pas été proposée jusque-là ou pour ceux qui souhaiteraient en bénéficier à nouveau.

D'autre part, elle peut également être proposée aux proches du patient (s'ils le souhaitent) sous réserve que celui-ci désire les impliquer dans l'aide à la gestion de sa maladie.

### ***2.4.2 Qui propose et qui réalise l'ETP ?***

L'ETP propose une prise en charge du patient dans son environnement psycho-socio-économique. Elle doit être multidisciplinaire, centrée sur le patient et intégrée dans le système de soins. A. Lacroix et J. Ph. Assal (1998) soulignaient ainsi qu'apprendre à se soigner signifie pour le patient situer sa maladie par rapport au sens qu'il donne à sa propre vie, exprimer ses valeurs et ses représentations de la santé, surmonter les étapes qui conduisent à l'acceptation d'une pathologie chronique. Le regard et la contribution des sciences humaines (psychologie, anthropologie, sociologie, sciences de l'éducation) sont ici essentiels.

Ainsi, si tout professionnel de santé doit être à même de pouvoir proposer une ETP à son patient, il n'en est pas moins vrai que seul un professionnel de santé formé lui-même à cette pédagogie très particulière, pourra la délivrer afin qu'elle soit efficace. Cela implique l'apprentissage de la démarche d'ETP, des techniques de communication (entretien motivationnel), des techniques pédagogiques aidant le patient

à acquérir des compétences d'autosoins et d'adaptation, du travail en équipe et de la coordination des actions (Arrêté du 31 mai 2013 modifiant l'arrêté du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient).

Une formation minimale de 40 H est actuellement exigée en France pour l'acquisition de ces compétences spécifiques (Arrêté du 14 janvier 2015 relatif au cahier des charges des programmes d'éducation thérapeutique du patient et à la composition du dossier de demande de leur autorisation et de leur renouvellement).

Idéalement, les associations de patients et les patients dits « experts » ou « patients ressources », qui ont la légitimité et la méthode, via cette formation obligatoire de 40H, doivent être intégrés au dispositif d'ETP : pour participer à la construction, à la mise en œuvre et à l'évaluation des programmes.

#### ***2.4.3 Acquisition de compétences d'auto-soins et d'adaptation : une finalité***

D'après le guide HAS de 2007, tout programme d'ETP doit prendre en compte ces deux types de compétences tant dans l'analyse des besoins, de la motivation du patient et de sa réceptivité à la proposition d'une ETP, que dans la négociation des compétences à acquérir et à soutenir dans le temps, le choix des contenus, des méthodes pédagogiques et d'évaluation des effets

- Les **compétences d'auto-soins** sont définies comme les décisions prises par le patient dans l'intention de modifier l'effet de sa maladie sur sa santé. Parmi elles, l'acquisition de compétences dites de sécurité vise à sauvegarder la vie du patient. Leur caractère prioritaire et leurs modalités d'acquisition doivent être considérés avec souplesse, et tenir compte des besoins spécifiques de chaque patient.

- Soulager les symptômes.
- Prendre en compte les résultats d'une auto-surveillance ou automesure.
- Adapter des doses de médicaments, initier un auto-traitement.
- Réaliser des gestes techniques et des soins.
- Mettre en œuvre des modifications de son mode de vie (équilibre diététique, activité physique, etc.).
- Prévenir des complications évitables.
- Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie.
- Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

- Les **compétences d'adaptation** correspondent aux facultés du patient à adopter une démarche positive pour faire face aux problèmes et aux difficultés de la vie quotidienne. Elles font partie d'un ensemble plus large de compétences psychosociales et s'appuient sur le vécu et l'expérience antérieure du patient.

- Se connaître soi-même, avoir confiance en soi.
- Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress.
- Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique.
- Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles.
- Prendre des décisions et résoudre un problème.
- Se fixer des buts à atteindre et faire des choix.
- S'observer, s'évaluer et se renforcer. (HAS. *Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques*, 2007)

#### ***2.4.4 Une planification en 4 étapes***

La démarche d'ETP s'articule classiquement en **quatre étapes** :

- Premièrement, la réalisation d'un **diagnostic éducatif partagé (DEP)** identifiant les besoins et réalités du patient ;
- partant de ce DEP, on définit un **programme personnalisé d'ETP** avec la négociation de compétences à acquérir et la définition de priorités d'apprentissage ;
- puis, on planifie et met en œuvre des **séances d'ETP** individuelles et/ou en groupe ;
- enfin, on réalise une **évaluation des compétences** acquises.

L'**évaluation individuelle de l'ETP** correspond à une actualisation du diagnostic éducatif, elle permet de savoir si les objectifs éducatifs ont été atteints. Elle peut conduire à proposer au patient, en concertation avec les professionnels impliqués dans la prise en charge, une nouvelle offre **d'éducation thérapeutique**, soit **de suivi régulier** (ou de renforcement) pour maintenir les compétences ou les actualiser, soit **de suivi approfondi** (ou de reprise) pour compléter une ETP initiale, si besoin (HAS. *Éducation thérapeutique du patient : Comment la proposer et la réaliser ?*, 2007).

1

Élaborer un diagnostic éducatif

- Connaître le patient, identifier ses besoins, ses attentes et sa réceptivité à la proposition de l'ETP.
- Appréhender les différents aspects de la vie et de la personnalité du patient, évaluer ses potentialités, prendre en compte ses demandes et son projet.
- Appréhender la manière de réagir du patient à sa situation et ses ressources personnelles, sociales, environnementales.

2

Définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage

- Formuler avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique.
- Négocier avec lui les compétences, afin de planifier un programme individuel.
- Les communiquer sans équivoque au patient et aux professionnels de santé impliqués dans la mise en œuvre et le suivi du patient.

3

Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP individuelle ou collective ou en alternance

- Sélectionner les contenus à proposer lors des séances d'ETP, les méthodes et techniques participatives d'apprentissage.
- Réaliser les séances.

4

Réaliser une évaluation des compétences acquises, du déroulement du programme

- Faire le point avec le patient sur ce qu'il sait, ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et appliquer, ce qu'il lui reste éventuellement à acquérir, la manière dont il s'adapte à ce qui lui arrive.
- Proposer au patient une nouvelle offre d'ETP qui tient compte des données de cette évaluation et des données du suivi de la maladie chronique.

(HAS. *Education thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation*, 2007)

| Compétences  | Objectifs spécifiques (exemples)   |
|--|--|
| 1. Comprendre, s'expliquer   | Comprendre son corps, sa maladie, s'expliquer la physiopathologie, les répercussions sociofamiliales de la maladie, s'expliquer les principes du traitement.   |
| 2. Repérer, analyser, mesurer*   | Repérer des signes d'alerte des symptômes précoces, analyser une situation à risque, des résultats d'examen. Mesurer sa glycémie, sa tension artérielle, son débit respiratoire de pointe, etc.  |
| 3. Faire face, décider*  | Connaître, appliquer la conduite à tenir face à une crise (hypoglycémie, hyperglycémie, crise d'asthme, etc.), décider dans l'urgence, etc.  |
| 4. Résoudre un problème de thérapeutique quotidienne, de gestion de sa vie et de sa maladie, résoudre un problème de prévention* | Ajuster le traitement, adapter les doses d'insuline. Réaliser un équilibre diététique sur la journée, la semaine.<br>Prévenir les accidents, les crises.<br>Aménager un environnement, un mode de vie, favorables à sa santé (activité physique, gestion du stress, etc.). |
| 5. Pratiquer, faire*   | Pratiquer les techniques (injection d'insuline, autocontrôle glycémie, spray, chambre d'inhalation, peak flow). Pratiquer des gestes (respiration, auto-examen des œdèmes, prise de pouls, etc.).<br>Pratiquer des gestes d'urgence.                                       |
| 6. Adapter, réajuster*   | Adapter sa thérapeutique à un autre contexte de vie (voyage, sport, grossesse, etc.). Réajuster un traitement ou une diététique. Intégrer les nouvelles technologies médicales dans la gestion de sa maladie.  |
| 7. Utiliser les ressources du système de soins. Faire valoir ses droits  | Savoir où et quand consulter, qui appeler, rechercher l'information utile ; Faire valoir des droits (travail, école, assurances, etc.). Participer à la vie des associations de patients, etc.   |

\* Les compétences comprennent des compétences dites de sécurité qui visent à sauvegarder la vie du patient.

Exemples de compétences à acquérir par un patient au terme d'un programme d'ETP (matrice de compétences développées en 2001 par JF d'Ivernois et R Gagnayre) (HAS. *Education thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation*, 2007).

Ainsi, un programme d'ETP comprend donc un ensemble d'activités d'éducation coordonnées par des professionnels de santé, destiné à la fois aux patients mais aussi à leur entourage. Suivant cette logique, sa rédaction doit être réalisée par un groupe multidisciplinaire comprenant des usagers, et être enrichie, chaque fois que possible, par les retours d'expérience de patients et de leur entourage.

Tout programme d'ETP doit inclure obligatoirement : les objectifs du programme, la population concernée (stade de la maladie, âge, poly-pathologies...), les compétences d'auto-soins, de sécurité et d'adaptation à acquérir par les patients, le contenu et la planification des séances d'éducation thérapeutique et les adaptations à y apporter selon les besoins spécifiques des populations. Il doit indiquer les professionnels de santé concernés et les autres intervenants ainsi que les modalités de coordination de tous les professionnels impliqués. Le programme précise les modalités d'évaluation individuelle des acquisitions et des changements.

### ***2.4.5 Évaluation d'un programme d'ETP : une démarche d'auto-évaluation***

Tout programme d'ETP répond à une autorisation de 4 ans par l'ARS. Dans le cahier des charges national sont prévues des évaluations annuelles et quadriennales conduites sous forme d'auto-évaluations. L'objectif est d'estimer l'efficacité de ces programmes pour les patients, mais aussi, pour leur entourage. Les indicateurs sont choisis afin d'évaluer l'activité, le déroulé du programme, les effets spécifiques du programme. Suite à ces auto-évaluations annuelles, des ajustements du contenu ou du processus du programme peuvent être proposés, cela entre dans un engagement d'amélioration continue de la qualité des programmes. L'évaluation quadriennale se déroule la 4<sup>ème</sup> année d'autorisation, et fait le bilan des 3 années de mise en œuvre du programme depuis la date de la dernière autorisation par l'ARS. Elle est nécessaire pour rédiger la demande de renouvellement d'autorisation du programme à l'ARS et doit être communiquée aux bénéficiaires ainsi qu'aux professionnels du parcours. Elle permet de définir les modifications et conditions nécessaires à la poursuite et à l'amélioration du programme (HAS, 2014).

## **2.5 MODALITÉS DE MISE EN ŒUVRE DE L'ETP**

### ***2.5.1 Divers lieux et contextes***

L'ETP peut être mise en œuvre dans divers lieux et contextes :

- dans un lieu ou une structure dédiée aux soins : établissement de soins, réseaux de santé, cabinet libéral médical et paramédical, centre de santé, établissement thermal, ... ;
- à domicile ou dans un lieu garantissant confort, sécurité et confidentialité. Dans ces deux cas, les professionnels de santé en charge de l'ETP vont à la rencontre des patients au plus près de leur lieu de vie ;
- dans les services des urgences, si le motif de la consultation relève d'un incident, d'une complication de la maladie, d'une difficulté de gestion de la maladie chronique ;
- en milieu pénitencier, etc....

Actuellement, l'ETP demeure très hospitalo-centrée et ce, pour des raisons à la fois historiques (l'ETP en France s'est développée en premier lieu dans les établissements publics de santé, les professionnels de ces établissements s'étant intéressés les premiers à cette nouvelle pratique dans le cadre des maladies chroniques) et à la fois pratiques, car l'établissement de santé dispose d'une pluridisciplinarité professionnelle nécessaire à la réalisation d'un programme (médecins, infirmières, diététiciens, pharmaciens, psychologues, masseurs kinésithérapeutes...), ce qui a ainsi facilité leur mise en œuvre. Enfin, l'octroi de crédits dédiés dès 2005 a fortement incité les établissements de santé à développer des programmes d'ETP (Jacquat, 2010).

Selon les données 2014 issues du système d'information dédié de la Direction Générale de la Santé (DGS), les programmes d'ETP sont très majoritairement portés par des structures hospitalières de court séjour (69,5 % des programmes d'ETP renseignés au 31 décembre 2014). Douze pourcents des programmes autorisés sont gérés par des services de soins de suite et de réadaptation (SSR) et 3,3 % sont portés par des réseaux de santé. Seuls 3,9 % des programmes d'ETP en France sont assurés en ville par des maisons de santé pluridisciplinaires, des pôles de santé pluridisciplinaires, des cabinets ou des centres de santé. Les pathologies les plus représentées demeurent les pathologies « historiques » de l'ETP, à savoir, principalement le diabète de type 1 ou de type 2 (31 % des programmes autorisés), les maladies cardiovasculaires (14 %) et les maladies respiratoires (10 %). Suivent les thématiques « obésités », « cancers », « insuffisance rénale chronique », « pathologies ostéo-articulaires », « santé mentale » et « VIH ». Par ailleurs, 14 % des programmes sont destinés à des patients porteurs de poly-pathologies (Haut Conseil de la Santé Publique, 2014).

Dans la pratique de l'ETP individuelle par les médecins généralistes, les difficultés principales relevées dans l'instauration d'une démarche éducative demeurent le manque de temps, l'absence de rémunération spécifique et le manque de formation (Fournier, 2011).

### *2.5.2 Différents types de séances*

Selon les possibilités locales (accessibilité géographique, disponibilité des professionnels de santé), les besoins du patient et de ses préférences, les séances d'ETP seront **collectives** (groupes de 3 à 10 patients ayant des objectifs éducatifs similaires) **ou individuelles**. Elles ont une durée variable, allant d'un minimum de **30 minutes jusqu'à 2 à 3 heures** chez l'adulte.

Des modalités alternatives de réalisation de l'ETP existent, il s'agit :

**Des technologies de l'information et de la communication** qui désignent ce qui est relatif à l'informatique connecté à Internet et englobent tous les systèmes multimédias interactifs diffusés sur CD-ROM, les bornes interactives, les encyclopédies multimédias, la vidéoconférence, les forums de discussion.

**Des séances par téléphone** conduites par un professionnel de santé, et qui nécessitent que le patient et le professionnel de santé se soient déjà rencontrés auparavant. La séance par téléphone doit faire l'objet d'un compte-rendu dans le dossier du patient (HAS. *Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques*, 2007).

### **2.5.3 Financements de l'ETP**

Les sources de financements de l'ETP sont diverses :

- **Tarification à l'activité (T2A) pour les patients hospitalisés.**

Les activités d'ETP assurées au cours d'hospitalisations conventionnelles sont couvertes par les tarifs de groupes homogènes de séjour (GHS). Par définition, l'ETP réalisée en ambulatoire ne peut donner lieu à une tarification dans le cadre d'un GHS, même si elle est effectuée par une équipe hospitalière.

- **Financement par les ARS : le FIR.**

Le fonds d'intervention régional (FIR) permet de financer aussi bien les établissements de santé que les actions menées en ambulatoire (réseaux, équipes hospitalières en ambulatoire, professionnels de soins primaires). Ce fonds est réévalué annuellement par l'Assurance Maladie (CNAMTS) dans un souci d'amélioration des soins. Le FIR peut également permettre de financer la formation des équipes, la coordination (plateforme d'accompagnement...).

- **L'expérimentation de nouveaux modes de rémunération (NMR).**

Prévus par l'article 44 de la loi de financement pour la sécurité sociale pour 2008 et précisés par la loi du 10 août 2011, les NMR sont encouragés par les ARS pour permettre le financement de soins d'ETP dans le cadre d'un dispositif expérimental.

- **FNPEIS** : L'Assurance maladie (CNAMTS) assure depuis 2008 le financement de programmes d'ETP ambulatoires mis en œuvre par des promoteurs locaux ou régionaux via le fonds national de prévention, d'éducation et d'information sanitaires (FNPEIS).

Il convient de préciser que l'autorisation d'un programme d'ETP ne vaut pas accord de financement ultérieur par l'ARS (Haut Conseil de la Santé Publique, 2014).

## **2.6 CRITÈRES DE QUALITÉ**

Pour être considérée de qualité, la HAS a établi que l'ETP devait répondre à un certain nombre de critères :

- être centrée sur le patient ;
- être scientifiquement fondée (recommandations professionnelles, littérature scientifique pertinente, consensus professionnel), et enrichie par les retours d'expérience des patients et de leurs proches, pour ce qui est du contenu et des ressources éducatives ;
- faire partie intégrante du traitement et de la prise en charge ;
- concerner la vie quotidienne du patient, les facteurs sociaux, psychologiques et environnementaux ;
- être un processus permanent, adapté à l'évolution de la maladie et au mode de vie du patient ; elle fait partie de la prise en charge à long terme ;

- être réalisée par des professionnels de santé formés à la démarche d'éducation thérapeutique du patient et aux techniques pédagogiques, engagés dans un travail en équipe dans la coordination des actions ;
- s'appuyer sur une évaluation des besoins et de l'environnement du patient (diagnostic éducatif), et être construite sur des priorités d'apprentissage perçues par le patient et le professionnel de santé ;
- se construire avec le patient, et impliquer autant que possible les proches du patient ;
- s'adapter au profil éducatif et culturel du patient, et respecter ses préférences, son style et rythme d'apprentissage ;
- être définie en termes d'activités et de contenu, être organisée dans le temps, réalisée par divers moyens éducatifs :
  - utilisation de techniques de communication centrées sur le patient,
  - séances collectives ou individuelles, ou en alternance, fondées sur les principes de l'apprentissage chez l'adulte (ou l'enfant),
  - accessibilité à une variété de publics, en tenant compte de leur culture, origine, situation de handicap, éloignement géographique, ressources locales et du stade d'évolution de la maladie,
  - utilisation de techniques pédagogiques variées, qui engagent les patients dans un processus actif d'apprentissage et de mise en lien du contenu des programmes avec l'expérience personnelle de chaque patient,
- être multi-professionnelle, interdisciplinaire et intersectorielle, intégrer le travail en réseau ;
- inclure une évaluation individuelle de l'ETP et du déroulement du programme (HAS. *Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques*, 2007).

## **2.7 L'ETP DANS LA SEP**

### ***2.7.1 La SEP : une maladie chronique (Affection Longue Durée n°25 selon la HAS)***

La SEP est une pathologie chronique, elle apparaît d'ailleurs au titre d'ALD selon la définition de la HAS. C'est une pathologie potentiellement invalidante et dont la prise en charge doit être multidisciplinaire, associant traitements pharmacologiques et non pharmacologiques.

Selon le guide ALD de la HAS paru en 2006, l'ETP figure clairement parmi les objectifs de prise en charge thérapeutique de la SEP.

Sa description en est la suivante :

- Elle doit s'assurer de l'implication active du patient ayant une SEP : intelligibilité de sa maladie et adaptation du mode de vie.
- Elle commence dès l'annonce du diagnostic, qui s'assortit d'une information sur la maladie, ses conséquences et son retentissement sur la vie personnelle, familiale et socio-professionnelle.

- Elle se poursuit ensuite tout au long du parcours du patient vis-à-vis duquel accompagnement et soutien psychologique jouent un rôle essentiel dans la qualité de la prise en charge.
- L'information porte aussi sur les traitements disponibles, les effets indésirables possibles des traitements reçus par le patient, la planification des examens de routine ou de dépistage de complications éventuelles et leurs résultats.
- Elle s'accompagne d'un apprentissage de la gestion de la fatigue et de la vie au quotidien, de l'autorééducation et du renforcement musculaire ainsi que de conseils et d'une information sur les contre-indications.
- L'éducation thérapeutique comporte également un apprentissage des injections, des sondages et autres gestes techniques pour les patients qui en ont besoin et leurs aidants (HAS, 2006).

Les programmes d'ETP dans la SEP suivent les mêmes objectifs que pour les maladies chroniques en général, ils ont su démontrer leur efficacité, et doivent, à ce titre, faire partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de SEP (Plow *et al.*, 2011; Fraser *et al.*, 2013).

Suivant cette logique, on comprend pourquoi « *renforcer la prévention et le rôle du malade et de ses proches dans la gestion de la maladie au travers de l'éducation thérapeutique* » apparaît aujourd'hui comme un enjeu significatif au sein du Plan Maladies Neuro-dégénératives 2014-2019 du Ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche (disponible sur [www.social-sante.gouv.fr](http://www.social-sante.gouv.fr)). Un appel à projets a ainsi été lancé et des crédits supplémentaires ont été attribués dans le FIR en vue du développement et de la promotion de l'offre d'ETP pour les patients atteints de maladies neuro-dégénératives (SEP, Maladie d'Alzheimer et Maladie de Parkinson).

## **2.7.2 Les Réseaux de santé**

### *2.7.2.1 Définition*

La loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 (loi Kouchner) relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, crée au sein du code de santé publique l'article L6321-1 définissant les réseaux de santé comme suit : « *Les réseaux de santé ont pour objet de favoriser l'accès aux soins, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge sanitaires, notamment de celles qui sont spécifiques à certaines populations, pathologies ou activités sanitaires. Ils assurent une prise en charge adaptée aux besoins de la personne tant sur le plan de l'éducation à la santé, de la prévention, du diagnostic que des soins. Ils peuvent participer à des actions de santé publique. Ils procèdent à des actions d'évaluation afin de garantir la qualité de leurs services et prestations. Ils sont constitués entre les professionnels de santé libéraux, les médecins du travail, des établissements de santé, des centres de santé, des institutions sociales ou médico-sociales et des organisations à vocation sanitaire ou sociale, ainsi qu'avec des représentants des usagers* » ( disponible sur [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)).

### 2.7.2.2 Historique

L'histoire des réseaux de santé remonte probablement aux années 1910 avec l'apparition de la tuberculose, important enjeu de santé publique à l'époque, ayant conduit à la création de dispensaires pour en limiter la dissémination. En 1945 est créée la sécurité sociale mais les prestations remboursables concernent le domaine du soin essentiellement. Dans les années 50, apparaissent ainsi des réseaux institutionnels financés par l'état pour les fléaux sociaux (alcool, tabac, maladies vénériennes, cancer, toxicomanie...) allant de la prévention primaire à la réhabilitation, la réinsertion.

Les contraintes budgétaires de 1983 mènent à la création de réseaux de soins coordonnés s'inspirant de l'exemple des États-Unis qui dès 1973 développent l'organisation de soins en réseaux (managed care, health maintenance organization (HMO)). Les priorités de santé publique réinvestissent alors le champ de l'assurance maladie. D'autre part, au début des années 80, l'apparition du SIDA bouleverse le contexte sanitaire et social et met en évidence l'importance de réhabiliter la prévention. Le 4 juin 1991 paraît ainsi la circulaire DH/DGS n° 612 relative à la mise en place des réseaux ville-hôpital dans le cadre de la prévention et de la prise en charge sanitaire et sociale des personnes atteintes d'infection à VIH. Parallèlement commencent à se développer des réseaux sur d'autres thématiques : cancer, diabète, asthme, gérontologie, soins palliatifs. C'est à travers les ordonnances de 1996 que les réseaux sont officialisés et obtiennent une base légale avec la proposition d'un certain nombre d'outils indispensables à la gestion en réseau : dossier médical partagé, informatisation, système d'information... (Viñas, 1998).

### 2.7.2.3 Pathologies concernées

Les pathologies ou situations de santé concernées par les réseaux de santé sont larges, on peut notamment citer pour les principales : le diabète et maladies cardiovasculaires, l'obésité, les pathologies infectieuses telles que le VIH/les hépatites, le cancer, les soins palliatifs, les personnes âgées, la périnatalité, ....

### 2.7.2.4 Objectifs

L'ensemble des réseaux de santé, notamment dans la SEP ont ainsi pour objet d'organiser et de faciliter la complémentarité et la coordination des différents acteurs impliqués dans le soin des patients.

Pluridisciplinaires, ils sont fondés sur des missions communes :

- Permettre une prise en charge équitable et de qualité en tout point du territoire
- Informer et former les patients ainsi que l'entourage sur la pathologie
- Coordonner la prise en charge des patients au domicile avec l'ensemble des professionnels médicaux et sociaux de proximité
- Éditer et diffuser des recommandations de prise en charge

Ils peuvent également :

- Mettre en place des programmes d'ETP ou des activités éducatives
- Participer à des actions de santé publique

En revanche, les réseaux de santé ne doivent pas assurer de soins.

#### *2.7.2.5 Financements*

Ils sont financés par les ARS et sont parfois soutenus par des fonds privés.

#### *2.7.2.6 Composition*

L'équipe de coordination du réseau est pluridisciplinaire et peut comprendre des coordinateurs administratifs médicaux ou paramédicaux, des secrétaires, des infirmières, des psychologues, des neuropsychologues, des chargés d'études, des ergothérapeutes, des assistantes sociales, des attachés de recherche clinique. Cette équipe pluri disciplinaire ne se substitue pas aux professionnels de proximité, les réseaux de santé n'ayant pas vocation de soins.

#### *2.7.2.7 Réseaux de santé français pour la SEP*

La liste des réseaux actuellement existants sur le sol français, dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de SEP est la suivante :

- ADNA RAPIDFR-NAT
- Réseau ALSACEP
- Réseau AQUISEP
- Réseau SEP Auvergne
- Réseau Basse Normandie
- Réseau SEP Bourgogne
- Réseau Bretagne
- Réseau G-SEP
- Réseau RES-SEP (Haute Normandie)
- Réseau SEP Ile-de-France Ouest
- Réseau RESEP-LOIRE
- Réseau LORSEP
- Réseau MIPSEP
- Réseau Neuro Centre
- Réseau PACASEP
- Réseau Rhône Alpes SEP
- Réseau Sindefi (Ile de France) (voir annexe 21)

### **2.7.3 Associations de patients**

Tout patient chez qui une SEP a été diagnostiquée, peut et doit pouvoir être orienté vers une association de patients afin d'obtenir aide, écoute, accompagnement et informations.

Ces associations répondent à plusieurs objectifs, parmi lesquels, on peut citer :

- Écoute des patients via des services téléphoniques ou à travers l'organisation de rencontres et de groupes de parole (partage d'expériences avec d'autres malades).
- Aide apportée aux patients concernant les services médico-sociaux, les droits et les démarches administratives, ainsi que des conseils juridiques.
- Collecte de fonds pour la recherche.
- Diffusion d'une information pertinente sur les avancées médicales et thérapeutiques auprès du grand public, par le biais de sites internet, livres, forums...

Les principales associations de patients, dans le cadre de la SEP, sont les suivantes :

- La Fondation ARSEP : Fondation pour l'Aide à la Recherche sur la Sclérose En Plaques
- L'AFSEP : Association Française des Sclérosés En Plaques
- L'UNISEP : Union pour la lutte contre la Sclérose En Plaques, qui fédère les associations luttant contre la Sclérose en Plaques
- La LFSEP : Ligue Française contre la Sclérose en Plaques
- L'APF : Association des Paralysés de France, qui possède un site web dédié à la SEP

## **2.8 L'ETP EN RÉGION CENTRE**

Depuis la loi HPST du 21 juillet 2009 jusqu'à 2014, 3 950 programmes ont été autorisés au niveau national. La fin d'année 2014 avait été marquée par les premiers renouvellements d'autorisation des programmes d'ETP. Selon le bilan de la DGS, le nombre de programmes autorisés avait augmenté de 2 680 en avril 2012 à 3950 en 2014 ( Haut Conseil de la Santé Publique, 2014).

Concernant la région Centre, elle se compose de 6 départements (Cher, Eure-et-Loir, Indre, Indre et Loire, Loir-et-Cher, Loiret), elle s'étend sur une superficie de 39 151 km<sup>2</sup> comparable à celle de la Belgique. Peuplée de 2,5 millions d'habitants, elle représente 4 % de la population métropolitaine. Toutefois, compte tenu de son importante superficie, les densités de population y sont peu élevées.

A la date de septembre 2015, on notait autour de 120 programmes d'ETP autorisés en région Centre, dont certains correspondaient à des programmes nationaux et étaient donc proposés au sein de plusieurs centres de santé de la région. La très grande majorité de ces programmes concerne la prise en charge du diabète et les patients à risque élevé de pathologies cardiovasculaires suivis par l'insuffisance cardiaque,

les maladies respiratoires chroniques (asthme, bronchite chronique obstructive) et l'insuffisance rénale (patients dialysés). Dans une moindre mesure, on peut citer également l'éducation thérapeutique de patients stomisés, infectés par le VIH ou VHC, atteints de pathologies rhumatismales, hématologiques... Les populations cibles sont variées et concernent aussi bien l'adulte que l'enfant, mais également la femme enceinte (Liste des programmes d'ETP autorisés en région Centre à la date du 18.09.2015 disponible sur [www.ars.centre.sante.fr](http://www.ars.centre.sante.fr)).

Sur l'ensemble de la région, seulement trois programmes sont autorisés dans la prise en charge de maladies neurologiques et concernent : l'accident vasculaire cérébral (Centre de Rééducation fonctionnelle du Clos Saint Victor), l'épilepsie (CHRU Bretonneau de Tours), et enfin la SEP et la Sclérose Latérale Amyotrophique (Réseau Neuro Centre). Cela traduit une situation encore précaire, en matière d'ETP, dans la prise en charge des patients atteints de pathologies neurologiques. Cette donnée va dans le sens des attentes et des dispositions prises au sein du plan gouvernemental maladies neuro-dégénératives 2014-2019.

## **2.9 LE RÉSEAU NEURO CENTRE**

### ***2.9.1 Présentation***

Il s'agit d'un réseau fondé à l'initiative de neurologues hospitaliers et libéraux, avec la participation active des médecins de médecine physique et réadaptation, couvrant l'ensemble du territoire de la région Centre (6 départements). Il est financé depuis 2006. Il accompagne des patients atteints d'une pathologie du motoneurone (depuis 2007) ou d'une SEP et maladies apparentées, ainsi que leur entourage, quel que soit le stade de la maladie, en collaboration avec l'ensemble des intervenants médicaux, paramédicaux et du secteur social.

**L'équipe de coordination** est constituée : d'un neurologue coordinateur, d'un psychologue/neuropsychologue, d'un ergothérapeute, de trois infirmières, d'une secrétaire, d'une coordinatrice administrative ainsi que d'un professionnel en Activités Physiques Adaptées.

Si le Réseau Neuro Centre n'a pas vocation de soins, il répond néanmoins à différentes missions essentielles dans la prise en charge et l'accompagnement de ces patients :

- Evaluer les besoins des patients en termes de suivi clinique et d'aides humaines afin d'élaborer des propositions adaptées et de les orienter vers des professionnels de santé de proximité (médecins, infirmières, kinésithérapeutes, assistantes sociales, MDPH, ...).
- Evaluer l'aménagement du domicile, du lieu de travail, du véhicule, pour proposer des aides techniques nécessaires, et en suivre la validation.
- Accompagner les patients dans le cadre des démarches de financements et les guider

vers les structures correspondantes (MDPH, APA...).

- Evaluer l'impact psychologique de la maladie aussi bien chez le patient que dans l'entourage pour proposer et orienter vers une prise en charge psychologique ou psychiatrique, lorsqu'elle est indiquée.
- Eduquer les patients à la fois vis-à-vis de leur maladie, mais aussi, vis-à-vis des traitements.
- Informer et former les patients, comme les professionnels de santé de proximité, à ces deux pathologies neurologiques ; renseigner sur les démarches sociales nécessaires, les services existants en situation de handicap, les démarches en cas de voyage, ...
- Réaliser et éditer des recommandations pour la prise en charge des patients afin de l'optimiser et de l'harmoniser sur l'ensemble de la région.

Généralement, les différentes évaluations sont réalisées au domicile du patient, à la suite d'une demande émanant d'un neurologue, d'un médecin généraliste ou d'un médecin MPR.

### ***2.9.2 Réseau Neuro Centre : programme d'ETP***

Le programme d'ETP se décline selon les étapes suivantes :

#### ***2.9.2.1 Bilan éducatif partagé***

Les ETP sont proposées par les neurologues, les médecins généralistes, les médecins de médecine physique et de réadaptation et exceptionnellement par d'autres professionnels de santé intervenant auprès des patients. L'équipe rentre en contact avec les patients suite à une orientation médicale. Cette démarche s'inscrit dans le circuit de soins du patient.

Les diagnostics éducatifs peuvent se faire en individuel, en couple, en famille ou en présence de tiers avec l'accord du patient.

Les infirmières se déplacent une première fois au domicile du patient afin de réaliser le diagnostic éducatif. Rarement, par choix du patient, le rendez-vous peut avoir lieu sur un site d'hospitalisation ou de consultation. La vision du domicile et la rencontre avec l'entourage permet une évaluation globale du patient et de sa maladie en situation écologique et permet de mieux apprécier les difficultés et les ressources.

Les infirmières utilisent un même document pour réaliser le diagnostic éducatif afin d'avoir un travail harmonieux au sein de l'équipe et d'être exhaustif. Ce document reprend :

- ✓ des informations administratives, sociales, professionnelles sur le patient ;
- ✓ un historique de la maladie : diagnostic , étapes évolutives ;
- ✓ les notions physiopathologiques connues de la maladie par le patient ;
- ✓ les traitements, leur compréhension ;

- ✓ le vécu psychologique ;
- ✓ les conditions de vie à domicile sur le plan matériel et en terme d'aides humaines ;
- ✓ les professionnels de santé déjà présents au domicile : qui, pourquoi, comment cela se passe ;
- ✓ l'organisation de la vie au quotidien avec la maladie ;
- ✓ la gestion des évolutions rapides ou progressives de la maladie ;
- ✓ le projet de vie ;
- ✓ les attentes du patient et/ou son entourage vis-à-vis de cette visite ;
- ✓ un tableau d'acquisition des compétences d'auto-soin et d'adaptation.

Lors de ce diagnostic éducatif, l'infirmière fait signer au patient son accord pour participer à un programme d'ETP et afin qu'elle puisse échanger avec les professionnels de santé de proximité sur son dossier ce qui est parfois indispensable pour mettre en œuvre certaines propositions.

### 2.9.2.2 Programme personnalisé

L'infirmière identifie les difficultés et ressources propres à chaque patient. Elle les expose au patient et peut ainsi leur proposer différentes séances en lien avec ses constatations et leur projet de vie .

Un programme personnalisé est alors déterminé pour et avec chaque patient selon les compétences lui faisant défaut.

### 2.9.2.3 Ateliers d'ETP

#### - **ETP initiale**

##### ❖ *Séances IDE :*

Elles sont en rapport avec les compétences d'auto-soins, connaissances de la maladie, physiopathologie, gestion et surveillance des symptômes, prise du traitement, effets secondaires, gestion de la douleur, gestion de la fatigue, quand et comment se faire aider par des aides techniques ou humaines, vivre au quotidien avec sa maladie, voyager, avoir des enfants....

Les infirmières diplômées d'état (IDE) utilisent du matériel fictif, des documents papiers rédigés par le réseau ou édités par d'autres réseaux ou laboratoires pharmaceutiques.

Le nombre des séances IDE est déterminé en fonction des objectifs pédagogiques et varie entre 1 et 3.

La première séance est réalisée au domicile du patient, les suivantes par téléphone à 1 semaine et 1 mois.

L'évaluation du patient est réalisée lors de la dernière séance téléphonique.

##### ❖ *Séances ergothérapie :*

Elles abordent les difficultés les plus souvent rencontrées dans les pathologies concernées par le programme d'ETP et lors de l'évolution du handicap résultant de ces maladies: comment aménager le

domicile pour le rendre confortable, sûr et conserver le maximum d'autonomie, la conduite automobile: limites et aménagements, choisir l'aide technique adaptée ...

Le nombre de séances en ergothérapie varie entre 1 et 2. Elles s'effectuent au domicile du patient sur 1 à 2h. L'évaluation du patient est réalisée à la fin de la dernière séance.

❖ *Séances psychologie :*

*Séances à domicile 1 à 2 h*

Elles sont destinées au patient et/ou à son entourage selon leurs besoins. La psychologue approfondit le diagnostic éducatif initial, reprend l'historique de la maladie, le vécu de l'annonce du diagnostic et d'éventuels moments charnières, les difficultés psychologiques liées à la maladie et son retentissement sur le couple, la famille. Elle travaille en particulier sur les compétences d'adaptation, l'anxiété, les émotions (apprendre à les identifier, les gérer).

La première séance est réalisée au domicile du patient. Parfois ce travail nécessite plusieurs séances, la psychologue oriente alors les patients vers un(e) psychologue de proximité. Elle laisse le choix au patient du professionnel parmi ceux conventionnés avec le Réseau puis elle transmet à celui choisi une synthèse du premier atelier et des objectifs de séances de renforcement. Cette transmission est réalisée par écrit et/ou contact téléphonique. Une évaluation se fait par écrit et téléphone à la suite des ateliers prévus pour statuer si un approfondissement ou renforcement est nécessaire avec un maximum de 15 ateliers.

- **ETP de suivi régulier ou approfondie :**

Une ETP de suivi régulier ou approfondie est proposée aux patients suivant les résultats de l'évaluation des compétences de l'ETP initiale :

Des séances IDE téléphoniques sont prévues avec le patient à 3 mois et 6 mois le plus souvent, possibles au-delà selon l'évaluation à 6 mois.

Des séances d'ergothérapie sont programmées suivant les problématiques du patient. Le domicile reste le lieu de référence pour réaliser les séances car le travail se fait beaucoup sur l'environnement du quotidien. Pour la conduite automobile, les séances peuvent se faire avec une auto-école. Les séances en rapport avec les aides techniques peuvent avoir lieu sur un site de consultation ou d'hospitalisation. Des séances collectives sont également organisées sur le thème de la conduite automobile.

Les séances psychologie sont réalisées par des psychologues libéraux conventionnés avec le Réseau. Une évaluation du patient est réalisée à la suite de ces séances et peut conduire à réaliser de nouvelles séances selon les résultats. Le plus souvent 5 à 10 séances sont réalisées avec un maximum de 15.

Des séances collectives de remédiation cognitive peuvent être proposées après compléments d'exploration de la plainte cognitive par un bilan neuropsychologique. Le travail peut être axé selon

les groupes sur la mémoire, le langage ou les fonctions exécutives et se fera sur 4 à 6 séances espacées de 15 jours et d'une durée de 2H.

#### *2.9.2.4 Évaluation des compétences acquises*

L'évaluation du patient est réalisée à la fin de chaque séance que ce soit du programme initial ou du programme de suivi par chaque professionnel concerné par le programme personnalisé, soit à domicile ou par téléphone suivant le lieu de la séance.

### **3- OBJECTIF DE L'ÉTUDE**

Il apparaît donc aujourd'hui nécessaire de développer la dynamique de l'ETP dans le cadre des maladies chroniques, et en particulier, des pathologies neurodégénératives dont la SEP. Cette ETP doit être régulièrement évaluée afin d'en améliorer l'efficacité et l'expertise.

S'inscrivant dans cette démarche, l'objectif de notre étude a ainsi été d'évaluer l'efficacité du programme d'ETP proposé par le Réseau Neuro Centre aux patients atteints de SEP au cours des 6 premiers mois post introduction ou modification de traitement de fond de 1<sup>ère</sup> ligne.

## II-MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 1- DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

Nous avons réalisé une étude :

- prospective,
- en ouvert,
- multicentrique, impliquant les centres hospitaliers de Tours, Orléans, Blois et Chinon,
- du 1<sup>er</sup> juin 2015 au 31 mai 2016,
- incluant des patients atteints de SEP, selon les critères diagnostiques modifiés de Mc Donald 2010 et chez qui était introduit ou modifié un traitement de fond de première ligne, s'administrant par voie orale ou injectable,
- répartissant les patients inclus en deux bras, selon un rapport 1:1, en prenant en compte leur sexe et la voie d'administration du traitement de fond de 1<sup>ère</sup> ligne (orale/injectable) :
  - le bras « ETP » dans lequel les patients bénéficiaient du programme d'ETP proposé par le Réseau Neuro Centre ,
  - versus le bras « sans ETP », au sein duquel les patients n'étaient pas orientés vers le Réseau Neuro Centre.

Cette répartition standardisée n'était pas centralisée, mais était réalisée de manière indépendante au sein des différents centres hospitaliers participant à l'étude (voir annexe 22).

Les critères de jugement principaux étaient : la qualité de vie, le retentissement sur l'humeur, le niveau de connaissance de la maladie et l'observance médicamenteuse. L'évaluation était réalisée au moyen d'échelles et de questionnaires soumis aux patients à l'inclusion puis à 6 mois de suivi. Les critères de jugement secondaires concernaient la consommation de soins (hospitalisations, recours au généraliste, au neurologue et autres professionnels médicaux ou paramédicaux, réalisation d'imageries et d'exams biologiques), le retentissement professionnel (arrêt de travail, jours arrêtés), la clinique (poussées), le traitement (arrêt ou changement de traitement de fond, effets secondaires sous traitement) et enfin, une enquête de satisfaction.

Dans un souci d'éthique, les patients inclus dans le bras « sans ETP », et en particulier ceux chez qui était introduit un traitement de fond par voie injectable, pouvaient bénéficier de la prescription d'un passage d'IDE à domicile pour l'administration du traitement et la formation aux auto-injections.

## 2- POPULATION ÉTUDIÉE : CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Les critères d'inclusion de l'étude étaient les suivants :

- Âge  $\geq$  18 ans ;
- Consentement oral ou écrit en vue de l'inclusion dans l'étude, après information loyale, claire et appropriée ;
- Diagnostic de SEP selon les critères Mc Donald 2010, quelle que soit la forme clinique présentée (forme RR ou PP) ;
- Décision d'une introduction ou modification d'un traitement de fond de 1<sup>ère</sup> ligne, par voie orale ou injectable.

Étaient exclus :

- Les patients dont la maladie était diagnostiquée depuis plus de 5 ans ;
- Ceux ayant bénéficié d'une ETP dans le cadre de leur pathologie neurologique au cours des deux dernières années précédant l'étude ;
- Ceux ayant déjà bénéficié d'un traitement de fond de seconde ligne (Natalizumab, Fingolimod, Alemtuzumab).

## 3- EFFICACITÉ DU PROGRAMME D'ETP DU RÉSEAU NEURO CENTRE : DOMAINES ÉVALUÉS ET MODALITÉS D'ÉVALUATION

L'efficacité du programme d'ETP était évaluée à plusieurs niveaux :

- **Qualité de vie** via l'échelle globale de la **SF-36 ou MOS SF-36** : développée par Ware et Sherbourne en 1992 (Ware and Sherbourne, 1992), c'est une échelle multidimensionnelle, générique, évaluant l'état de santé indépendamment de la pathologie causale, du sexe, de l'âge et du traitement. Elle peut être administrée en auto- ou hétéro-questionnaire et ne requiert que 5 à 10 minutes. Ses 36 items évaluent 8 dimensions : activité physique (physical function: PF); limitations dues à l'état physique (role physical: RP); douleurs physiques (bodily pain: BP); santé perçue (general health: GH); vitalité (vitality: VT); vie et relation avec les autres (social function: SF); limitations dues à l'état physique (role emotional: RE); et santé psychique (mental health: MH) ; enfin l'évaluation de la santé perçue comparée à un an auparavant (health thinking: HT). Un score moyen physique (PCS = Physical Composite Score) appelé ici Physical Health Score (PHS) et un score moyen mental (MCS = Mental Composite Score) appelé ici Mental Health Score (MHS) peuvent être calculés selon un algorithme établi. Le questionnaire d'état de santé SF-36 est validé dans plusieurs langues, dont le français. C'est une échelle robuste avec une bonne validité externe (Ware *et al.*, 1998) (voir annexe 23).

- **Statut psychologique** via l'échelle validée **HAD** (Hospital Anxiety and Depression scale) :  
échelle utilisée pour dépister les troubles anxieux ou dépressifs, elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21) (Zigmond and Snaith, 1983). Cette échelle a été validée dans la SEP (Honarmand and Feinstein, 2009) (voir annexe 24).
  
- **État des connaissances** de la maladie au moyen d'un auto-questionnaire non validé de 15 items établi par le service de neurologie du CHRU de Tours (voir annexe 25) et inspiré du travail de Giordano et collaborateurs dans lequel était validé un questionnaire de 25 items relatifs à des données générales sur la SEP (Giordano *et al.*, 2010).
  
- **Observance médicamenteuse** au moyen d'un questionnaire de 12 items, (voir annexe 26). Il s'agit d'un questionnaire américain, traduit en français, déjà utilisé chez les patients atteints du VIH, sous traitement antirétroviral. Chaque item, rédigé à la 1<sup>ère</sup> personne (ex : Je me suis endormi), décrit une situation que la personne a pu elle-même vivre. Elle est invitée à préciser si l'une ou plusieurs des situations listées lui sont déjà arrivées ou non et à quelle fréquence. Ce questionnaire est adapté à des traitements de voies d'administration différentes.

Les modalités d'évaluation des patients étaient standardisées au sein de chaque centre hospitalier participant à l'étude et comprenaient une première évaluation au moment de l'inclusion du patient au sein de l'étude (M0) et une nouvelle évaluation à 6 mois de suivi (M6). Ces évaluations étaient réalisées au moyen d'auto-questionnaires remplis par le patient à l'occasion de sa consultation, ou bien, sur son lieu de domicile, à l'issue de la consultation de neurologie. Dans cette dernière situation, les patients étaient relancés par contact téléphonique, dans un délai maximal d'un mois, pour s'assurer que les questionnaires aient été dûment complétés et relever d'éventuelles difficultés rapportées par les patients. Les questionnaires remplis étaient retournés par les patients, par voie postale, au moyen d'enveloppes pré-timbrées et pré-remplies.

L'évaluation initiale à M0 comprenait les questionnaires suivants :

- **Fiche patient**, remplie par le neurologue référent et comprenant les informations suivantes :  
sexe, âge du patient, date d'inclusion dans l'étude, traitement de fond de 1<sup>ère</sup> ligne prescrit, groupe attribué (« ETP » ou « sans ETP »), date du diagnostic de la SEP, nombre de poussées depuis le diagnostic, score EDSS à l'inclusion, prise antérieure d'un éventuel traitement de fond pour la SEP, ou prise d'autres traitements, l'existence d'antécédents médicaux et/ ou de comorbidités psychiatriques.

- **Données du patient à l'inclusion dans l'étude**, fiche complétée par le patient et comprenant les informations relatives à : son niveau d'études, son statut professionnel, son mode de vie (célibataire ou en couple), l'existence d'éventuels antécédents médicaux somatiques ou psychiatriques, la prise de traitements médicamenteux.

- **Echelle de qualité de vie SF-36**
- **Echelle d'anxiété / dépression HAD**
- **Auto-questionnaire sur les connaissances de la maladie (AQCM)**

L'évaluation à M6 comprenait les questionnaires suivants :

- **Questionnaire à 6 mois de suivi de la maladie**, fiche complétée par le patient colligeant les informations relatives à : la consommation de soins en termes d'hospitalisations, de recours à des professionnels de la santé, à des examens complémentaires ; le nombre de poussées inflammatoires ; le potentiel retentissement sur l'activité professionnelle ; l'existence d'éventuels effets indésirables sous traitement et leurs conséquences, l'évaluation de la qualité de la prise en charge.
- **Échelle de qualité de vie SF-36**
- **Échelle d'anxiété /dépression HAD**
- **Auto-questionnaire sur les connaissances de la maladie (AQCM)**
- **Auto-questionnaire d'observance médicamenteuse**

#### **4- ANALYSES STATISTIQUES**

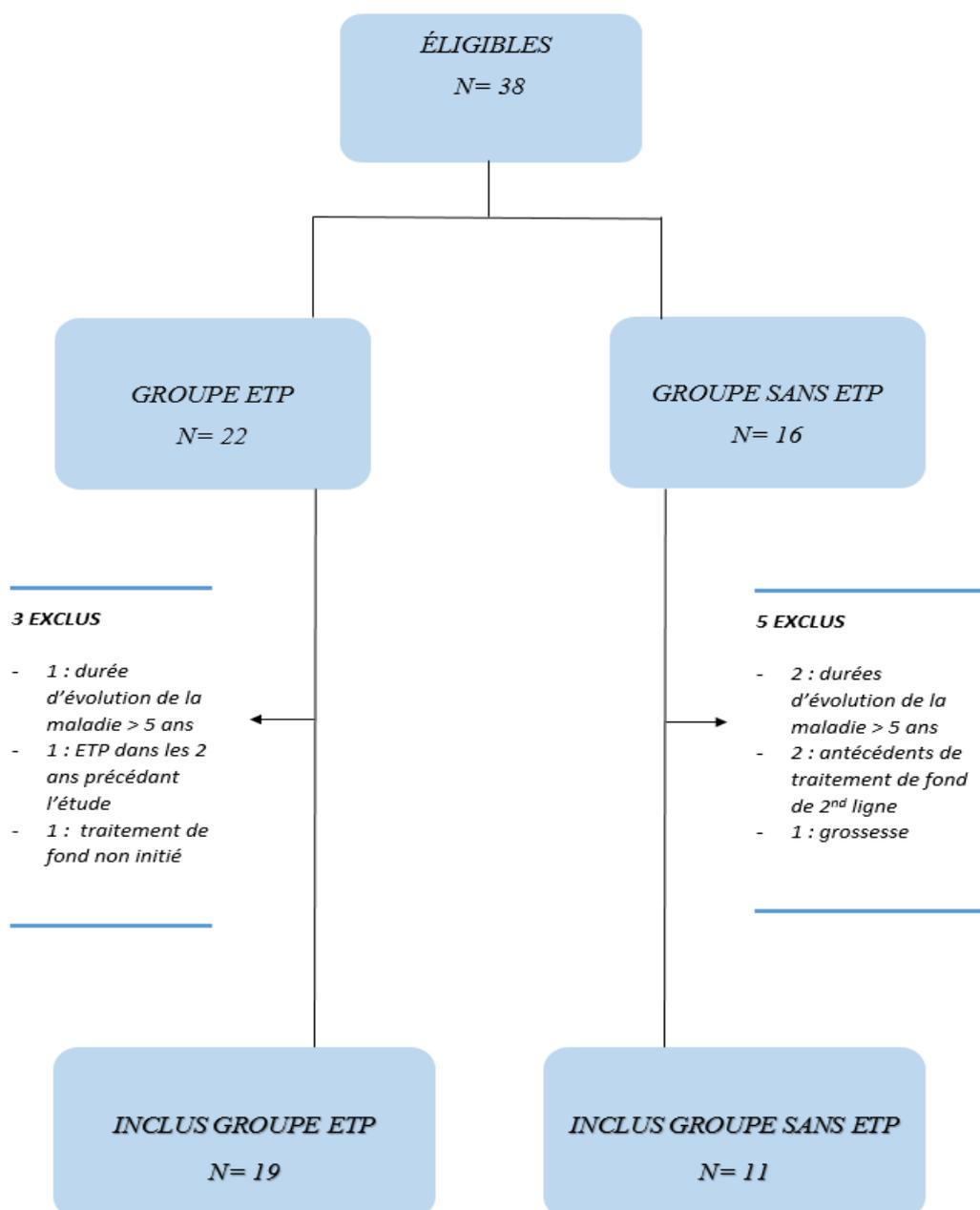
Nous avons décrit les variables qualitatives au moyen d'effectifs et de pourcentages, et les variables quantitatives au moyen de médianes et d'interquartile range. Pour les variables qualitatives, nous avons utilisé les tests du Chi-2 ou de Fisher selon la taille des effectifs attendus (supérieure ou inférieure à 5). Pour les variables quantitatives, nous avons utilisé un test non paramétrique de Mann-Whitney (effectifs  $\leq 30$ ). Les analyses statistiques ont été effectuées à partir du site BIOSTATGV. Une valeur de p inférieure ou égale à 0,05 était considérée comme significative.

### III-RÉSULTATS

#### 1- DIAGRAMME DE FLUX

Au total, entre le 1<sup>er</sup> juin 2015 et le 31 mai 2016, 38 patients provenant des centres hospitaliers de Tours/Chinon (N=23), Orléans (N=9) et Blois (N=6) étaient éligibles à l'étude. Vingt-deux patients ont été attribués au groupe « ETP » contre 16 patients dans le groupe « sans ETP ». Huit patients ont par la suite été exclus : 3 du groupe « ETP » (ayant reçu un traitement par voie orale) et 5 du groupe « sans ETP » (dont 2 ayant reçu un traitement par voie orale). Les groupes analysés comprenaient finalement 19 patients dans le bras « ETP » et 11 patients « sans ETP », soit 30 patients au total (Figure I).

**Figure I : Diagramme de Flux**



## 2- CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS À L'INCLUSION DANS L'ÉTUDE

Les 30 patients inclus présentaient les caractéristiques suivantes : âge médian de 36 ans, sex ratio F/H de 4 et 100% de SEP de forme RR. Vingt-cinq patients (83 %) rapportaient un niveau scolaire équivalent au 1<sup>er</sup> cycle du secondaire (47 %) ou à un enseignement supérieur de cycle court type DUT ou BTS (36 %). La plupart des patients avaient une activité professionnelle (90 %), à temps plein dans 85 % des cas. Quarante-sept pourcents des patients présentaient des comorbidités médicales nécessitant un suivi régulier parmi lesquelles nous citerons : les facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, diabète, dyslipidémie, ...), différentes néoplasies, des pathologies dysimmunitaires (dysthyroïdies), une maladie de Rendu-Osler. Les comorbidités psychiatriques dépressives concernaient 17 % des patients inclus. Pour la très grande majorité, il s'agissait de patients sans handicap fonctionnel, nouvellement diagnostiqués, avec un temps médian d'évolution de la maladie de 2 mois depuis son diagnostic. Quatre patients avaient présenté une à deux poussées entre le diagnostic de SEP et l'inclusion dans l'étude. Quatre patients avaient déjà bénéficié d'une prescription de traitement de fond de première ligne pour la SEP. Le motif d'arrêt du traitement était en rapport avec les effets indésirables de ce dernier plutôt que du fait d'un défaut d'efficacité. Les traitements de fond oraux concernaient 40 % des patients inclus, contre 60 % pour les traitements injectables.

Lorsqu'on s'intéresse aux patients des groupes « ETP » versus « sans ETP », ces derniers étaient comparables pour toutes les variables étudiées en dehors de l'activité professionnelle qui était plus fréquente au sein du groupe « ETP » (Tableau I).

**Tableau I : Caractéristiques des patients admis dans les groupes « ETP » et « sans ETP »**

| GROUPE   | TOTAL<br>N (%) | ETP<br>N (%) | SANS ETP<br>N (%) | P    |
|--|----------------|--------------|-------------------|------|
| Nombre de patients   | 30 (100)       | 19 (63)      | 11 (37)           | —    |
| Age médian (ans) [IQR]   | 36 [30 ; 45]   | 33 [28 ; 44] | 39 [32 ; 46]      | 0,39 |
| Sexe ratio F/H   | 4              | 3,8          | 4,5               | 1    |
| Niveau d'étude   |                |              |                   | 1    |
| - 1 <sup>er</sup> cycle du secondaire (lycée)                              | 14 (47)        | 9 (47)       | 5 (46)            |      |
| - Enseignement supérieur de cycle court (DUT, BTS) / Licence               | 11 (36)        | 7 (37)       | 4 (36)            |      |
| - Master/ Doctorat   | 2 (7)          | 1 (5)        | 1 (9)             |      |
| - Non classé   | 3 (10)         | 2 (11)       | 1 (9)             |      |
| En activité professionnelle  | 27 (90)        | 19 (100)     | 8 (73)            | 0,04 |
| Comorbidités médicales et dépressive                                       | 14 (47)        | 7 (37)       | 7 (64)            | 0,26 |
| - Comorbidités médicales seules  | 9              | 6            | 3                 |      |
| - Comorbidité dépressive seule   | 3              | 1            | 2                 |      |
| - Comorbidités médicales et dépressive                                     | 2              | 0            | 2                 |      |
| Durée médiane d'évolution de la maladie depuis son diagnostic (mois) [IQR] | 2 [0 ; 4]      | 2 [0 ; 4]    | 2 [1 ; 5]         | 0,54 |
| EDSS médian [IQR]  | 0 [0 ; 1]      | 0 [0 ; 1]    | 0 [0 ; 1]         | 0,89 |
| Absence de poussée depuis le diagnostic                                    | 26 (87)        | 17 (89)      | 9 (82)            | 0,61 |
| Antécédent de traitement de fond de 1 <sup>ère</sup> ligne                 | 4 (13)         | 1 (5)        | 3 (27)            | 0,13 |
| Traitement de fond oral  | 12 (40)        | 7 (37)       | 5 (46)            | 0,71 |
| Traitement de fond injectable  | 18 (60)        | 12 (63)      | 6 (54)            |      |

### 3- RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION À L'INCLUSION DANS L'ÉTUDE

Cette première évaluation de référence a été réalisée avant que les patients ne bénéficient de l'un ou l'autre des deux types de prise en charge : « ETP » versus « sans ETP ».

#### 3.1 GROUPE « ETP » VERSUS « SANS ETP »

Les résultats des questionnaires d'évaluation à l'inclusion, concernant la qualité de vie (SF-36), le niveau de connaissance de la maladie (AQCM) et le niveau d'anxiété / dépression (échelle HAD) sont reportés Tableau II.

**Tableau II : Résultats principaux des groupes « ETP » et « sans ETP »**

| GROUPE                           | ETP<br>N= 19<br>N (%) | SANS ETP<br>N= 11<br>N (%) | P    |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------------|------|
| SF-36 PHS médian [IQR]           | 74 [70 ; 78] *        | 70 [51 ; 84]               | 0,82 |
| SF-36 MHS médian [IQR]           | 69 [55 ; 76] *        | 77 [48 ; 83]               | 0,82 |
| AQCM SCORE médian (sur 15) [IQR] | 11 [10 ; 13]          | 11 [10 ; 14]               | 0,23 |
| ECHELLE HAD ANXIETE              |                       |                            |      |
| - Normal                         | 13 (68)               | 6 (55)                     | 0,40 |
| - Modéré                         | 6 (32)                | 4 (36)                     |      |
| - Moyen                          | 0 (0)                 | 1 (9)                      |      |
| - Sévère                         | 0 (0)                 | 0 (0)                      |      |
| ECHELLE HAD DEPRESSION           |                       |                            |      |
| - Normal                         | 19 (100)              | 8 (73)                     | 0,04 |
| - Modéré                         | 0 (0)                 | 2 (18)                     |      |
| - Moyen                          | 0 (0)                 | 1 (9)                      |      |
| - Sévère                         | 0 (0)                 | 0 (0)                      |      |

\*1 valeur manquante

Légende : PHS Physical Health Score, MHS Mental Health Score, AQCM Auto-questionnaire des connaissances de la maladie

Les deux groupes « ETP » et « sans ETP » ne présentaient pas de différences statistiquement significatives en termes de qualité de vie, de niveau de connaissances de la maladie, de niveau d'anxiété. En revanche, les patients « sans ETP » présentaient plus fréquemment une symptomatologie dépressive à l'inclusion (p=0,04).

Concernant l'AQCM, au total 112 erreurs ont été relevées. Par ordre décroissant, les réponses les plus fréquemment erronées correspondaient aux questions :

Numéro 8, symptômes évocateurs de SEP à choisir au sein d'une liste préétablie, dans 15 % des cas ;

Numéro 5, la grossesse aggrave-t-elle la SEP ? dans 12 % des cas ;

Numéros 3 et 4, existe-t-il un test unique pour le diagnostic de SEP ? la SEP est-elle une maladie génétique ? dans 11 % des cas pour chacune des questions ;

Numéro 2, pour quel sexe la SEP est-elle la plus fréquente ? dans 10 % des cas ;

Numéros 14 et 15, connaissances sur l'IRM, conduite à tenir en cas de nouvelle symptomatologie évocatrice de SEP, dans 9 % des cas pour chacune des questions.

### 3.2 GROUPES TRAITEMENT DE FOND ORAL « ETP » ET « SANS ETP »

Parmi les 12 patients sous traitement oral, 7 bénéficiaient d'une prise en charge avec ETP. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les groupes ORAL « ETP » et « sans ETP » aux différents questionnaires et échelles d'intérêt. Toutefois, l'interprétation est limitée par la faiblesse des effectifs. Les résultats principaux à l'inclusion sont reportés Tableau III.

**Tableau III : Résultats principaux des groupes traitement ORAL « ETP » et « sans ETP »**

| GROUPE ORAL                      | ETP<br>N= 7<br>N (%) | Sans ETP<br>N=5<br>N (%) | P    |
|----------------------------------|----------------------|--------------------------|------|
| SF-36 PHS médian [IQR]           | 73 [63 ; 78]         | 81 [70 ; 85]             | 0,42 |
| SF-36 MHS médian [IQR]           | 68 [60 ; 73]         | 77 [47 ; 78]             | 0,88 |
| AQCM SCORE médian (sur 15) [IQR] | 12 [12 ; 13]         | 11 [10 ; 14]             | 0,87 |
| ECHELLE HAD ANXIETE              |                      |                          | 0,38 |
| - Normal                         | 5 (71)               | 2 (40)                   |      |
| - Modéré                         | 2 (29)               | 2 (40)                   |      |
| - Moyen                          | 0 (0)                | 1 (20)                   |      |
| - Sévère                         | 0 (0)                | 0 (0)                    |      |
| ECHELLE HAD DEPRESSION           |                      |                          | 0,15 |
| - Normal                         | 7 (100)              | 3 (60)                   |      |
| - Modéré                         | 0 (0)                | 1 (20)                   |      |
| - Moyen                          | 0 (0)                | 1 (20)                   |      |
| - Sévère                         | 0 (0)                | 0 (0)                    |      |

Légende : PHS Physical Health Score, MHS Mental Health Score, AQCM Auto-questionnaire des connaissances de la maladie

### 3.3 GROUPES TRAITEMENT DE FOND INJECTABLE « ETP » ET « SANS ETP »

Parmi les 18 patients sous traitement injectable, 12 bénéficiaient d'une prise en charge avec ETP. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les groupes INJECTABLE « ETP » et « sans ETP » aux différents questionnaires et échelles d'intérêt. Toutefois, l'interprétation est limitée par la faiblesse des effectifs. Les résultats principaux à l'inclusion sont rapportés dans le Tableau IV.

**Tableau IV : Résultats principaux des groupes traitement INJECTABLE « ETP » et « sans ETP »**

| GRUPE INJECTABLE                 | ETP<br>N=12<br>N (%) | Sans ETP<br>N=6<br>N (%) | P    |
|----------------------------------|----------------------|--------------------------|------|
| SF-36 PHS médian [IQR]           | 75 [70 ; 77] *       | 56 [49 ; 76]             | 0,25 |
| SF-36 MHS médian [IQR]           | 70 [56 ; 78] *       | 66 [49 ; 83]             | 0,84 |
| AQCM SCORE médian (sur 15) [IQR] | 10 [9 ; 12]          | 13 [10 ; 14]             | 0,09 |
| ECHELLE HAD ANXIETE              |                      |                          | 1    |
| - Normal                         | 8 (67)               | 4 (67)                   |      |
| - Modéré                         | 4 (33)               | 2 (33)                   |      |
| - Moyen                          | 0 (0)                | 0 (0)                    |      |
| - Sévère                         | 0 (0)                | 0 (0)                    |      |
| ECHELLE HAD DEPRESSION (%)       |                      |                          | 0,33 |
| - Normal                         | 12 (100)             | 5 (83)                   |      |
| - Modéré                         | 0 (0)                | 1 (17)                   |      |
| - Moyen                          | 0 (0)                | 0 (0)                    |      |
| - Sévère                         | 0 (0)                | 0 (0)                    |      |

\*1 valeur manquante

Légende : PHS Physical Health Score, MHS Mental Health Score, AQCM Auto-questionnaire des connaissances de la maladie

## 4- RÉSULTATS PRINCIPAUX DE L'ÉVALUATION À SIX MOIS DANS L'ÉTUDE

### 4.1 RÉSULTATS PRINCIPAUX DE L'ÉVALUATION À SIX MOIS DES GROUPES « ETP » ET « SANS ETP »

Cette évaluation à 6 mois a pu être réalisée sur l'ensemble des 30 patients analysés, sans perdu de vue. En ce qui concerne l'évaluation de la qualité de vie à M6, qu'il s'agisse de santé physique ou mentale, aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux bras de prise en charge. D'autre part, concernant le niveau de connaissances de la maladie et le niveau d'anxiété/dépression, il n'était pas noté non plus de différence significative entre les deux groupes à M6 (Tableau V).

**Tableau V : Résultats principaux des groupes « ETP » versus « sans ETP » à l'évaluation de 6 mois post introduction du traitement de fond de la SEP**

| GROUPE                           | ETP<br>N=19  | NON ETP<br>N=11 | P    |
|----------------------------------|--------------|-----------------|------|
| SF-36 PHS médian [IQR]           | 69 [55 ; 80] | 75 [60 ; 84]    | 0,76 |
| SF-36 MHS médian [IQR]           | 65 [56 ; 79] | 73 [40 ; 81]    | 0,97 |
| AQCM SCORE médian (sur 15) [IQR] | 13 [12 ; 13] | 11 [10 ; 13]    | 0,17 |
| ECHELLE HAD ANXIETE              |              |                 |      |
| - Normal                         | 11 (58)      | 6 (55)          | 0,37 |
| - Modéré                         | 4 (21)       | 2 (18)          |      |
| - Moyen                          | 4 (21)       | 1 (9)           |      |
| - Sévère                         | 0 (0)        | 2 (18)          |      |
| ECHELLE HAD DEPRESSION           |              |                 |      |
| - Normal                         | 18 (95)      | 9 (82)          | 0,30 |
| - Modéré                         | 1 (5)        | 0 (0)           |      |
| - Moyen                          | 0 (0)        | 1 (9)           |      |
| - Sévère                         | 0 (0)        | 1 (9)           |      |

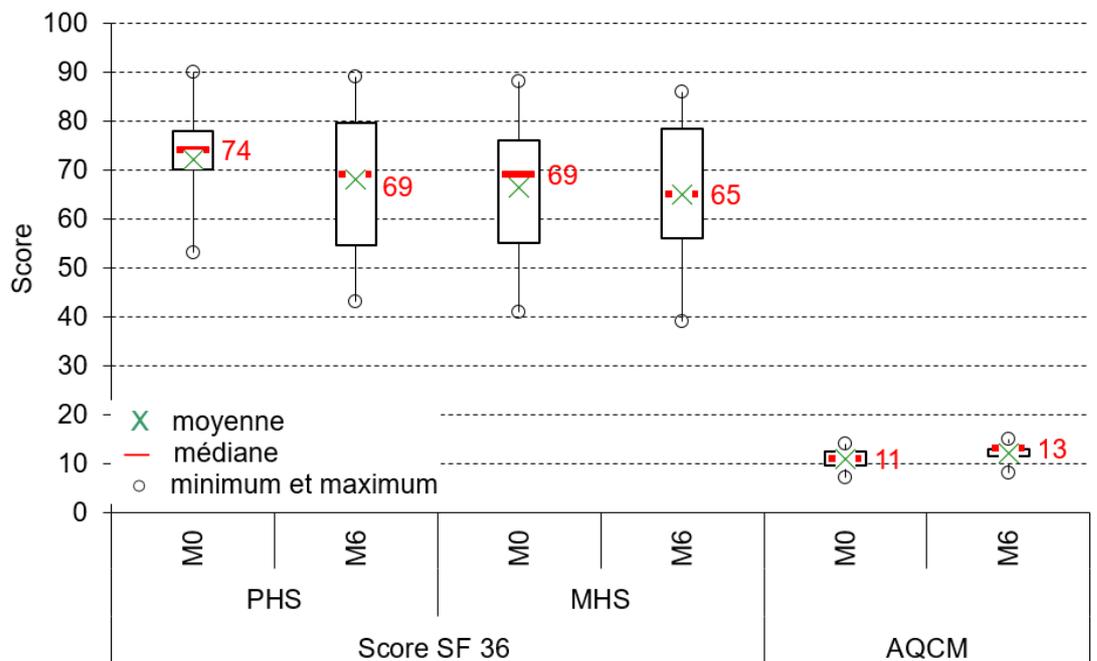
Légende : PHS Physical Health Score, MHS Mental Health Score, AQCM Auto-questionnaire des connaissances de la maladie

Lorsqu'on compare cette fois les deux groupes en termes d'évolution des scores de santé physique et mentale entre M0-M6 (différence entre le score obtenu à M6 avec celui obtenu à M0), il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les patients « ETP » et « sans ETP » (p=0,21 pour le PHS et p=0,42 pour le MHS). Pour les deux bras de prise en charge, on constate que l'évolution M0-M6 montre une tendance à une dégradation des scores de santé mentale, qui restent systématiquement plus bas que les scores de santé physique. La comparaison des deux groupes a également été réalisée pour les huit dimensions de qualité de vie de l'échelle SF-36 (activité physique ; limitations dues à l'état

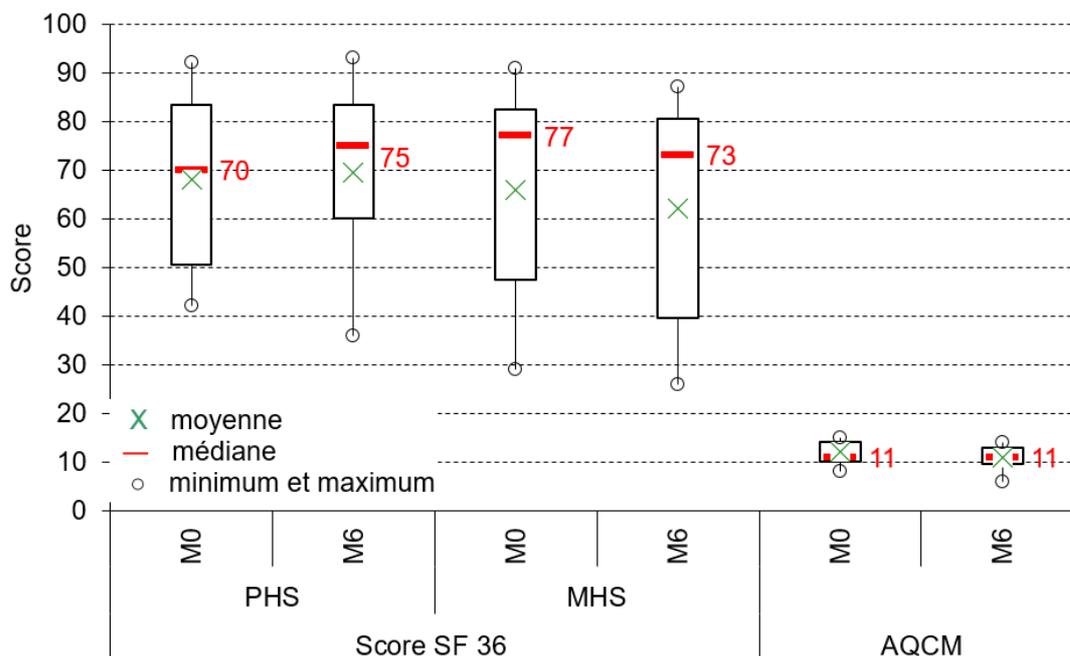
physique ; douleurs physiques ; santé perçue ; vitalité ; vie et relation avec les autres ; limitations dues à l'état physique et santé psychique) mais les résultats ne retrouvaient pas de différence significative quelle que soit la dimension évaluée (résultats non présentés).

En revanche, la comparaison de la différence M0-M6 au score de l'AQCM était significative entre les deux groupes  $p= 0,002$ , à la faveur du groupe « ETP ». La médiane du score de l'AQCM entre M0 et M6 progressait de 2 points (sur 15) pour le groupe « ETP » alors qu'elle restait stable pour le groupe « sans ETP » (Figures II et III).

**Figure II : Évolution M0-M6 du groupe « ETP » pour les scores de qualité de vie et de connaissances de la maladie**

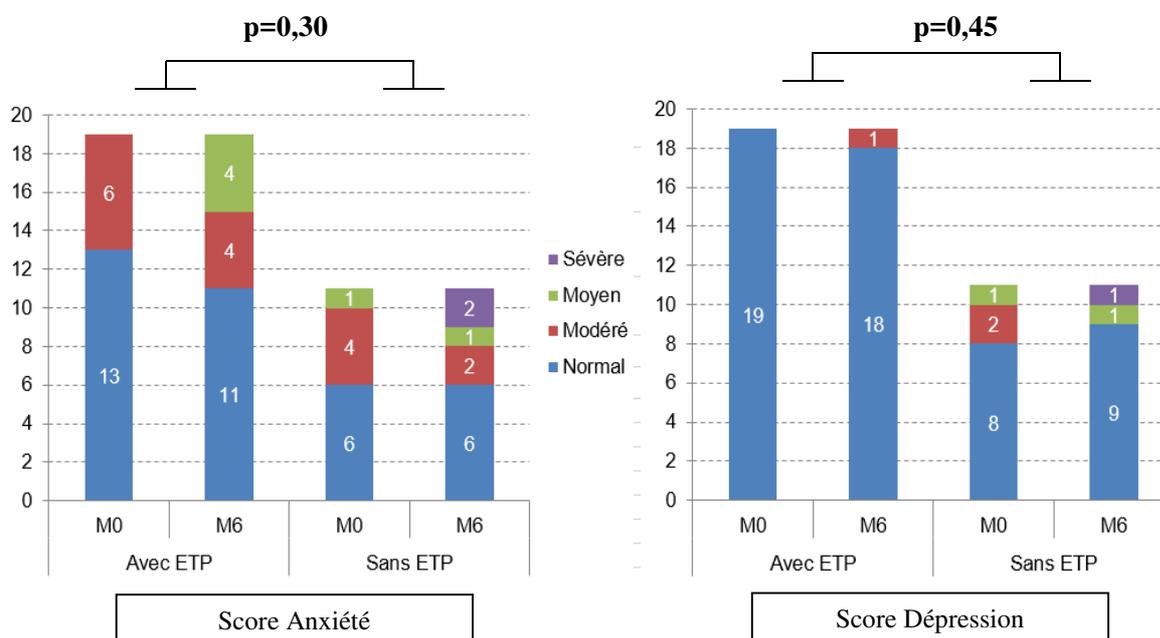


**Figure III : Évolution M0-M6 du groupe « sans ETP » pour les scores de qualité de vie et de connaissances de la maladie**



En termes d'anxiété, l'évolution M0-M6 ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes : respectivement 37 % et 27 % des patients « ETP » et « sans ETP » s'aggravaient à M6, 16 % du groupe « ETP » s'amélioraient contre aucun dans le groupe « sans ETP » ( $p=0,30$ ). Parmi ceux qui s'aggravaient, deux patients ont atteint le niveau le plus sévère d'anxiété et appartenaient au groupe « sans ETP ». Concernant la dépression, 1 patient s'aggravait au sein de chaque groupe à M6 et 1 patient du groupe « sans ETP » s'améliorait ( $p=0,45$ ). Le patient du groupe « sans ETP » qui s'aggravait sur le plan de la dépression à M6, atteignait le niveau « sévère » (Figure IV).

**Figure IV : Évolution M0-M6 du score d'anxiété et de dépression HAD des groupes « ETP » et « sans ETP »**

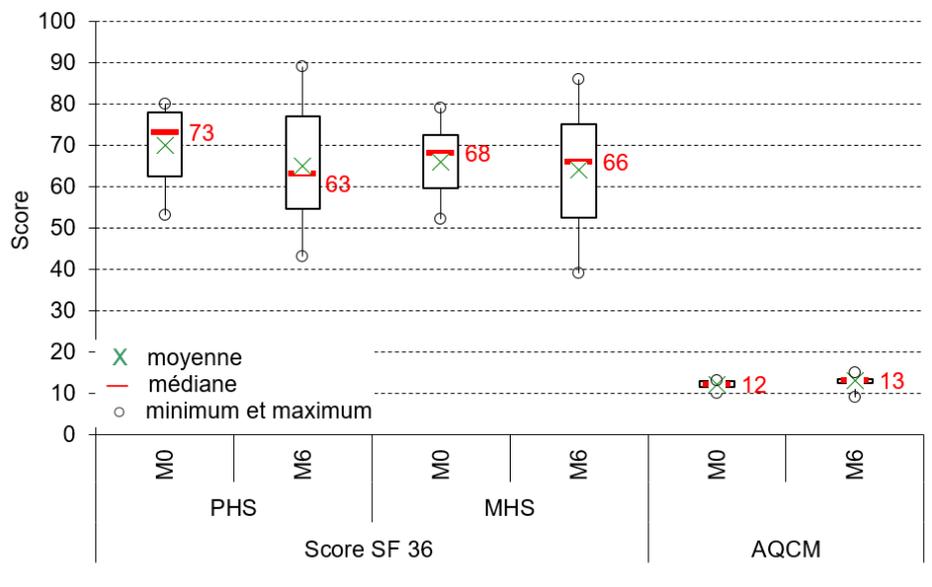


En termes d'observance médicamenteuse, seule une patiente appartenant au groupe « sans ETP » a arrêté son traitement au cours de l'étude du fait d'effets indésirables jugés trop importants. Etait considéré comme inobservant tout patient répondant positivement à l'une des 12 situations d'oubli médicamenteux proposées par le questionnaire au cours des 6 mois de suivi, quel que soit le degré d'intensité. Au total, on notait 16 (53 %) patients inobservants dont 8 dans chaque groupe soit respectivement 42 % et 73 % des patients des groupes « ETP » et « sans ETP » ( $p=0,14$ ). Parmi ces 16 patients, 8 bénéficiaient d'un traitement oral et 8 bénéficiaient d'un traitement injectable, soit respectivement 67 % des patients sous traitement oral et 44 % des patients sous traitement injectable ( $p =0,28$ ). Au total, 31 situations de mauvaise observance ont été rapportées par les patients dont 65 % correspondaient à des patients du groupe « sans ETP ». La totalité des situations était pondérée par un degré de fréquence correspondant à « rarement » ou « quelquefois ». Les situations d'inobservance les plus fréquemment rapportées par ordre décroissant étaient : « j'ai tout simplement oublié » (35 %), « je n'étais pas chez moi » (16 %), « il y a eu un changement dans mes routines quotidiennes » (11%) ou « je voulais éviter les effets secondaires » (11%).

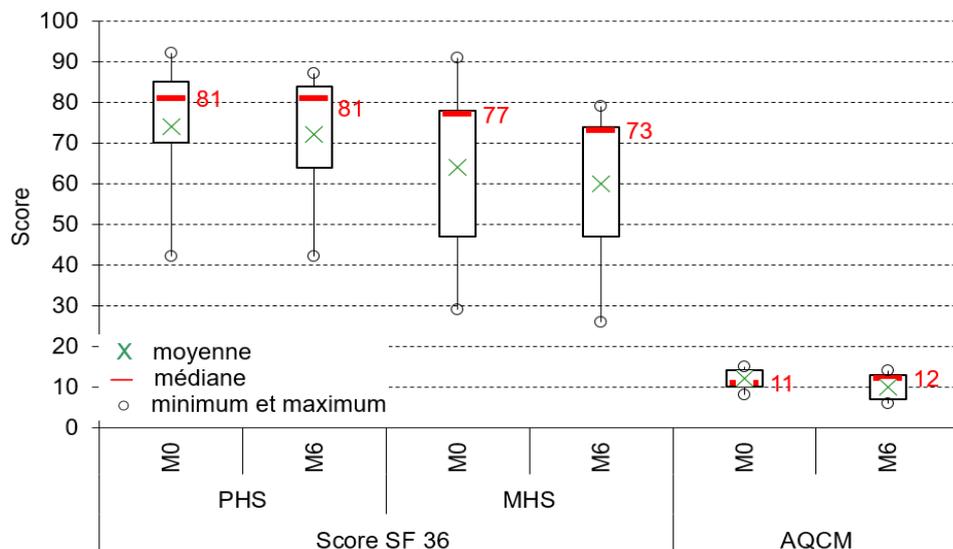
## 4.2 RÉSULTATS DÉTAILLÉS : ÉVALUATION À SIX MOIS DES GROUPES TRAITEMENT ORAL « ETP » ET « SANS ETP »

Lorsqu'on comparait les valeurs correspondant à la différence M0-M6 pour chacun des scores de qualité de vie ( $p=0,57$  pour le PHS et  $p=1$  pour le MHS) et de connaissances de la maladie ( $p=0,08$ ), il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les groupes ORAL « ETP » et « sans ETP » (Figures V et VI).

**Figure V : Évolution M0-M6 du groupe ORAL « ETP » pour les scores de qualité de vie et de connaissances de la maladie**

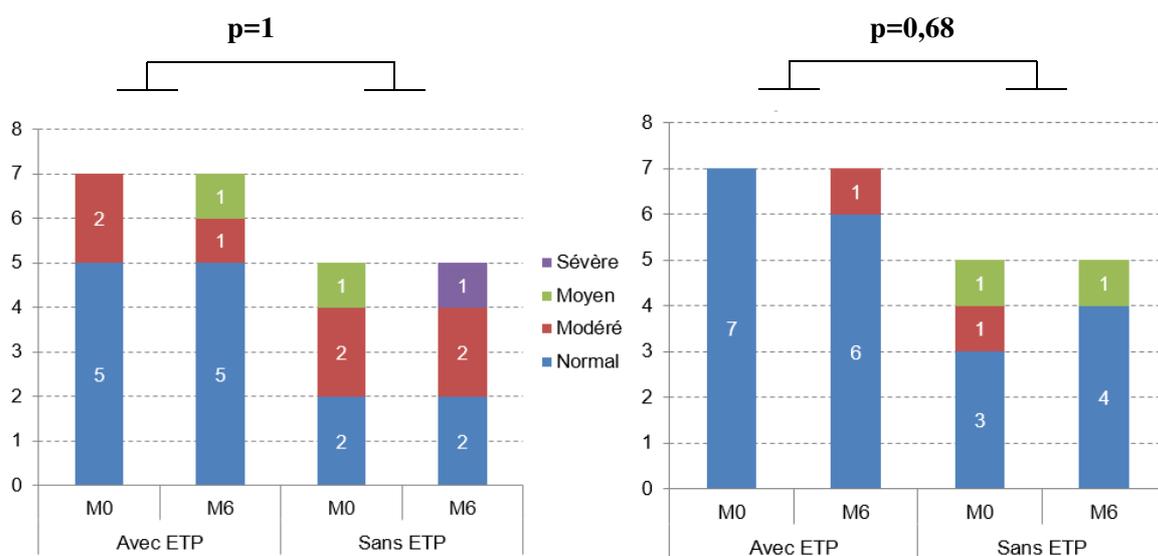


**Figure VI : Évolution M0-M6 du groupe ORAL « sans ETP » pour les scores de qualité de vie et de connaissances de la maladie**



L'évolution M0-M6 aux scores d'anxiété et de dépression ne montrait pas non plus de différence entre les deux groupes (Figure VII). Dans chacun des groupes ORAL « ETP » ou « sans ETP », un patient présentait une aggravation du niveau d'anxiété à M6, celui du groupe « sans ETP » atteignait le niveau « sévère » (p=1). Concernant la dépression, un patient du groupe « ETP » s'aggravait et un patient du groupe « sans ETP » s'améliorait à M6 (p=0,68).

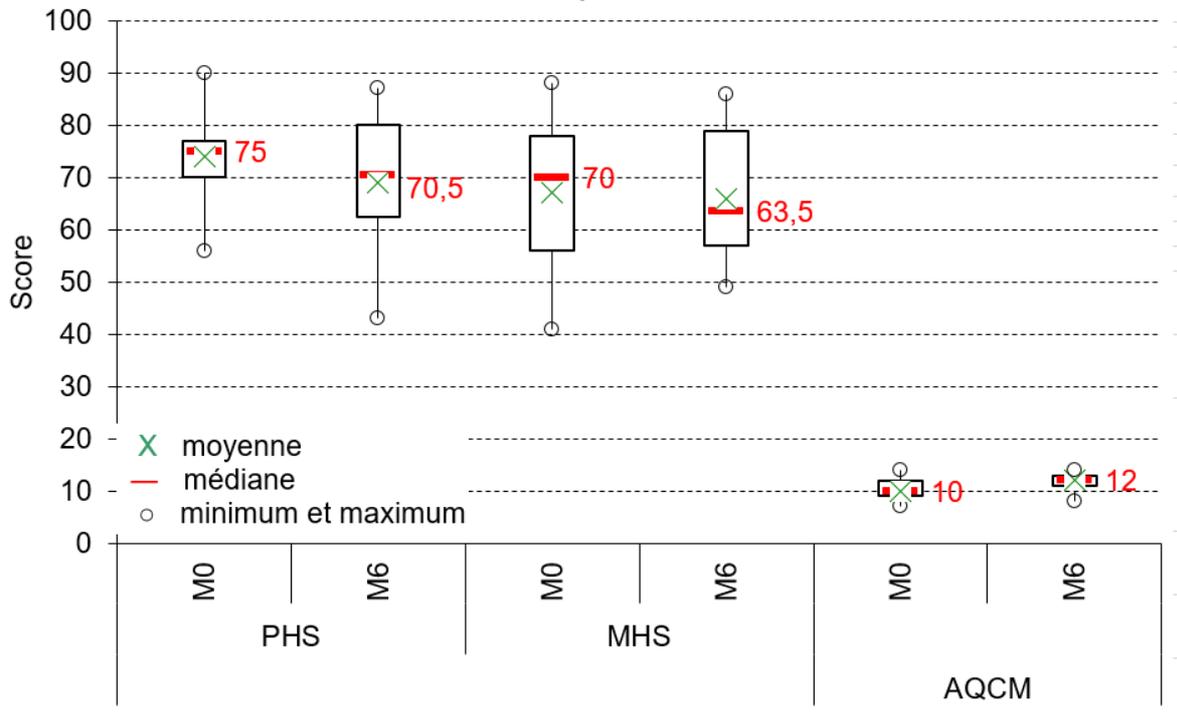
**Figure VII : Évolution M0-M6 du score d'anxiété et de dépression HAD des groupes ORAL « ETP » et « sans ETP »**



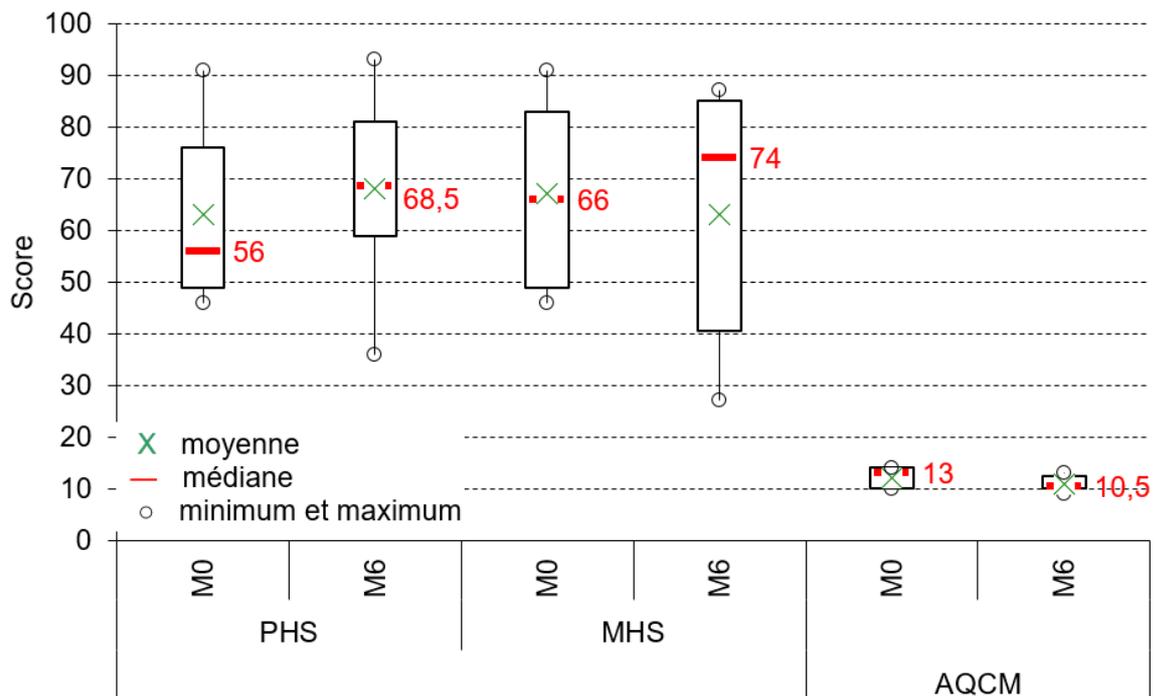
#### 4.3 RÉSULTATS DÉTAILLÉS : ÉVALUATION À SIX MOIS DES GROUPES TRAITEMENT INJECTABLE « ETP » ET « SANS ETP »

Lorsqu'on comparait les valeurs correspondant à la différence M0-M6 pour chacun des scores de qualité de vie, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les groupes INJECTABLE « ETP » et « sans ETP » (p=0,16 pour le PHS et p=0,55 pour le MHS). En revanche, il existait une différence significative sur le score de l'AQCM en faveur du groupe « ETP » (p=0,01). La médiane du score de l'AQCM entre M0 et M6 progressait de 2 points (sur 15) pour le groupe INJECTABLE « ETP » alors qu'elle baissait de 2,5 points pour le groupe INJECTABLE « sans ETP » (Figures VIII et IX).

**Figure VIII : Évolution M0-M6 du groupe INJECTABLE « ETP » pour les scores de qualité de vie et de connaissances de la maladie**

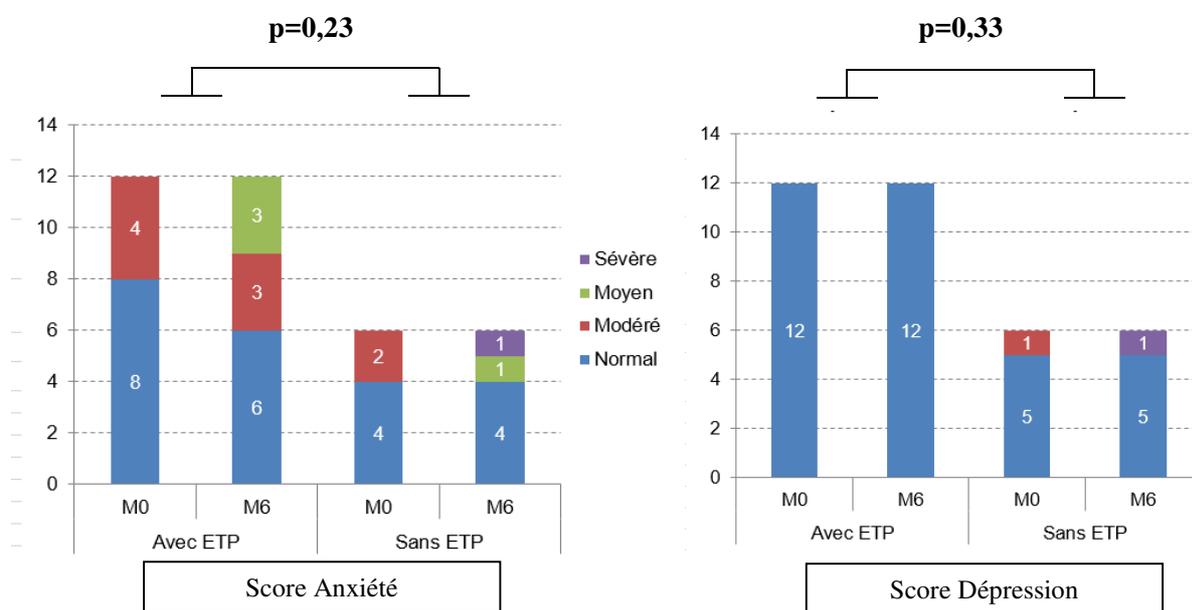


**Figure IX : Évolution M0-M6 du groupe INJECTABLE « sans ETP » pour les scores de qualité de vie et de connaissances de la maladie**



L'évolution M0-M6 aux scores d'anxiété et de dépression ne montrait pas non plus de différence entre les deux groupes (Figure X). Dans les groupes INJECTABLE « ETP » et « sans ETP », respectivement 50 % et 33 % des patients aggravaient leur niveau d'anxiété entre M0-M6, 25 % du groupe « ETP » s'améliorait ( $p=0,23$ ). Un patient du groupe « sans ETP » aggravait son niveau de dépression à M6, le reste des patients demeurait stable quel que soit le groupe ( $p=0,33$ ). Le niveau de cotation « sévère », qu'il s'agisse d'anxiété ou de dépression, était retrouvé pour des patients du groupe « sans ETP ».

**Figure X : Évolution M0-M6 du score d'anxiété et de dépression HAD des groupes INJECTABLE « ETP » et « sans ETP »**



## 5- RÉSULTATS SECONDAIRES DE L'ÉVALUATION À SIX MOIS DANS L'ÉTUDE

Les résultats sont reportés Tableau VI : aucune différence significative n'était notée à M6 entre les groupes « ETP » et « sans ETP » que ce soit en termes de recours aux professionnels de santé, de recours aux examens radiologiques ou biologiques, d'arrêts de travail ou d'observance médicamenteuse. Seule une patiente du groupe « sans ETP » a arrêté son traitement au cours de l'étude du fait d'effets indésirables jugés trop préjudiciables.

**Tableau VI : Résultats secondaires des groupes « ETP » versus « sans ETP » à l'évaluation de 6 mois post introduction du traitement de fond de la SEP**

| GROUPES                                    |                                  | ETP<br>N=19<br>n (%) | SANS ETP<br>N=11<br>n (%) | P    |
|--|----------------------------------|----------------------|---------------------------|------|
| Depuis l'inclusion :                       |                                  |                      |                           |      |
| Hospitalisation                            |                                  | 0                    | 1                         | 0,37 |
| Recours aux professionnels de santé        | <b>Neurologue</b>                |                      |                           |      |
|  | - Moyenne                        | 0,7                  | 1                         | 0,39 |
|  | - Médiane [IQR]                  | 1 [0 ;1]             | 1 [0 ; 2]                 |      |
|  | <b>Généraliste (N en 6 mois)</b> |                      |                           | 0,62 |
|  | - 0                              | 12 (63)              | 6 (54)                    |      |
|  | - 1 à 2                          | 6 (32)               | 3 (28)                    |      |
|  | - 3 à 5                          | 1 (5)                | 1 (9)                     |      |
| - > à 5                                    | 0 (0)                            | 1 (9)                |                           |      |
| <b>IDE (N en 6 mois)</b>                   |                                  |                      | 1                         |      |
| - 0  | 12 (63)                          | 7 (64)               |                           |      |
| - 1 à 2                                    | 4 (21)                           | 2 (18)               |                           |      |
| - 3 à 5                                    | 1 (5)                            | 0 (0)                |                           |      |
| - 6 à 20                                   | 2 (11)                           | 2 (18)               |                           |      |
| <b>Kinésithérapeute</b>                    |                                  | 2 (11)               | 3 (27)                    | 0,33 |
| <b>Psychologue</b>                         |                                  | 3 (16)               | 1 (9)                     | 1    |
| <b>Autre professionnel</b>                 |                                  | 2 <sup>a</sup> (11)  | 3 <sup>b</sup> (27)       | 0,33 |
| IRM (cérébrale ou médullaire)              |                                  |                      |                           |      |
| - Moyenne                                  |                                  | 0,8                  | 0,8                       | 0,62 |
| - Médiane [IQR]                            |                                  | 1 [0 ; 2]            | 0 [0 ; 2]                 |      |
| Bilans sanguins ou urinaires (N en 6 mois) |                                  |                      |                           | 0,65 |
| - 1  |                                  | 4 (21)               | 4 (36)                    |      |
| - 2 à 6                                    |                                  | 9 (47)               | 4 (36)                    |      |
| - 7 à 10                                   |                                  | 2 (11)               | 0 (0)                     |      |
| - > 10                                     |                                  | 4 (21)               | 3 (28)                    |      |
| Arrêts de travail                          |                                  | 5 (26)               | 1*(9)                     | 0,37 |
| Total des jours arrêtés (N en 6 mois)      |                                  | 178                  | 180                       | 0,36 |
| Poussée sous traitement                    |                                  | 3 (16)               | 1 (9)                     | 1    |
| Traitement de fond :                       |                                  |                      |                           |      |
| - Arrêt                                    |                                  | 0 (0)                | 1 (9)                     | 0,37 |
| - Modifié                                  |                                  | 3 <sup>c</sup> (16)  | 2 <sup>d</sup> (18)       | 1    |

<sup>a</sup> ostéopathe (n=1), ophtalmologue (n=1)

<sup>c</sup> Natalizumab

<sup>d</sup> Plegridy

<sup>b</sup> orthophoniste (n=1), ophtalmologue (n=2)

\*1 patient reconnu handicapé non comptabilisé

Concernant l'évaluation des effets secondaires sous traitement : 79 % et 91 % respectivement des patients des groupes « ETP » et « sans ETP » présentaient des effets indésirables précoces congruents avec leur traitement de fond. Ces effets indésirables persistaient à 6 mois chez 47 % des patients du groupe « ETP » contre 82 % du groupe « sans ETP » ( $p=0,12$ ). La fatigue était un symptôme fréquemment rapporté et concernait 58 % des patients du groupe « ETP » contre 64 % du groupe « sans ETP » à 6 mois ( $p= 1$ ).

Concernant l'enquête de satisfaction, 55 % des patients du groupe « sans ETP » se disaient « très satisfaits » par la prise en charge de leur maladie et les 45 % restant se disaient « satisfaits ». A contrario, seulement 16 % des patients du groupe « ETP » se disaient « très satisfaits » par leur prise en charge, 79 % étaient « satisfaits » et un patient était « peu satisfait » ( $p=0,04$ ). Parmi les améliorations suggérées par le groupe « sans ETP », on relevait : une demande d'informations supplémentaires sur les effets indésirables propres aux traitements de fond, une meilleure écoute de la part du corps médical vis-à-vis de leurs patients lors du signalement de ces effets indésirables et l'importance d'intégrer ces effets indésirables dans la prise en charge globale. Un patient était également demandeur de sessions de remise en forme suggérant le besoin précoce chez nos patients de séjours en rééducation.

Pour le groupe « ETP », les principales requêtes concernaient un accès plus large aux informations sur la maladie et aux différents symptômes qu'elle peut revêtir. Une patiente rapportait la nécessité d'une annonce diagnostique plus en douceur. La simplification et la vulgarisation du vocabulaire médical étaient également souhaitées. Enfin, une patiente décrivait la nécessité d'une prise en charge plus élargie et plus globale, allant au-delà de la simple prise en charge médicamenteuse avec notamment le recours à des conseils en termes d'hygiène de vie et de gestion de la fatigue.

## IV-DISCUSSION

Au cours de notre année d'étude, nous avons inclus 30 patients atteints de SEP RR chez qui était introduit un traitement de fond de première ligne. Parmi eux, 19 patients ont bénéficié de l'éducation thérapeutique proposée par le Réseau Neuro Centre. Les caractéristiques démographiques de la population étudiée étaient comparables à celles retrouvées dans les cohortes historiques de patients récemment diagnostiqués pour une SEP RR avec un âge médian de 36 ans, une prédominance de femmes (sex ratio F/H de 4), un score de handicap EDSS initial peu élevé (médiane à 0). La majorité des patients (60 %) a opté pour un traitement de fond d'administration injectable.

Les groupes « ETP » et « sans ETP » initiaux étaient comparables en dehors de l'activité professionnelle retrouvée plus fréquente dans le groupe « ETP » ( $p=0,04$ ). Bien que cela n'atteigne pas la significativité, les patients du groupe « sans ETP » présentaient un âge médian à tendance plus élevé (39 versus 33 ans), des comorbidités dépressives et/ou médicales plus fréquentes (64 % versus 37 %) et plus souvent, un antécédent de traitement de fond de première ligne (27 % versus 5 %). Dans ce cadre, le traitement de fond de première ligne avait généralement été suspendu du fait d'effets indésirables plutôt que d'une inefficacité.

L'évaluation à 6 mois ne retrouvait pas de modification statistiquement significative des scores de qualité de vie, qu'il s'agisse du score de santé physique ou de santé mentale en comparant les deux bras de prise en charge (« ETP » et « sans ETP »). Cela était également vrai pour les analyses de sous-groupes en fonction de la modalité d'administration du traitement de fond.

Alors que le niveau de connaissance de la maladie n'était pas significativement différent entre les deux groupes « ETP » et « sans ETP » à M6, il s'améliorait de manière significative pour le groupe « ETP » entre M0 et M6 ( $p=0,002$ ), en particulier dans le sous-groupe des patients sous traitement injectable avec « ETP » ( $p=0,01$ ).

La prévalence de l'anxiété était plus importante que celle de la dépression pour les deux groupes analysés. Alors qu'on notait plus de patients avec symptomatologie dépressive dans le groupe « sans ETP » à l'inclusion, cela n'était plus vrai à 6 mois, même en analyses de sous-groupes.

Qu'il s'agisse d'anxiété ou de dépression, une certaine proportion de patients s'aggravait entre M0 et M6, quel que soit le groupe analysé, mais de manière non significative. En revanche, le niveau de sévérité le plus élevé à la cotation de l'échelle HAD était toujours retrouvé chez des patients du groupe « sans ETP ».

En matière d'observance thérapeutique, un seul patient a arrêté son traitement de fond au cours de l'étude et appartenait au groupe « sans ETP ». Les 31 situations de mauvaise observance relevées étaient survenues « rarement » ou « quelquefois » et 65 % d'entre elles correspondaient à des patients du groupe « sans ETP ». Le motif d'oubli le plus fréquemment rapporté était « j'ai tout simplement oublié » (35 % des cas). Aucune différence n'était notée à M6 entre les deux bras de prise en charge en termes de recours aux professionnels de santé, de recours aux examens radiologiques ou biologiques, d'arrêts de travail. Les effets indésirables sous traitement étaient fréquents et persistaient plus fréquemment dans le temps au sein du groupe « sans ETP » mais sans que cela soit significatif. L'enquête de satisfaction était très positive au sein des patients du groupe « sans ETP », et plus nuancée auprès des patients « ETP ».

Concernant les modalités de répartition des patients à l'inclusion dans l'étude :

Du fait des faibles effectifs attendus et pour prévenir au maximum d'éventuels biais au sein des résultats de l'étude, il avait été convenu de prendre en considération les dimensions sexe et la modalité d'administration du traitement de fond dans la répartition des patients.

Concernant le genre : l'épidémiologie de la SEP retrouve une nette prépondérance féminine dans cette maladie. D'autre part, certaines données de la littérature médicale semblent indiquer qu'hommes et femmes se distinguent quant au ressenti de l'impact de la maladie dans les domaines psychologique et physique (Turpin *et al.*, 2007; Simeoni *et al.*, 2008; Hopman *et al.*, 2009), dans la connaissance et la gestion des symptômes de leur maladie ainsi qu'en termes d'observance médicamenteuse (Fraser and Polito, 2007; Giordano *et al.*, 2010; Vlahiotis *et al.*, 2010). Il semblait donc pertinent qu'hommes et femmes soient équilibrés au sein des deux bras de prise en charge.

Concernant la modalité d'administration du traitement de fond : il en existe deux, voie injectable (sous cutanée ou intramusculaire) ou voie orale. Ces deux modalités n'ont intuitivement pas les mêmes répercussions en termes de contraintes, de relation au corps, d'anxiété, de facilité de gestion dans la vie au quotidien. On suppose donc que l'impact sur la qualité de vie, le statut psychologique, ou encore, l'observance médicamenteuse puissent être influencés par la modalité d'administration du traitement, d'où le choix établi d'équilibrer les groupes à l'inclusion (Mohr *et al.*, 2001).

## 1- QUALITÉ DE VIE :

Dans l'étude, au sein des groupes « ETP » et « sans ETP », les scores de qualité de vie les plus bas obtenus étaient de 69 pour la santé physique et de 65 pour la santé mentale (sur 100) sur l'échelle SF-36. Ces scores sont supérieurs à ceux habituellement retrouvés dans la littérature mais notre population correspondait à des patients récemment diagnostiqués, ayant donc un temps d'évolution de la maladie relativement court et un statut fonctionnel encore préservé pour la plupart (score EDSS bas).

Dans leur étude, Turpin et collaborateurs trouvaient des scores SF-36 médians de 39 et de 47 respectivement pour la santé physique et mentale chez des patients atteints de SEP pour qui un traitement de fond de première ligne injectable venait d'être introduit depuis moins de 14 jours.

Il s'agissait néanmoins de patients plus sévères avec un EDSS moyen de 2,4 et dont la maladie était plus active puisqu'ils devaient avoir présenté au moins deux poussées dans les deux dernières années pour être inclus (Turpin *et al.*, 2007). Dans le même ordre de grandeur, Shawaryn et collaborateurs trouvaient des scores SF-36 médians de 38 et de 46 respectivement pour la santé physique et mentale au sein d'une population de patients atteints de SEP diagnostiqués depuis 7, 4 ans en moyenne et présentant un EDSS moyen de 4,1 (Shawaryn *et al.*, 2002).

Il est un fait connu que la qualité de vie des patients atteints de SEP est moins bonne que celle de la population générale voire même que d'autres pathologies chroniques et ce, dès la phase précoce de la maladie (Sprangers *et al.*, 2000; Patti *et al.*, 2003; Pugliatti *et al.*, 2008; McCabe *et al.*, 2009).

De nombreuses études ont déjà montré l'intérêt de l'ETP dans l'amélioration de la qualité de vie pour les maladies chroniques (Bodenheimer *et al.*, 2002; Lorig and Holman, 2003) comme la SEP (Plow *et al.*, 2011).

Un des grands facteurs de qualité de vie dans la SEP est la capacité du patient à faire face à sa maladie (correspondant au terme anglo-saxon de « coping ») ainsi que la confiance qu'il met en ses ressources personnelles quant à la gestion de sa pathologie (correspondant au terme anglo-saxon de « self-efficacy ») (Marks *et al.*, 2005; Mitchell *et al.*, 2005; Wilski and Tasiemski, 2016).

Or ce sont bien là les fondements même de l'ETP, c'est-à-dire amener le patient à s'autonomiser au mieux dans sa maladie en le rendant acteur, décideur de sa prise en charge (Schmitt *et al.*, 2014). Cela se fait notamment à travers la transmission d'informations générales mais également de savoir-faire.

Dans cette étude évaluant l'ETP proposée par le Réseau Neuro Centre, nous n'avons malheureusement pas mis en évidence d'efficacité significative sur la qualité de vie des patients, quel que soit le score utilisé (scores unidimensionnels, scores composites de santé physique ou mentale).

La plupart des études d'ETP ne retrouvent une amélioration de la qualité de vie que sur certains domaines parmi les 8 étudiés dans la SF-36 (Mathiowetz *et al.*, 2005; Ennis *et al.*, 2006; Brittle *et al.*, 2008; Ng *et al.*, 2013) mais nos faibles effectifs ne permettaient pas cette analyse dans les sous-groupes.

D'autres hypothèses peuvent être formulées quant à l'absence d'efficacité retrouvée sur la qualité de vie :

D'une part, cette étude reste probablement trop courte et avec de trop faibles effectifs pour pouvoir montrer un tel effet (Brittle *et al.*, 2008). Des suivis à plus long terme, notamment à un an, sont fréquemment réalisés dans le cadre d'évaluations de programmes d'ETP (Barlow *et al.*, 2009; Motl *et al.*, 2013).

D'autre part, nous avons évalué une population très ciblée, nouvellement diagnostiquée, avec une courte durée d'évolution de maladie et l'absence de handicap physique significatif (score EDSS médian de 0 à l'inclusion). Or, ces paramètres influencent la qualité de vie (Patti *et al.*, 2003). La plupart des programmes d'ETP s'adressent généralement à des populations moins sélectives de SEP, comprenant des patients plus évolués et chez qui la qualité de vie est plus atteinte.

On peut s'interroger sur le choix des indicateurs dans l'évaluation des patients.

Nous avons fait le choix d'utiliser une échelle de qualité de vie générale et, par voie de conséquence, non spécifique à la SEP. Une échelle plus spécifique aurait peut-être permis de détecter un effet de l'ETP (Baumstarck-Barrau *et al.*, 2011). Néanmoins, une étude a montré que l'apport de ces échelles spécifiques par comparaison à la passation d'une échelle générale comme la SF-36 était modeste (Freeman *et al.*, 2001).

D'ailleurs, un certain nombre d'échelles de qualité de vie spécifiques à la SEP sont construites à partir de l'échelle SF-36 à laquelle sont ajoutés des items complémentaires. C'est le cas notamment de la SEP-59. Ces échelles sont certes plus complètes mais de passation plus longue, ce qui peut devenir un désavantage quand plusieurs échelles d'évaluation sont soumises au patient. Plow et collaborateurs ont montré dans leur revue de la littérature sur les programmes d'ETP dans la SEP que la SF-36 était l'échelle la plus couramment utilisée dans l'évaluation de ces programmes (Plow *et al.*, 2011).

L'amélioration de la qualité de vie est un objectif de plus en plus fréquemment recherché dans les études, qu'il s'agisse de l'évaluation de programmes d'ETP ou de nouvelles molécules thérapeutiques. Cependant, elle reste une entité difficile à appréhender puisqu'elle dépend de multiples facteurs : statut social, entourage familial, forme évolutive de la maladie, durée d'évolution de la maladie, retentissement physique, activité physique, statut psychologique...et de la pondération que chaque individu attribue à ces facteurs (Benedict *et al.*, 2005 ; Miller and Dishon 2006; Motl *et al.*, 2013; Wilski *et al.*, 2015).

Dans la SEP, plusieurs études ont souligné le rôle de la fatigue, des troubles cognitifs (qui seraient retrouvés dès les premiers stades de la maladie sur la base de bilans neuropsychologiques (Ruggieri *et al.*, 2003)), de l'efficacité personnelle, c'est à dire de la capacité du patient à trouver en lui les ressources suffisantes pour faire face à sa maladie (« self-efficacy ») ainsi que du niveau de ressources économiques comme variables interagissant significativement dans l'évaluation de la qualité de vie (Wilski and Tomczak, 2016).

Ces variables n'ont malheureusement pas été évaluées au cours de l'étude notamment car elles auraient été à l'origine de questionnaires supplémentaires à soumettre aux patients. Toutefois bien que cela soit complexe, la qualité de vie reste un facteur essentiel à évaluer, certains auteurs ont d'ailleurs mis en évidence qu'elle pouvait être prédictive de l'évolution du handicap à moyen terme (Nortvedt *et al.*, 2000; Visschedijk *et al.*, 2004).

La très grande variabilité des programmes d'ETP proposés dans la SEP en ce qui concerne : les modalités de suivi (entretiens physiques, support informatique ou téléphonique...), les thèmes abordés (fatigue, thérapeutique, troubles sphinctériens, troubles cognitifs, ...), la fréquence et le type de sessions (individuelles ou en groupes), le lieu d'exercice, .... limite de manière importante les comparaisons entre études.

Enfin, en poussant le raisonnement à l'extrême, on pourrait arguer que le fait de relancer des patients nouvellement diagnostiqués, et encore peu symptomatiques voire asymptomatiques dans le cadre de l'ETP, pourrait être source d'anxiété et d'inconfort psychologique, ramenant toujours les patients à leur condition de malade.

D'ailleurs, les résultats de notre étude retrouvent une tendance du groupe « ETP » à une détérioration des scores qualité de vie (physique et mental) à M6, sans que celle-ci n'atteigne le seuil de significativité pour autant. De même, on constate que la qualité de vie mentale des patients à M6 est moins bonne que la qualité de vie physique, ce qui avait déjà été décrit dans d'autres études (Chang *et al.*, 2002; Turpin *et al.*, 2007).

## 2- ANXIÉTÉ / DÉPRESSION

Cette étude a permis de mettre en évidence une prévalence importante de l'anxiété parmi nos patients atteints de SEP de diagnostic pourtant récent (42 % et 45 % des patients « ETP » et « sans ETP » à M6). Là encore, nous avons fait le choix d'une échelle d'évaluation non spécifique de la SEP mais bien connue, largement utilisée et validée dans cette pathologie (Honarmand and Feinstein, 2009; Feicke *et al.*, 2014).

L'anxiété était plus souvent retrouvée que la dépression (5 % et 18 % des patients « ETP » et « sans ETP » à M6).

D'autres études ont retrouvé des résultats voisins : Janssens et collaborateurs retrouvaient à partir de l'échelle d'évaluation HAD, 34 % d'anxiété chez des patients SEP dont le temps d'évolution depuis le diagnostic était d'environ 8 mois. En revanche, le score de dépression n'était pas significativement différent des contrôles. Il était également noté que l'anxiété concernait aussi les conjoints, à hauteur de 40 % (Janssens *et al.*, 2003).

Garfield et collaborateurs retrouvaient également un taux d'anxiété élevé de 57 % et 36 % de dépression chez 157 patients suivis pour une SEP (dont le temps moyen d'évolution depuis le diagnostic était de 11,4 ans), à partir de l'échelle HAD. Leur étude mettait en évidence l'efficacité personnelle (« self-efficacy ») comme l'un des facteurs significativement lié à l'anxiété, soulignant une nouvelle fois la place des programmes d'ETP dans la prise en charge de la SEP. D'autre part, cette étude suggérait le lien fort entre anxiété et dépression, l'anxiété pouvant être prédictive de dépression, soulignant l'importance de la dépister et de la traiter tôt (Garfield and Lincoln, 2012).

Une revue récente de la littérature sur les programmes de prise en charge du stress dans la SEP suggère une efficacité de ceux-ci mais la variabilité du niveau de preuves entre les études rend difficile toute conclusion. Les thérapies cognitivo-comportementales sont l'outil le plus souvent employé (Reynard *et al.*, 2014).

L'évolution M0-M6 était en faveur d'une tendance (non significative) à la majoration des scores d'anxiété et de dépression quel que soit le bras de prise en charge. Néanmoins, il est à noter que les scores de sévérité les plus élevés, d'anxiété comme de dépression, étaient uniquement retrouvés pour des patients du groupe « sans ETP ». Ce constat est toutefois à nuancer.

En effet, les patients « sans ETP » étaient probablement plus à risque de mauvaise évolution thymique puisqu'ils présentaient dès l'inclusion une symptomatologie dépressive plus fréquente, étaient également moins fréquemment en activité professionnelle, or cela est connu comme étant un facteur déterminant dans la qualité de vie et l'humeur (Korostil and Feinstein, 2007).

Enfin, dès l'inclusion, une part non négligeable de ces patients était déjà sujette à un suivi pour d'autres pathologies chroniques somatiques et /ou dépressives (64 % pour le groupe « sans ETP » versus 37 %

pour le groupe « ETP », non significatif). Malgré cela, on peut être amené à penser que si l'ETP proposée n'empêchait pas l'existence et le développement d'un trouble anxieux ou de l'humeur, elle en limitait peut-être l'intensité (Barlow *et al.*, 2009). À M6, aucun des patients du groupe « sans ETP » n'améliorait son niveau d'anxiété tandis que cela concernait 16 % de patients « ETP ».

Cela est d'autant plus fort que plusieurs patients du groupe « ETP » ont dû évoluer vers un traitement de seconde ligne au cours des 6 mois (étape souvent anxiogène) et aucun n'a présenté de score d'anxiété ou de dépression de niveau « sévère » à M6. L'ETP permet, par le biais d'un suivi régulier, de dépister ces troubles de l'humeur et étant par essence multidisciplinaire, elle permet de mettre à disposition du patient des professionnels adaptés s'il en éprouve le besoin. D'ailleurs trois patients du groupe « ETP » ont été orientés vers un psychologue au cours des 6 mois de suivi, contre un seul dans le groupe « sans ETP » (différence non significative).

Cette étude permet de montrer l'intérêt de la passation d'échelles spécifiques pour le dépistage de troubles anxieux ou dépressifs, qui ne sont pas aussi aisément mis en évidence à partir d'échelles génériques telles que la SF-36. Le traitement de ces troubles est essentiel puisqu'ils interagissent significativement sur la qualité de vie des patients (Janssens *et al.*, 2003).

### **3- CONNAISSANCES DE LA MALADIE**

La relation médecin-malade a longtemps été de type paternaliste, plaçant le patient dans un rôle passif, suivant les décisions prises par son médecin. Sans en arriver au consumérisme, où le patient déciderait seul à partir d'informations qui lui seraient livrées sur sa pathologie, l'évolution de la médecine cherche actuellement à placer le patient au centre des décisions relatives à sa maladie (Solari *et al.*, 2007). D'ailleurs, Heesen et collaborateurs ont montré que près de 80 % de leurs patients atteints de SEP souhaitaient participer activement dans ces prises de décision (Heesen *et al.*, 2004).

Cette participation active n'est possible que s'il y a préalablement eu une transmission claire et adaptée d'un certain nombre d'informations sur la maladie afin que le patient dispose des bases suffisantes pour effectuer un choix éclairé. On pourrait imaginer que ces informations puissent être pourvoyeuses d'effets néfastes chez les patients, pourtant les études montrent le contraire (Köpke *et al.*, 2014) et les patients se plaignent d'un fréquent manque d'informations ou d'informations souvent insuffisantes et qui ont parfois tendance à minimiser la réalité dans l'objectif de préserver le patient (Heesen *et al.*, 2007).

Il semble que la période faisant suite à l'annonce du diagnostic soit la plus propice à la délivrance de ces informations. D'autre part, le fait de délivrer ces informations de manière personnalisée, dans un cadre adapté et en plusieurs temps est plus profitable aux patients (Solari *et al.*, 2007). Ces conditions étaient d'ailleurs remplies dans notre étude.

Bien que l'accès aux médias, aux réseaux sociaux et à l'internet facilite et accélère l'accès à l'information, les patients continuent de conférer une confiance et une crédibilité supérieures aux informations transmises par leur neurologue et plus largement, par les soignants impliquant donc les équipes d'ETP (Marrie *et al.*, 2013; Colombo *et al.*, 2014).

Les informations recherchées par les patients sont multiples : modalités diagnostiques, causes de la maladie, transmissibilité, pronostic, traitements et effets indésirables, modalités de prise en charge financière, conduite à tenir devant un nouveau symptôme....

Notre étude a montré une amélioration significative du niveau de connaissances de la maladie entre M0 et M6 dans le groupe « ETP » ( $p=0,002$ ), en particulier dans le sous-groupe injectable avec « ETP » ( $p=0,01$ ). D'autres études ont également rapporté l'efficacité de programmes d'informations sur l'amélioration des connaissances des patients concernant leur maladie (Köpke *et al.*, 2014).

Le fait que l'on retrouve une amélioration significative à l'AQCM dans le sous-groupe injectable « ETP » mais pas dans le sous-groupe oral « ETP » peut suggérer une différence entre ces deux populations quant à la sensibilité à l'information reçue concernant la maladie.

En effet les traitements injectables, plus invasifs et d'administration moins aisée par comparaison aux traitements oraux, incitent très probablement à une plus grande vigilance quant aux explications fournies concernant leur utilisation, leurs potentiels effets indésirables et donc, plus largement, à l'information transmise sur la maladie. L'inconvénient des traitements oraux est de conduire à une potentielle banalisation de la maladie et donc de l'information qui lui est relative du fait de la galénique très commune du traitement (« un comprimé suffit »).

Le questionnaire d'évaluation utilisé dans notre étude s'est inspiré du travail de Giordano et collaborateurs de 2010 dans lequel était validé un questionnaire de 25 items relatifs à des données générales (épidémiologiques, diagnostiques, d'évolution naturelle, thérapeutiques, radiologiques, ...) sur la SEP (Giordano *et al.*, 2010).

Nous avons retenu certains items de ce questionnaire et en avons ajouté d'autres, notamment concernant des données pratiques (symptômes évocateurs de la maladie, conduite à tenir en cas de nouveau symptôme neurologique, voyage et SEP, activité physique et SEP...) et qui correspondent à des interrogations récurrentes chez les patients.

Dans notre étude, à l'occasion de la complétion du questionnaire AQCM à M0, les réponses les plus fréquemment erronées correspondaient aux questions concernant les symptômes évocateurs de SEP (les paresthésies, les troubles visuels n'étaient pas toujours retenus, a contrario les douleurs articulaires et migraines étaient souvent mis en lien avec la maladie), l'influence de la grossesse sur la maladie, les modalités diagnostiques de SEP, sa transmissibilité, le sexe préférentiellement atteint, les données IRM et la conduite à tenir en cas de nouvelle symptomatologie évocatrice de SEP.

Certaines de ces connaissances sont cruciales telles que l'identification des symptômes devant faire évoquer une poussée. Si le patient n'est pas en mesure de les reconnaître, il peut ne pas les verbaliser et le neurologue risque de croire à tort que la maladie n'est pas active, ce qui a des répercussions thérapeutiques.

L'étude de Giordano et al retrouvait également plus d'erreurs pour les items concernant la grossesse, l'IRM, la transmissibilité mais également pour la prévalence de la maladie, la composition du SNC, la cible de la maladie (choix entre axone, myéline ou les deux), l'indication des traitements immunomodulateurs (SEP RR, PP ou les deux).

Les programmes d'ETP ont donc un rôle fort dans cette transmission du savoir mais également du savoir-faire (Heesen *et al.*, 2013) car la santé corr

espond plus aux capacités d'adaptation du patient qu'à un état en soi. Cela est parfaitement illustré à travers l'étude de Köpke et collaborateurs, randomisant 150 patients atteints de SEP dans deux bras de prise en charge : information standard versus formation spécifique de 4 heures sur la gestion (notamment thérapeutique) des poussées. À deux ans, le traitement des poussées par corticoïdes oraux ou sans corticoïdes était significativement plus fréquent dans le groupe ayant eu une formation spécifique versus formation standard ( $p < 0,0001$ ). Le groupe avec formation spécifique rapportait un niveau perçu d'autonomie dans la décision thérapeutique significativement supérieur ( $p < 0,0001$ ) (Köpke *et al.*, 2009).

#### **4- OBSERVANCE MÉDICAMENTEUSE**

Concernant l'observance médicamenteuse, le problème posé dans la SEP est l'état fréquemment asymptomatique des patients qui, au moment de l'introduction du traitement de fond, se trouvent à distance d'une poussée. A cela s'ajoute le caractère uniquement préventif et non curatif des traitements. Ces éléments rendent effectivement plus difficile l'acceptation d'un traitement au quotidien. Cela est d'autant plus vrai que les traitements de fond proposés dans la SEP sont contraignants, notamment ceux d'administration injectable et ne sont pas dénués d'effets indésirables (Costello *et al.*, 2008).

Par ailleurs, les patients ont souvent des attentes irréalistes vis-à-vis de leur traitement ce qui peut parfois conduire à un arrêt prématuré de celui-ci, jugé à tort inefficace (Mohr *et al.*, 1996).

Des études ont ainsi montré que lorsque les patients arrêtent leur traitement, cela survient souvent précocement et particulièrement dans les deux premières années de traitement (Río *et al.*, 2005). L'ETP a donc un rôle éminent à jouer dans le maintien de l'observance médicamenteuse et doit à ce titre être précocement introduite (Ganguli *et al.*, 2016).

Les objectifs sont multiples : expliciter les différents traitements de fond, leurs modalités d'administration, leurs modalités d'action et l'efficacité attendue, leurs effets indésirables potentiels et les moyens existant pour les éviter ou les traiter, ...

Cela a pour but d'augmenter la confiance en soi et l'efficacité personnelle du patient dans la gestion de son traitement au quotidien : Fraser et collaborateurs ont montré que cela jouait un rôle prédictif dans l'adhésion au traitement (Fraser *et al.*, 2001). D'autre part, cette ETP est l'occasion de mettre en place un partenariat avec le patient qui bénéficie d'interlocuteurs privilégiés en cas de nécessité.

Cette relation soignant-soigné est également un élément décisif dans l'adhérence au traitement (Fraser *et al.*, 2003). Les résultats de cette étude, bien que non significatifs, soutiennent cela puisque les patients dits inobservants étaient moins nombreux dans le groupe « ETP » versus « sans ETP » (42 % versus 73 %) à M6. Stockl et al ont montré une amélioration significative de l'adhérence au traitement chez des patients SEP ayant bénéficié d'un programme interventionnel adapté avec appels téléphoniques, mails éducatifs et plan de soins envoyés au patient versus une prescription standard du traitement (Stockl *et al.*, 2010).

D'autre part, comme dans plusieurs autres études, la principale cause de non observance du traitement était son simple oubli (Devonshire *et al.*, 2011; Chen, 2013). Les effets indésirables relatifs aux traitements étaient également fréquemment mis en cause comme cela a déjà été rapporté par d'autres équipes (O'Rourke and Hutchinson, 2005; Clerico *et al.*, 2007).

Le niveau d'inobservance médicamenteuse retrouvé dans notre étude, chez les patients « sans ETP » était supérieur à celui retrouvé dans la littérature qui est généralement autour de 40 % mais cela est probablement dû aux définitions retenues pour l'inobservance (Chen, 2013; Menzin *et al.*, 2013). D'autre part, notre étude montre que les patients sous traitement oral ont tendance à être moins observants. Les traitements oraux impliquent plus de prises et par voie de conséquence plus de risque d'oublis qui proportionnellement ont moins d'impact sur l'efficacité que l'oubli d'une injection. Plusieurs équipes ont déjà montré que la fréquence d'administration d'un traitement était statistiquement liée à son observance : plus un traitement doit être pris fréquemment, plus grands sont les risques d'inobservance (Chen, 2013).

L'adhérence au traitement est essentielle puisqu'elle intervient sur l'évolution clinique fonctionnelle à long terme, elle doit donc être considérée avec attention dans les programmes d'ETP (Clerico *et al.*, 2007).

## **5- CONSOMMATION DE SOINS**

En ce qui concerne la consommation de soins, nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre les deux groupes de même qu'en termes de retentissement sur l'activité professionnelle. Néanmoins la durée de l'étude et les faibles effectifs de patients rendaient peu probable la mise en

évidence d'une différence. On note cependant que de nombreux programmes d'ETP ont déjà prouvé un impact positif en termes de diminution de consommation de soins et donc, une diminution des coûts de santé (Lorig *et al.*, 2001; Bodenheimer *et al.*, 2002).

## **6- EFFETS INDÉSIRABLES/ FATIGUE**

Quel que soit le groupe, les effets indésirables étaient fréquemment rapportés en début d'introduction de traitement et corrélaient avec le type de traitement pris. A M6, ils étaient moins fréquents dans les deux groupes. Bien que la différence n'atteigne pas la significativité, cette réduction de fréquence à M6 était plus nette pour le groupe « ETP » (47 % versus 82 %). Cet élément est important à souligner puisque la prise en compte et la gestion de ces effets indésirables est une attente clairement exprimée par les patients, c'est d'ailleurs le principal élément qui ressort de l'enquête de satisfaction auprès du groupe « sans ETP ». C'est aussi un facteur de meilleure adhésion au traitement.

Quel que soit le groupe, la fatigue concernait plus de 50 % des effectifs or elle constitue un facteur important intervenant notamment dans la qualité de vie des patients. D'ailleurs, dans son « Guide méthodologique pour l'élaboration d'un programme d'ETP dans la SEP dans le champ du handicap », la SOFMER cite ce symptôme en premier et le place comme un élément important à intégrer dans la prise en charge des patients (SOFMER, 2013).

La fatigue est donc fréquente (Turner *et al.*, 2013), c'est un élément multifactoriel et qui est souvent investi et amélioré par les programmes d'ETP (Thomas *et al.*, 2010).

Les réseaux Neuro-SEP Auvergne et Bretagne proposent ainsi aux patients des séances collectives d'éducation à la gestion de la fatigue (Gal *et al.*, 2013). Le Réseau Neuro Centre l'aborde en individuel mais étant donné la fréquence et l'importance de ce symptôme, une approche collective va également être développée.

L'absence de différence significative entre les deux groupes pour la fatigue est peut-être en partie due à une évaluation qui restait grossière de celle-ci, en l'absence de questionnaire adapté.

## **7- ENQUÊTE DE SATISFACTION**

La très grande majorité des patients se disaient « satisfaits » voire « très satisfaits » de la prise en charge proposée pour leur pathologie neurologique. Néanmoins, on constate un engouement moins marqué de la part des patients du groupe « ETP ».

Cela doit amener à s'interroger sur les modalités de l'ETP proposée par le Réseau Neuro Centre.

Il est possible que l'accès à l'ETP permette au patient une mise en perspective plus nette des éléments à prendre en charge dans la SEP et que cela puisse par la même conduire à une insatisfaction relative à une offre de soins encore trop restreinte mais contrainte par des considérations financières.

D'ailleurs, on constate que les suggestions apportées par les patients ne revêtaient pas les mêmes aspects d'un groupe à l'autre. Le groupe « sans ETP » concentrait ses remarques sur la prise en compte des effets indésirables au premier plan tandis que les suggestions du groupe « ETP » étaient moins homogènes et s'attachaient à des demandes plus élaborées, probablement du fait d'une prise en charge déjà satisfaisante des effets indésirables des traitements via l'ETP.

Cela s'apparente à la théorie de Maslow : lorsque les besoins primaires sont satisfaits, de nouveaux besoins appartenant à une catégorie supérieure apparaissent (Kersten *et al.*, 2000).

La littérature médicale montre également que les demandes des patients sont larges, sont sujet dépendant, qu'elles évoluent dans le temps (Somerset *et al.*, 2001). Les demandes sont multiples : attention et considération, informations sur la maladie, partage d'expérience (avec d'autres patients), hygiène de vie, techniques de gestion de la maladie et des différents symptômes (fatigue, stress, troubles urinaires, ...), exercices physiques adaptés, support social, adaptation du milieu professionnel, soutien psychologique pour le patient et l'aidant, support financier, ... (Holman and Lorig, 2004; Galushko *et al.*, 2014; Abolhassani *et al.*, 2015).

L'objectif serait donc d'élargir la prise en charge réalisée par le Réseau Neuro Centre en abordant de nouveaux sujets (troubles sphinctériens, activité physique,...) avec différentes modalités de suivi envisageables (séances individuelles, groupes...).

## **8- LIMITES DE L'ÉTUDE**

Une des qualités premières de ce travail est son caractère prospectif, multicentrique et l'existence d'un groupe contrôle. Néanmoins plusieurs limites doivent être pointées.

D'une part, cette étude présente une durée d'évaluation trop restreinte, de seulement six mois. Beaucoup d'études ont montré un bénéfice des programmes d'ETP dans la SEP à court terme, sur 6 ou 12 mois, mais nous manquons de données sur le maintien de ce bénéfice à plus long terme (Barlow *et al.*, 2002; Stuijbergen *et al.*, 2003; Ennis *et al.*, 2006).

Il serait donc intéressant de pouvoir prolonger cette étude afin d'évaluer s'il existe un bénéfice maintenu ou plus marqué dans le temps et si oui, sur quels critères.

D'autre part, l'étude manque de puissance du fait d'un nombre insuffisant de patients inclus, au total et par sous-groupes. La nécessité d'un groupe contrôle impacte également ces faibles effectifs. Cela limite la réalisation d'analyses statistiques fiables et ne permet pas de conclure. L'analyse des résultats est donc essentiellement descriptive. Néanmoins, on ne peut s'affranchir des analyses en sous-groupes puisque les modalités d'administration des traitements de fond sont désormais variables (per os ou injectable) et peuvent influencer les résultats comme le montre la progression du niveau de

connaissances de la maladie dans le sous-groupe injectable avec « ETP ». De manière générale, le recrutement de patients est difficile et ce à plusieurs titres : cela génère une tâche supplémentaire pour les neurologues dans leur activité quotidienne (informations sur l'étude, passation des questionnaires, ...), l'afflux de patients potentiellement incluables est très variable, le refus d'une inclusion par le patient du fait des contraintes liées à l'étude est possible (temps nécessaire à la complétion des différents questionnaires ) ce d'autant qu'il s'agit de personnes jeunes et actives.

La mise en place d'un groupe contrôle, sans ETP, peut également poser question notamment chez les patients sous traitement injectable ou anxieux ou à risque de mauvaise compliance. De plus, un groupe contrôle stricto sensu reste difficile à obtenir puisque nous ne maîtrisons pas nécessairement l'accès aux informations chez les patients. L'accès préalable aux sources d'informations concernant la SEP, avant complétion de l'AQCM à M0 comme à M6, n'était pas contrôlé. Les patients sont avides d'informations notamment au moment de l'annonce diagnostique et l'une des ressources principales, rapidement utilisée, est internet. Ce paramètre est donc également à l'origine d'un potentiel biais (Hay *et al.*, 2008; Colombo *et al.*, 2014).

Les patients du groupe « sans ETP » chez qui était institué un traitement injectable pouvaient bénéficier du passage d'une IDE à domicile pour les seconder dans les injections. Les informations fournies par l'IDE n'étaient pas contrôlées et auraient pu s'apparenter, du moins en partie, à celles fournies au groupe « ETP ». Néanmoins, cela n'a pas empêché de retrouver une différence significative entre les deux groupes « ETP » et « sans ETP » en termes de progression sur le niveau de connaissances de la maladie entre M0 et M6.

Les critères d'évaluation de cette étude étaient larges et multiples, des critères plus restreints sont peut-être à privilégier.

Par ailleurs, le caractère hospitalier de la population étudiée peut être à l'origine d'un potentiel biais dans l'interprétation des résultats. En effet, la prise en charge en centre hospitalier peut influencer sur le vécu de la maladie ainsi que sur les modalités de suivi, par comparaison aux patients pris en charge en médecine de ville. Cela limite la validité externe de l'étude.

Concernant la consommation de soins et le retentissement professionnel en termes d'arrêts de travail, ceux-ci étaient rapportés à partir du souvenir subjectif du patient et peuvent donc répondre à un biais de mémoire.

Enfin, la validité externe de cette étude est faible notamment du fait de la variabilité des programmes d'ETP proposés dans les différents centres, aussi bien sur le fond, que sur la forme, rendant peu comparables les études entre elles.

## V- CONCLUSION :

La hausse de prévalence des maladies chroniques en fait aujourd'hui un enjeu significatif de santé publique et a conduit au développement récent de l'ETP dont l'objectif est de placer le patient au cœur de la gestion de sa maladie en lui fournissant les outils nécessaires et suffisants (Lorig and Holman, 2003).

Il s'agit là d'une véritable mutation de la Médecine transformant la relation médecin-patient et la faisant évoluer vers un véritable partenariat (Fraser *et al.*, 2013).

Dans ce partenariat, le médecin est expert de la maladie mais le patient est expert de sa propre vie. La SEP illustre parfaitement cette problématique.

Cette pathologie concerne une population souvent jeune et active, elle peut donner lieu à des formes évolutives multiples et des symptômes divers nécessitant donc un éventail éducatif large et par là même complexe. Il n'est ainsi pas aisé de proposer un programme d'ETP exhaustif.

D'autre part, le panel de choix dans les modalités de réalisation de l'ETP, les multiples échelles d'évaluation à disposition et les nombreux facteurs évalués rendent la comparaison des programmes d'ETP entre eux extrêmement complexe (Barlow *et al.*, 2002; Plow *et al.*, 2011).

Les faibles effectifs de notre étude et la durée de suivi de seulement 6 mois rendent difficile l'analyse des résultats.

Des effets semblent toutefois apparaître concernant la connaissance de la maladie et la gestion des effets secondaires avec des attentes supplémentaires chez les patients avec ETP.

L'ETP a d'ailleurs montré son efficacité dans de nombreuses études, sur le plan clinique, psychologique et en termes de coûts de santé : aujourd'hui, elle ne peut que mieux faire (Lagger *et al.*, 2010; Rae-Grant *et al.*, 2011).

Certains auteurs ont proposé d'uniformiser les pratiques pour rendre l'évaluation plus pertinente (Demaille-Wlodyka *et al.*, 2011; Feys *et al.*, 2016) mais cette approche risque de s'éloigner de l'objectif de personnalisation de la prise en charge. Une autre solution peut être d'évaluer des parties du programme avec des indicateurs spécifiques.

## RÉFÉRENCES

- Abolhassani S, Yazdannik A, Taleghani F, Zamani A. Expectations of multiple sclerosis patients and their families: a qualitative study in Iran. *Iran. Red Crescent Med. J.* 2015; 17: e18293.
- Albano MG, d'Ivernois JF. Quand les médecins se font pédagogues. *Cahiers pédagogiques* 2001; 399:55-7.
- Arrêté modifiant l'arrêté du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient, 31 mai 2013. Téléchargeable sur [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)
- Arrêté relatif au cahier des charges des programmes d'éducation thérapeutique du patient et à la composition du dossier de demande de leur autorisation et de leur renouvellement, 14 janvier 2015. Téléchargeable sur [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr).
- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann. Neurol.* 2007; 61: 504–513.
- Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 599–612.
- Assal JP. Traitement des maladies de longue durée : de la phase aiguë au stade de la chronicité. Une autre gestion de la maladie, un autre processus de prise en charge. *Encycl Med Chir Paris* : Elsevier 1996.
- Assal JP, Albeanu A, Peter-Riesch B, Vaucher J. [Cost of training a diabetes mellitus patient. Effects on the prevention of amputation]. *Diabete Metab.* 1993; 19: 491–495.
- Barbin L, Rousseau C, Jousset N, Casey R, Debouverie M, Vukusic S, et al. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology* 2016; 86: 771–778.
- Barlow J, Turner A, Edwards R, Gilchrist M. A randomised controlled trial of lay-led self-management for people with multiple sclerosis. *Patient Educ. Couns.* 2009; 77: 81–89.
- Barlow J, Wright C, Sheasby J, Turner A, Hainsworth J. Self-management approaches for people with chronic conditions: a review. *Patient Educ. Couns.* 2002; 48: 177–187.
- Baumstarck-Barrau K, Pelletier J, Simeoni M-C, Auquier P, MusiQoL Study Group. [French validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire]. *Rev. Neurol. (Paris)* 2011; 167: 511–521.
- Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 263–273.
- Benedict RHB, Wahlgig E, Bakshi R, Fishman I, Munschauer F, Zivadinov R, et al. Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J. Neurol. Sci.* 2005; 231: 29–34.
- Bevan C, Gelfand JM. Therapeutic management of severe relapses in multiple sclerosis. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2015; 17: 345.
- Bodenheimer T, Lorig K, Holman H, Grumbach K. Patient self-management of chronic disease in primary care. *JAMA* 2002; 288: 2469–2475.
- Bove R, Chitnis T. Sexual disparities in the incidence and course of MS. *Clin. Immunol. Orlando Fla* 2013; 149: 201–210.
- Brittle N, Brown M, Mant J, McManus R, Riddoch J, Sackley C. Short-term effects on mobility, activities of daily living and health-related quality of life of a Conductive Education programme for adults with multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke. *Clin. Rehabil.* 2008; 22: 329–337.

Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 657–665.

Chang CH, Cella D, Fernández O, Luque G, de Castro P, de Andrés C, et al. Quality of life in multiple sclerosis patients in Spain. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2002; 8: 527–531.

Charil A, Yousry TA, Rovaris M, Barkhof F, De Stefano N, Fazekas F, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of ‘no better explanation’. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 841–852.

Chen C. Evaluating medication adherence to disease modifying therapy (DMT) and the associated factors, using data from the Pacific Northwest MS Registry (PNWMSR). Poster 34519. ECTRIMS 2013.

Clerico M, Barbero P, Contessa G, Ferrero C, Durelli L. Adherence to interferon-beta treatment and results of therapy switching. *J. Neurol. Sci.* 2007; 259: 104–108.

Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 2012; 380: 1819–1828.

Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 2012; 380: 1829–1839.

Colombo C, Mosconi P, Confalonieri P, Baroni I, Traversa S, Hill SJ, et al. Web search behavior and information needs of people with multiple sclerosis: focus group study and analysis of online postings. *Interact. J. Med. Res.* 2014; 3: e12.

Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet Lond. Engl.* 2001; 357: 1576–1582.

Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 2009; 374: 1503–1511.

Confavreux C, O’Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 247–256.

Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain J. Neurol.* 2006; 129: 606–616.

Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain J. Neurol.* 2003; 126: 770–782.

Correale J, Gaitán MI. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein-Barr virus infection. *Acta Neurol. Scand.* 2015; 132: 46–55.

Cosburn M, Ingram G, Hirst C, Ben-Shlomo Y, Pickersgill TP, Robertson NP. Age at onset as a determinant of presenting phenotype and initial relapse recovery in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2012; 18: 45–54.

Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape J. Med.* 2008; 10: 225.

Cross AH, Naismith RT. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J. Intern. Med.* 2014; 275: 350–363.

Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2008; 14: 35–53.

Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F, LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15: 916–921.

Deccache A, Lavendhomme E. Information et éducation du patient, des fondements aux méthodes. Bruxelles : De Boeck Université 1989

Demaille-Wlodyka S, Donze C, Givron P, Gallien P, ETP Sofmer Group. Self care programs and multiple sclerosis: physical therapeutics treatment - literature review. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2011; 54: 109–128.

Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18: 69–77.

D'Ivernois JF, Gagnayre R. Apprendre à éduquer le patient. Approche pédagogique. Paris : Vigot 2004.

Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD, Paty DW, Warren S, Hader W, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 1638–1642.

Ennis M, Thain J, Boggild M, Baker GA, Young CA. A randomized controlled trial of a health promotion education programme for people with multiple sclerosis. *Clin. Rehabil.* 2006; 20: 783–792.

Feicke J, Spörhase U, Köhler J, Busch C, Wirtz M. A multicenter, prospective, quasi-experimental evaluation study of a patient education program to foster multiple sclerosis self-management competencies. *Patient Educ. Couns.* 2014; 97: 361–369.

Feys P, Giovannoni G, Dijsselbloem N, Centonze D, Eelen P, Lykke Andersen S. The importance of a multi-disciplinary perspective and patient activation programmes in MS management. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2016; 22: 34–46.

Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 292–303.

Fitzgerald KC, Munger KL, Köchert K, Arnason BGW, Comi G, Cook S, et al. Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. *JAMA Neurol.* 2015; 72: 1458–1465.

Fournier C, Chabert A, Mosnier-Pudar H, Aujoulat I, Fagot-Campagna A and Gautier A. Etude ENTRED 2007-2010. Rapport concernant : l'information et l'éducation reçues par les personnes diabétiques, les pratiques éducatives des médecins, ainsi que les attentes des personnes diabétiques et des médecins. INPES, décembre 2011. Téléchargeable sur [www.inpes.santepubliquefrance.fr](http://www.inpes.santepubliquefrance.fr)

Fraser C, Hadjimichael O, Vollmer T. Predictors of adherence to Copaxone therapy in individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurosci. Nurs. J. Am. Assoc. Neurosci. Nurses* 2001; 33: 231–239.

Fraser C, Hadjimichael O, Vollmer T. Predictors of adherence to glatiramer acetate therapy in individuals with self-reported progressive forms of multiple sclerosis. *J. Neurosci. Nurs. J. Am. Assoc. Neurosci. Nurses* 2003; 35: 163–170.

Fraser C, Polito S. A comparative study of self-efficacy in men and women with multiple sclerosis. *J. Neurosci. Nurs. J. Am. Assoc. Neurosci. Nurses* 2007; 39: 102–106.

Fraser R, Ehde D, Amtmann D, Verrall A, Johnson KL, Johnson E, et al. Self-management for people with multiple sclerosis: report from the first international consensus conference, november 15, 2010. *Int. J. MS Care* 2013; 15: 99–106.

- Freeman JA, Hobart JC, Thompson AJ. Does adding MS-specific items to a generic measure (the SF-36) improve measurement? *Neurology* 2001; 57: 68–74.
- Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain J. Neurol.* 2010; 133: 1889–1899.
- Gal G, Pardo K, Gibelin M, Fabre M, Fouillat S, Deflisque M, Clavelou P. Education thérapeutique des patients atteints de sclérose en plaques en réseau neuro SEP Auvergne. *Revue Neurologique* 2013.
- Gallien P, Nicolas B, Robineau S, Pétrilli S, Houedakor J, Durufle A. Physical training and multiple sclerosis. *Ann. Readaptation Med. Phys. Rev. Sci. Soc. Française Reeduction Fonct. Readaptation Med. Phys.* 2007; 50: 373–376, 369–372.
- Galushko M, Golla H, Strupp J, Karbach U, Kaiser C, Ernstmann N, et al. Unmet needs of patients feeling severely affected by multiple sclerosis in Germany: a qualitative study. *J. Palliat. Med.* 2014; 17: 274–281.
- Ganguli A, Clewell J, Shillington AC. The impact of patient support programs on adherence, clinical, humanistic, and economic patient outcomes: a targeted systematic review. *Patient Prefer. Adherence* 2016; 10: 711–725.
- Garfield AC, Lincoln NB. Factors affecting anxiety in multiple sclerosis. *Disabil. Rehabil.* 2012; 34: 2047–2052.
- Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015; 5: e00362.
- Ghahari S, Khoshbin LS, Forwell SJ. The multiple sclerosis self-management scale: clinicometric testing. *Int. J. MS Care* 2014; 16: 61–67.
- Giordano A, Uccelli MM, Pucci E, Martinelli V, Borreani C, Lugaesi A, et al. The Multiple Sclerosis Knowledge Questionnaire: a self-administered instrument for recently diagnosed patients. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2010; 16: 100–111.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1098–1107.
- Hartung H-P, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet Lond. Engl.* 2002; 360: 2018–2025.
- HAS. Actes et Prestations Affection de Longue Durée - N°25 : Sclérose en plaques. Les Parcours de Soins, juillet 2015. Téléchargeable sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
- HAS. Éducation thérapeutique du patient. Comment la proposer et la réaliser ?, juin 2007. Téléchargeable sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- HAS. Éducation thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation juin 2007. Téléchargeable sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- HAS. Évaluation quadriennale d'un programme d'éducation thérapeutique du patient : une démarche d'auto-évaluation. Guide méthodologique pour les coordonnateurs et les équipes, mai 2014. Téléchargeable sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- HAS. Guide - Affection de longue durée. Sclérose en Plaques, septembre 2006. Téléchargeable sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- HAS. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques, juin 2007. Téléchargeable sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la mise en œuvre de l'éducation thérapeutique du patient depuis la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST), décembre 2014. Téléchargeable sur [www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr).

Hay MC, Strathmann C, Lieber E, Wick K, Giesser B. Why patients go online: multiple sclerosis, the internet, and physician-patient communication. *The Neurologist* 2008; 14: 374–381.

Heesen C, Kasper J, Köpke S, Richter T, Segal J, Mühlhauser I. Informed shared decision making in multiple sclerosis--inevitable or impossible? *J. Neurol. Sci.* 2007; 259: 109–117.

Heesen C, Kasper J, Segal J, Köpke S, Mühlhauser I. Decisional role preferences, risk knowledge and information interests in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2004; 10: 643–650.

Heesen C, Köpke S, Solari A, Geiger F, Kasper J. Patient autonomy in multiple sclerosis--possible goals and assessment strategies. *J. Neurol. Sci.* 2013; 331: 2–9.

Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 406–419.

Holman H, Lorig K. Patient self-management: a key to effectiveness and efficiency in care of chronic disease. *Public Health Rep. Wash. DC 1974* 2004; 119: 239–243.

Honarmand K, Feinstein A. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2009; 15: 1518–1524.

Hopman WM, Harrison MB, Coo H, Friedberg E, Buchanan M, VanDenKerkhof EG. Associations between chronic disease, age and physical and mental health status. *Chronic Dis. Can.* 2009; 29: 108–116.

Ingwersen J, Aktas O, Hartung H-P. Advances in and Algorithms for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* 2016; 13: 47–57.

Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43: 655–661.

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 851–862.

Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann. Neurol.* 1996; 39: 285–294.

Jacquat D. Rapport au premier ministre. Education thérapeutique du patient. Propositions pour une mise en œuvre rapide et pérenne, juin 2010. Téléchargeable sur [www.social-sante.gouv.fr](http://www.social-sante.gouv.fr)

Janssens ACJW, van Doorn PA, de Boer JB, van der Meché FGA, Passchier J, Hintzen RQ. Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. *Acta Neurol. Scand.* 2003; 108: 389–395.

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268–1276.

Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology* 2015; 44: 199–214.

Kalincik T, Horakova D, Spelman T, Jokubaitis V, Trojano M, Lugeski A, et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2015; 77: 425–435.

- Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur. Neurol.* 2014; 72: 132–141.
- Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 387–401.
- Kersten P, McLellan DL, Gross-Paju K, Grigoriadis N, Bencivenga R, Beneton C, et al. A questionnaire assessment of unmet needs for rehabilitation services and resources for people with multiple sclerosis: results of a pilot survey in five European countries. Needs Task group of MARCH (Multiple Sclerosis and Rehabilitation, Care and Health Services Research in Europe). *Clin. Rehabil.* 2000; 14: 42–49.
- Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2013; 73: 705–713.
- Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol.* 2013; 13: 128.
- Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, Skaramagas TT, O'Connor PW, Simon JH, et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch. Neurol.* 2012; 69: 183–190.
- Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 520–532.
- Koch-Henriksen N, Sorensen PS. Why does the north-south gradient of incidence of multiple sclerosis seem to have disappeared on the northern hemisphere? *J. Neurol. Sci.* 2011; 311: 58–63.
- Köpke S, Kasper J, Mühlhauser I, Nübling M, Heesen C. Patient education program to enhance decision autonomy in multiple sclerosis relapse management: a randomized-controlled trial. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2009; 15: 96–104.
- Köpke S, Solari A, Khan F, Heesen C, Giordano A. Information provision for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014: CD008757.
- Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2007; 13: 67–72.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
- Lagger G, Pataky Z, Golay A. Efficacy of therapeutic patient education in chronic diseases and obesity. *Patient Educ. Couns.* 2010; 79: 283–286.
- Le Page E, Leray E, Taurin G, Coustans M, Chaperon J, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008; 79: 52–56.
- Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev. Neurol. (Paris)* 2016; 172: 3–13.
- Leray E, Vukusic S, Debouverie M, Clanet M, Brochet B, de Sèze J, et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PloS One* 2015; 10: e0132033.
- Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain J. Neurol.* 2010; 133: 1900–1913.
- Lorig KR, Holman H. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms. *Ann. Behav. Med. Publ. Soc. Behav. Med.* 2003; 26: 1–7.

Lorig KR, Sobel DS, Ritter PL, Laurent D, Hobbs M. Effect of a self-management program on patients with chronic disease. *Eff. Clin. Pract. ECP* 2001; 4: 256–262.

Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907–911.

Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–286.

Marks R, Allegrante JP, Lorig K. A review and synthesis of research evidence for self-efficacy-enhancing interventions for reducing chronic disability: implications for health education practice (part I). *Health Promot. Pract.* 2005; 6: 37–43.

Marrie RA, Salter AR, Tyry T, Fox RJ, Cutter GR. Preferred sources of health information in persons with multiple sclerosis: degree of trust and information sought. *J. Med. Internet Res.* 2013; 15: e67.

Mathiowetz VG, Finlayson ML, Matuska KM, Chen HY, Luo P. Randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2005; 11: 592–601.

McCabe MP, Firth L, O'Connor E. A comparison of mood and quality of life among people with progressive neurological illnesses and their caregivers. *J. Clin. Psychol. Med. Settings* 2009; 16: 355–362.

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 121–127.

McGuigan C, Craner M, Guadagno J, Kapoor R, Mazibrada G, Molyneux P, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2016; 87: 117–125.

Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M, Pill MW. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J. Manag. Care Pharm. JMCP* 2013; 19: S24-40.

Miller A, Dishon S. Health-related quality of life in multiple sclerosis: The impact of disability, gender and employment status. *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* 2006; 15: 259–271.

Miller DH, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. *Neurology* 2015; 84: 1145–1152.

Miller LV, Goldstein J. More efficient care of diabetic patients in a county-hospital setting. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286: 1388–1391.

Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 518–524.

Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative. Plan 2007-2011, pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques. Avril 2007. Téléchargeable sur [www.social-sante.gouv.fr](http://www.social-sante.gouv.fr)

Mitchell AJ, Benito-León J, González J-MM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 556–566.

Mohr DC, Boudewyn AC, Likosky W, Levine E, Goodkin DE. Injectable medication for the treatment of multiple sclerosis: the influence of self-efficacy expectations and injection anxiety on adherence and ability to self-inject. *Ann. Behav. Med. Publ. Soc. Behav. Med.* 2001; 23: 125–132.

Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Neilley LK, Griffin C, et al. Therapeutic expectations of patients with multiple sclerosis upon initiating interferon beta-1b: relationship to adherence to treatment. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 1996; 2: 222–226.

Morreau T. Prevalence of multiple sclerosis in 2012 from the french health insurance data. *Présentation P790.ECTRIMS 2015.*

Motl RW, McAuley E, Wynn D, Sandroff B, Suh Y. Physical activity, self-efficacy, and health-related quality of life in persons with multiple sclerosis: analysis of associations between individual-level changes over one year. *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* 2013; 22: 253–261.

Murray TJ. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J. Neurol. Sci.* 2009; 277 Suppl 1: S3-8.

Ng A, Kennedy P, Hutchinson B, Ingram A, Vondrell S, Goodman T, et al. Self-efficacy and health status improve after a wellness program in persons with multiple sclerosis. *Disabil. Rehabil.* 2013; 35: 1039–1044.

Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI. Quality of life as a predictor for change in disability in MS. *Neurology* 2000; 55: 51–54.

O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1293–1303.

O'Gorman C, Lin R, Stankovich J, Broadley SA. Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology* 2013; 40: 1–12.

Olerup O, Hillert J. HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. *Tissue Antigens* 1991; 38: 1–15.

O'Rourke KET, Hutchinson M. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2005; 11: 46–50.

Patti F, Cacopardo M, Palermo F, Ciancio MR, Lopes R, Restivo D, et al. Health-related quality of life and depression in an Italian sample of multiple sclerosis patients. *J. Neurol. Sci.* 2003; 211: 55–62.

Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2013; 6: 81–116.

Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, Richman S, Pace A, Lee S, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann. Neurol.* 2014; 76: 802–812.

Plow MA, Finlayson M, Rezac M. A scoping review of self-management interventions for adults with multiple sclerosis. *PM R* 2011; 3: 251–262.

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 899–910.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 292–302.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.* 1983; 13: 227–231.

Potter K, Cohen ET, Allen DD, Bennett SE, Brandfass KG, Widener GL, et al. Outcome measures for individuals with multiple sclerosis: recommendations from the American Physical Therapy Association Neurology Section task force. *Phys. Ther.* 2014; 94: 593–608.

Pugliatti M, Riise T, Nortvedt MW, Carpentras G, Sotgiu MA, Sotgiu S, et al. Self-perceived physical functioning and health status among fully ambulatory multiple sclerosis patients. *J. Neurol.* 2008; 255: 157–162.

- Rae-Grant AD, Turner AP, Sloan A, Miller D, Hunziker J, Haselkorn JK. Self-management in neurological disorders: systematic review of the literature and potential interventions in multiple sclerosis care. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2011; 48: 1087–1100.
- Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 727–739.
- Ramagopalan SV, Link J, Byrnes JK, Dymont DA, Giovannoni G, Hintzen RQ, et al. HLA-DRB1 and month of birth in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 2107–2111.
- Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet Lond. Engl.* 1998; 352: 1498–1504.
- Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis—a quiet revolution. *Nat. Rev. Neurol.* 2015; 11: 134–142.
- Reynard AK, Sullivan AB, Rae-Grant A. A systematic review of stress-management interventions for multiple sclerosis patients. *Int. J. MS Care* 2014; 16: 140–144.
- Río J, Castelló J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Horga A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2009; 15: 848–853.
- Río J, Porcel J, Téllez N, Sánchez-Betancourt A, Tintoré M, Arévalo MJ, et al. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2005; 11: 306–309.
- Ruggieri RM, Palermo R, Vitello G, Gennuso M, Settiani N, Piccoli F. Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS < or = 3.5. *Acta Neurol. Scand.* 2003; 108: 323–326.
- Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat. Rev. Neurol.* 2015; 11: 379–389.
- Salou M, Elong Ngono A, Garcia A, Michel L, Laplaud D-A. [Adaptative immunity and pathophysiology of multiple sclerosis]. *Rev. Med. Interne* 2013; 34: 479–486.
- Sawcer S, Franklin RJM, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 700–709.
- Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2013; 81: 184–192.
- Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Deluca GC, Muraro PA, Ebers GC. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2013; 70: 214–222.
- Schmitt MM, Goverover Y, Deluca J, Chiaravalloti N. Self-efficacy as a predictor of self-reported physical, cognitive, and social functioning in multiple sclerosis. *Rehabil. Psychol.* 2014; 59: 27–34.
- Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1965; 122: 552–568.
- Shawaryn MA, Schiaffino KM, LaRocca NG, Johnston MV. Determinants of health-related quality of life in multiple sclerosis: the role of illness intrusiveness. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2002; 8: 310–318.
- Simeoni M, Auquier P, Fernandez O, Flachenecker P, Stecchi S, Constantinescu C, et al. Validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2008; 14: 219–230.

SOFMER. Guide méthodologique pour l'élaboration d'un programme d'éducation thérapeutique dans la sclérose en plaques dans le champ du handicap, décembre 2013.

Solari A, Acquarone N, Pucci E, Martinelli V, Marrosu MG, Trojano M, et al. Communicating the diagnosis of multiple sclerosis - a qualitative study. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2007; 13: 763–769.

Somerset M, Campbell R, Sharp DJ, Peters TJ. What do people with MS want and expect from health-care services? *Health Expect. Int. J. Public Particip. Health Care Health Policy* 2001; 4: 29–37.

Sormani M, Signori A, Stromillo M, De Stefano N. Refining response to treatment as defined by the Modified Rio Score. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2013; 19: 1246–1247.

Sprangers MA, de Regt EB, Andries F, van Agt HM, Bijl RV, de Boer JB, et al. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? *J. Clin. Epidemiol.* 2000; 53: 895–907.

Stockl KM, Shin JS, Gong S, Harada AS m, Solow BK, Lew HC. Improving patient self-management of multiple sclerosis through a disease therapy management program. *Am. J. Manag. Care* 2010; 16: 139–144.

Stuifbergen AK, Becker H, Blozis S, Timmerman G, Kullberg V. A randomized clinical trial of a wellness intervention for women with multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003; 84: 467–476.

Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JPA. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014; 348: g2035.

Thomas S, Thomas PW, Nock A, Slingsby V, Galvin K, Baker R, et al. Development and preliminary evaluation of a cognitive behavioural approach to fatigue management in people with multiple sclerosis. *Patient Educ. Couns.* 2010; 78: 240–249.

Trapp BD, Nave K-A. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu. Rev. Neurosci.* 2008; 31: 247–269.

Turner AP, Wallin MT, Sloan A, Maloni H, Kane R, Martz L, et al. Clinical management of multiple sclerosis through home telehealth monitoring: results of a pilot project. *Int. J. MS Care* 2013; 15: 8–14.

Turpin KVL, Carroll LJ, Cassidy JD, Hader WJ. Deterioration in the health-related quality of life of persons with multiple sclerosis: the possible warning signs. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2007; 13: 1038–1045.

Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LME, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2014; 20: 705–716.

Viñas JM. Réseaux de santé et filières de soins. *Actualité et dossier en santé publique*, septembre 1998 n°24.

Visschedijk M a. J, Uitdehaag BMJ, Klein M, van der Ploeg E, Collette EH, Vleugels L, et al. Value of health-related quality of life to predict disability course in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 2046–2050.

Vlahiotis A, Sedjo R, Cox ER, Burroughs TE, Rauchway A, Lich R. Gender differences in self-reported symptom awareness and perceived ability to manage therapy with disease-modifying medication among commercially insured multiple sclerosis patients. *J. Manag. Care Pharm. JMCP* 2010; 16: 206–216.

Ware JE, Gandek B, Kosinski M, Aaronson NK, Apolone G, Brazier J, et al. The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J. Clin. Epidemiol.* 1998; 51: 1167–1170.

Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care* 1992; 30: 473–483.

Willer CJ, Dymont DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC, Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003; 100: 12877–12882.

Wilski M, Tasiemski T. Health-related quality of life in multiple sclerosis: role of cognitive appraisals of self, illness and treatment. *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* 2016; 25: 1761–1770.

Wilski M, Tasiemski T, Kocur P. Demographic, socioeconomic and clinical correlates of self-management in multiple sclerosis. *Disabil. Rehabil.* 2015; 37: 1970–1975.

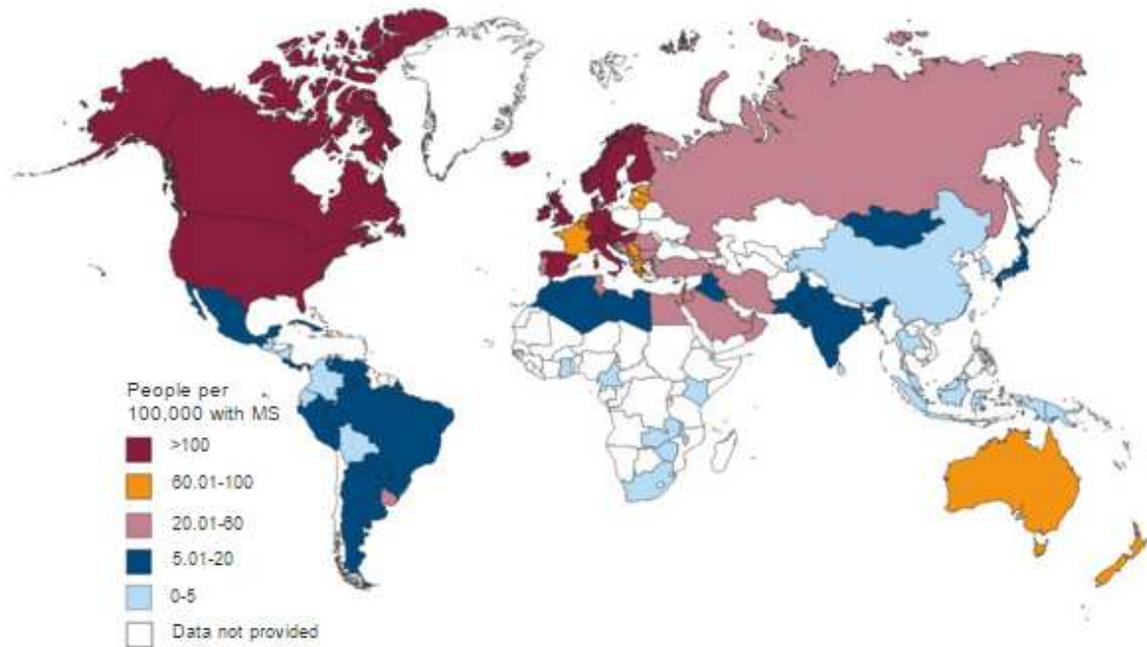
Wilski M, Tomczak M. Comparison of Personal Resources in Patients Who Differently Estimate the Impact of Multiple Sclerosis. *Ann. Behav. Med. Publ. Soc. Behav. Med.* 2016

World Health Organization. Therapeutic Patient Education. Continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases. Copenhagen : WHO ; 1996.

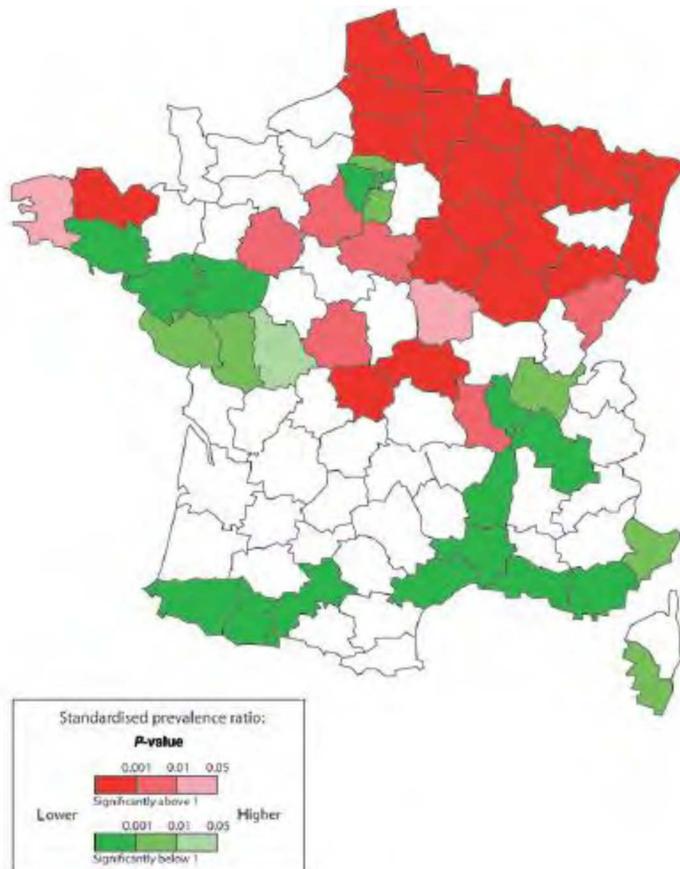
Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, Giovannoni G, Palavra F, Tomic D, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2016; 263: 1053–1065.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67: 361–370.

## ANNEXES :

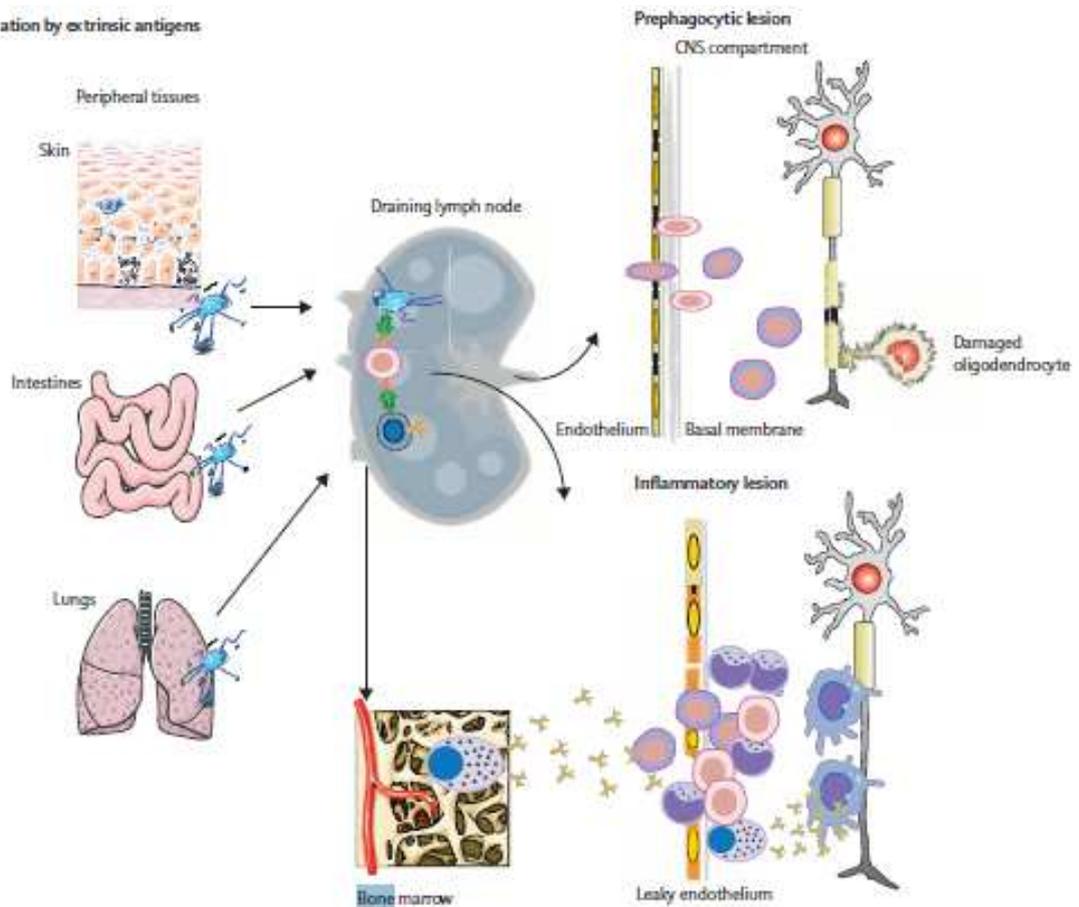


Annexe 1 : Carte de la prévalence mondiale de la SEP (d'après l'Atlas MSIF, 2013)

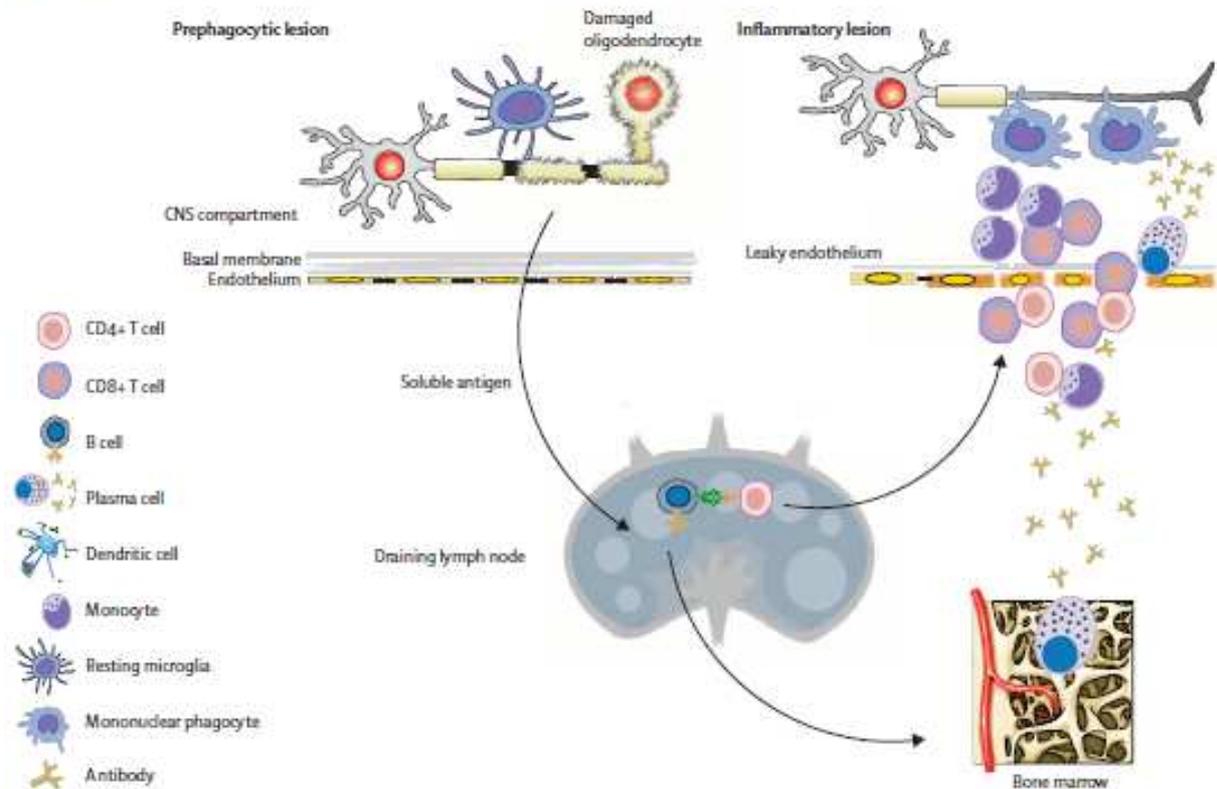


Annexe 2 : Carte de la prévalence française de la SEP (Fromont *et al*, 2010)

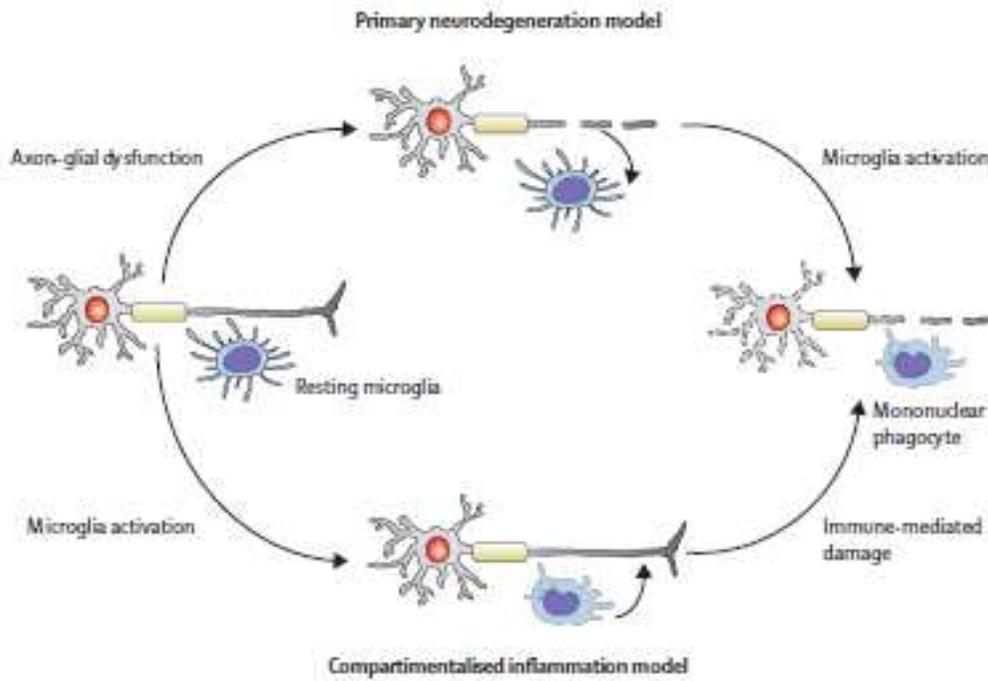
**A Primary activation by extrinsic antigens**



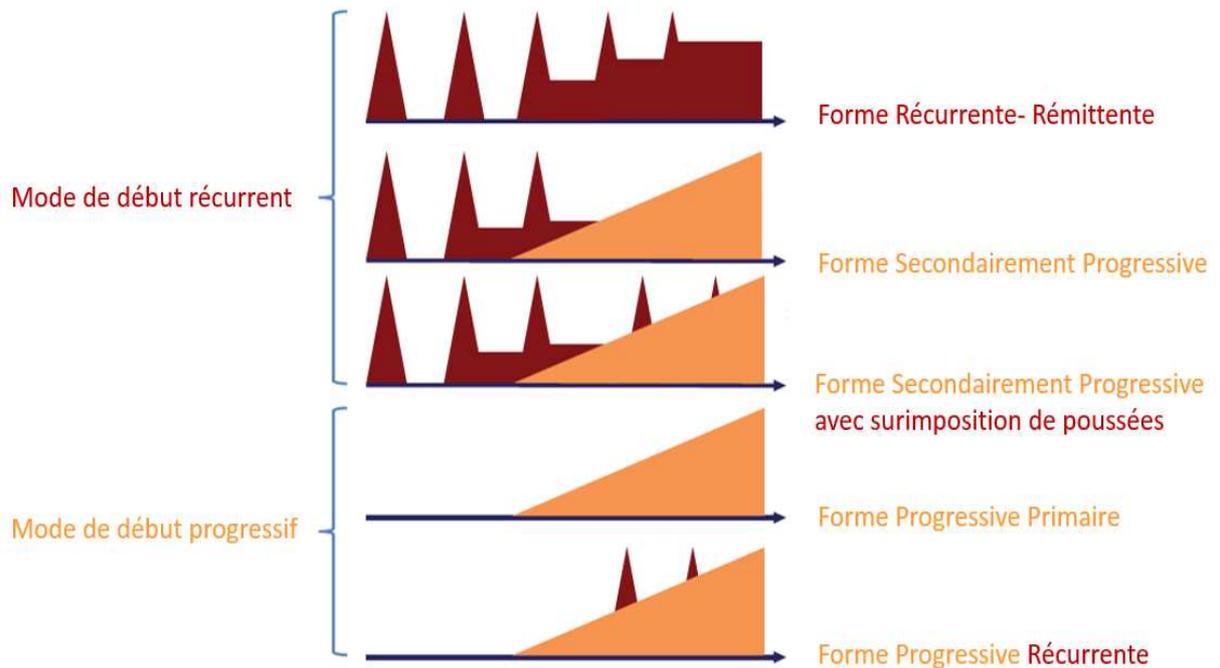
**B Primary activation by intrinsic antigens**



Annexe 3 : Illustration des deux principales hypothèses physiopathologiques dysimmunitaires proposées dans la genèse de la SEP (Hemmer *et al*, 2015)

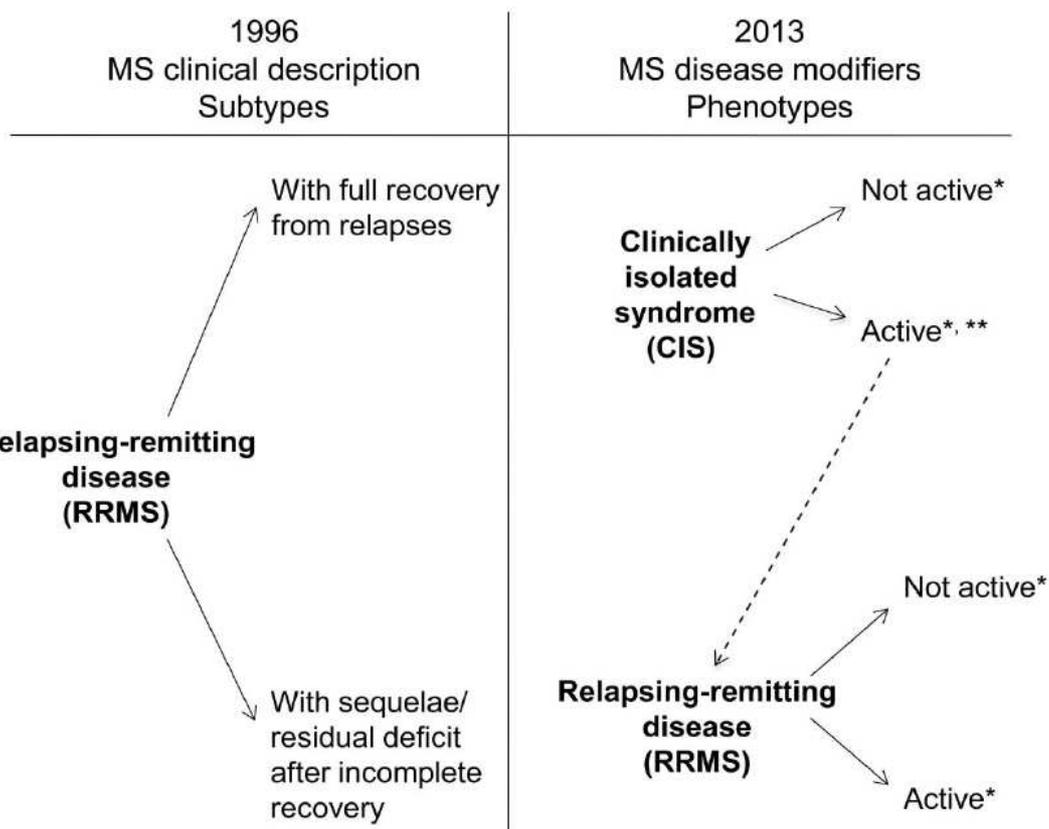


Annexe 4 : Illustration de la physiopathologie de la SEP en phase progressive (Hemmer *et al*, 2015)



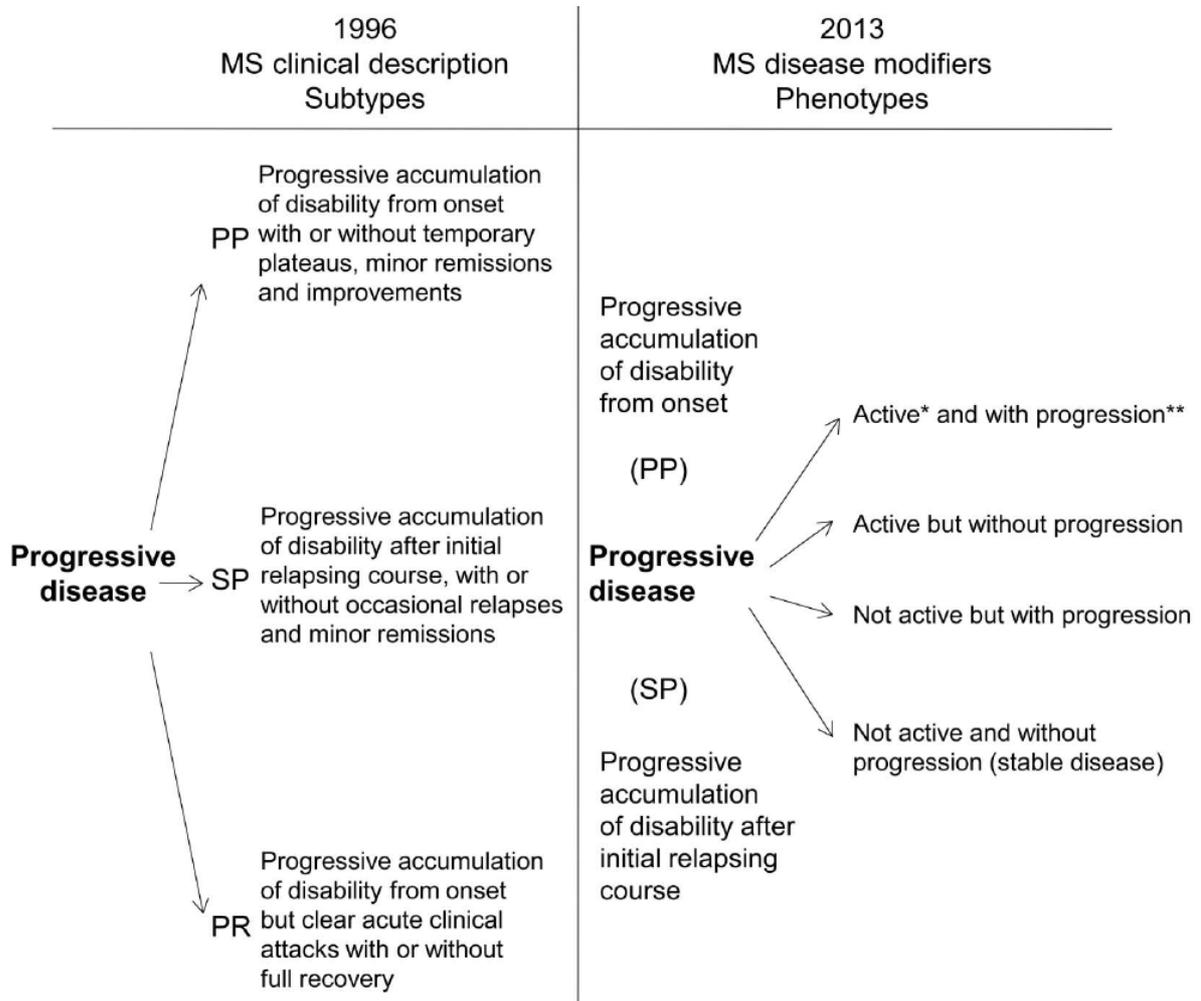
Annexe 5 : Illustration des différentes formes évolutives de SEP (Kamm *et al*, 2014)

En rouge : poussées. En orange : progression du handicap. En abscisse : le temps.



\*Activity determined by clinical relapses and/or MRI activity (contrast-enhancing lesions; new or unequivocally enlarging T2 lesions assessed at least annually); if assessments are not available, activity is "indeterminate." \*\*CIS, if subsequently clinically active and fulfilling current multiple sclerosis (MS) diagnostic criteria, becomes relapsing-remitting MS (RRMS).

Annexe 6 : Évolution de la description phénotypique de SEP RR entre 1996 et 2013 (Lublin *et al*, 2014)



\*Activity determined by clinical relapses assessed at least annually and/or MRI activity (contrast-enhancing lesions; new and unequivocally enlarging T2 lesions). \*\*Progression measured by clinical evaluation, assessed at least annually. If assessments are not available, activity and progression are "indeterminate." MS = multiple sclerosis; PP = primary progressive; PR = progressive relapsing; SP = secondary progressive.

Annexe 7 : Évolution de la description phénotypique de SEP de forme progressive entre 1996 et 2013 (Lublin *et al.*, 2014)

| Catégorie                      | Nombre de poussées | Nombre de lésions |              | Bandes oligoclonales, Index IgG |
|--------------------------------|--------------------|-------------------|--------------|---------------------------------|
|                                |                    | Clinique          | Paraclinique |                                 |
| <b>Cliniquement définie</b>    | 2                  | 2                 |              |                                 |
|                                | 2                  | 1                 | et 1         |                                 |
| <b>Biologiquement définie</b>  | 2                  | 1                 | ou 1         | +                               |
|                                | 1                  | 2                 |              | +                               |
|                                | 1                  | 1                 | ou 1         | +                               |
| <b>Cliniquement probable</b>   | 2                  | 1                 |              |                                 |
|                                | 1                  | 2                 |              |                                 |
|                                | 1                  | 1                 | et 1         |                                 |
| <b>Biologiquement probable</b> | 2                  | -                 | -            | +                               |

Poser et al., 1983 (*Source HAS*)

### Annexe 8 : Critères diagnostiques de Poser

| Clinical presentation  | Additional data needed for MS diagnosis   |
|--|---|
| ≥2 attacks; objective clinical evidence of ≥2 lesions  | None  |
| ≥2 attacks; objective clinical evidence of 1 lesion  | Dissemination in space, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRI</li> <li>Or</li> <li>• ≥ 2 MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF</li> <li>Or</li> <li>• Await further clinical attack implicating a different site</li> </ul>   |
| 1 attack; objective clinical evidence of ≥2 lesions  | • Dissemination in time, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRI</li> <li>Or</li> <li>• Second clinical attack</li> </ul>   |
| 1 attack; objective clinical evidence of 1 lesion (monosymptomatic presentation; clinically isolated syndrome) | • Dissemination in space, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRI</li> <li>Or</li> <li>• ≥ 2 MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF</li> <li>And</li> <li>• Dissemination in time, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRI</li> <li>Or</li> <li>• Second clinical attack</li> </ul> </li> </ul>  |
| Insidious neurologic progression suggestive of MS (primary progressive MS)                                     | • Positive CSF<br>And<br>• Dissemination in space, demonstrated by<br>1) Nine or more T2 lesions in brain,<br>or 2) 2 or more lesions in spinal cord,<br>or 3) 4-8 brain plus 1 spinal cord lesion<br>Or<br>• abnormal VEP associated with 4-8 brain lesions, or with fewer than 4 brain lesions plus 1 spinal cord lesion demonstrated by MRI<br>And<br>• Dissemination in time, demonstrated by MRI<br>Or<br>• Continued progression for 1 year |

### Annexe 9 : Critères diagnostiques Mc Donald 2001

|                 | 2001   | 2005   | 2010   |
|-----------------|--|--|--|
| MRI DIS         | <ul style="list-style-type: none"> <li>≥3 of:</li> <li>• ≥9 T2 lesions or ≥1 enhancing lesion</li> <li>• ≥3 periventricular lesions</li> <li>• ≥1 juxtacortical lesion</li> <li>• ≥1 infratentorial lesion</li> </ul> 1 cord lesion can replace 1 brain lesion | <ul style="list-style-type: none"> <li>≥3 of:</li> <li>• ≥9 T2 lesions or ≥1 enhancing lesion</li> <li>• ≥3 periventricular lesions</li> <li>• ≥1 juxtacortical lesion</li> <li>• ≥1 infratentorial lesion</li> </ul> Any number of cord lesions can be included | <ul style="list-style-type: none"> <li>≥1 T2 lesions in ≥2 of the following areas:</li> <li>• Periventricular</li> <li>• Juxtacortical</li> <li>• Infratentorial</li> <li>• Spinal cord</li> </ul>       |
| MRI DIT         | <ul style="list-style-type: none"> <li>≥1 enhancing asymptomatic lesion</li> <li>≥3 months after CIS onset</li> <li>≥1 new T2 lesion on a scan obtained</li> <li>≥3 months after CIS</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>≥1 enhancing asymptomatic lesion</li> <li>≥3 months after CIS onset</li> <li>≥1 new T2 lesion on a scan obtained</li> <li>≥30 days after CIS</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Asymptomatic enhancing and nonenhancing lesions simultaneously present at any time</li> <li>≥1 new T2 or enhancing lesion on follow-up MRI at any time</li> </ul> |
| CSF to support? | Yes  | Yes – in RRMS  | No   |

Abbreviations: CIS – Clinically isolated syndrome; CSF – Cerebrospinal fluid; DIS – Dissemination in space; DIT – Dissemination in time; MRI – Magnetic resonance imaging; RRMS – Relapsing–remitting multiple sclerosis;

## Annexe 10 : Évolution des critères diagnostiques McDonald de 2001 à 2010

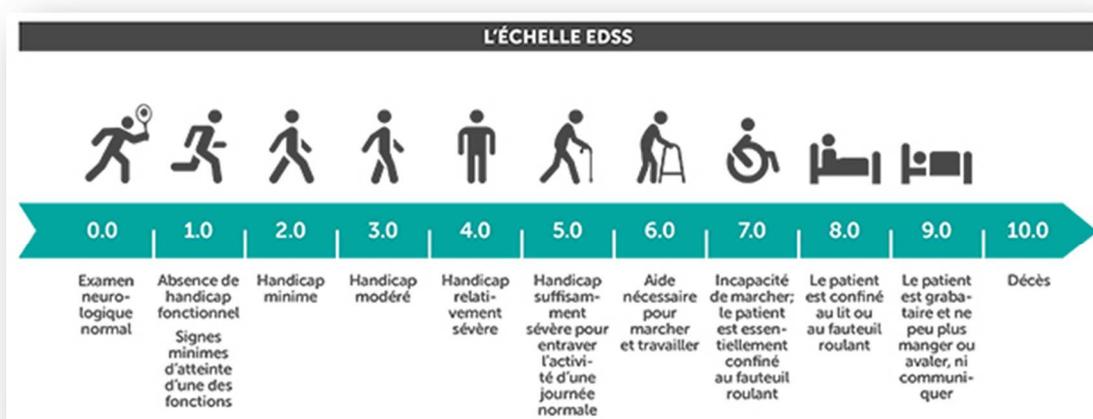
| Clinical presentation  | Additional data needed for MS diagnosis   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 2 attacks; objective clinical evidence of ≥ 2 lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack</li> <li>≥ 2 attacks; objective clinical evidence of 1 lesion</li> </ul> | None<br><br>Dissemination in space, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord)</li> </ul> Or <ul style="list-style-type: none"> <li>• Await a further clinical attack implicating a different CNS site</li> </ul> Dissemination in time, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time</li> </ul> Or <ul style="list-style-type: none"> <li>• A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan;</li> </ul> Or <ul style="list-style-type: none"> <li>• Second clinical attack</li> </ul>  |
| 1 attack; objective clinical evidence of ≥ 2 lesions   | Dissemination in space and time, demonstrated by:<br>For DIS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord)</li> </ul> Or <ul style="list-style-type: none"> <li>• Await a second clinical attack implicating a different CNS site;</li> </ul> And <ul style="list-style-type: none"> <li>• Second clinical attack</li> </ul> For DIT: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time</li> </ul> Or <ul style="list-style-type: none"> <li>• A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan;</li> </ul> Or <ul style="list-style-type: none"> <li>• Await a second clinical attack</li> </ul> |
| 1 attack; objective clinical evidence of 1 lesion (monosymptomatic presentation; clinically isolated syndrome)   | Dissemination in space and time, demonstrated by:<br>For DIS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord)</li> </ul> Or <ul style="list-style-type: none"> <li>• Await a second clinical attack implicating a different CNS site;</li> </ul> And <ul style="list-style-type: none"> <li>• Second clinical attack</li> </ul> For DIT: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time</li> </ul> Or <ul style="list-style-type: none"> <li>• A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan;</li> </ul> Or <ul style="list-style-type: none"> <li>• Await a second clinical attack</li> </ul> |
| Insidious neurologic progression suggestive of MS (primary progressive MS)   | 1 year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) plus 2 of 3 of the following criteria: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evidence for DIS in the brain based on ≥ 1 T2 lesions in the MS-characteristic (periventricular, juxtacortical, or infratentorial) regions</li> <li>2. Evidence for DIS in the spinal cord based on ≥ 2 T2 lesions in the cord</li> <li>3. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)</li> </ol>  |

## Annexe 11 : Critères diagnostiques Mc Donald 2010

|  | Lyon              | Rennes         | LORSEP          |
|--|-------------------|----------------|-----------------|
| Number of patients                       | 1844              | 2054           | 2871            |
| Gender (male/female, %)                  | 36/64             | 30/70          | 28/72           |
| Mean age at onset (years)                | 31.0 ( $\pm 10$ ) | ( $\pm 9.8$ )  | 33 ( $\pm 10$ ) |
| <b>Initial symptoms</b>                  |                   |                |                 |
| Optic neuritis                           | 18%               | 21%            | 19%             |
| Long-tract symptoms                      | 52%               | 51%            | 38%             |
| Brain-stem symptoms                      | 9%                | 12%            | 14%             |
| Combination                              | 21%               | 16%            | 28%             |
| <b>Initial course of MS</b>              |                   |                |                 |
| Relapsing                                | 85%               | 78%            | 87%             |
| Progressive                              | 15%               | 22%            | 13%             |
| <b>In relapsing MS</b>                   |                   |                |                 |
| > 1 relapse in first 2 years after onset | 52.3%             | 53%            | NA              |
| Sequelae after first relapse             | 17.5%             | 15%            | 15.8%           |
| Mean follow-up duration (years)          | 11 ( $\pm 10$ )   | 13 ( $\pm 9$ ) | 14 ( $\pm 9$ )  |

Annexe 12 : Principales données épidémiologiques à l'inclusion des patients suivis pour SEP au sein des grandes cohortes françaises (Leray *et al*, 2016).

NA : Not Applicable



Annexe 13 : Expanded Disability Status Scale (EDSS)

|                | Relapsing MS |        |        | Progressive MS |        |        |
|----------------|--------------|--------|--------|----------------|--------|--------|
|                | Lyon         | Rennes | LORSEP | Lyon           | Rennes | LORSEP |
| From CO to     |              |        |        |                |        |        |
| DSS 3          |              | 10.0   |        |                | 2.0    |        |
| DSS 4          | 11.4         |        | 15.9   | 0              |        | 3.0    |
| DSS 6          | 23.1         | 21.7   | 24.5   | 7.1            | 10.0   | 10.3   |
| DSS 7          | 33.1         |        |        | 13.4           |        |        |
| DSS 3 to DSS 6 |              | 7.4    |        |                | 6.4    |        |
| DSS 4 to DSS 6 | 5.7          |        | 3.0    | 5.4            |        | 4.0    |
| DSS 4 to DSS 7 | 12.1         |        |        | 12.0           |        |        |
| Median age at  |              |        |        |                |        |        |
| DSS 3          |              | 42.4   |        |                | 41.9   |        |
| DSS 4          | 44.8         |        |        | 42.1           |        |        |
| DSS 6          | 55.3         | 51.1   |        | 53.0           | 52.1   |        |

CO: clinical onset; DSS: Disability Status Scale.

Annexe 14 : Estimations de Kaplan- Meier des délais médians (en années) de survenue des principaux tournants évolutifs dans la progression du handicap selon les trois grandes cohortes françaises de patients atteints de SEP (Leray *et al*, 2016)

| PML risk estimates by index threshold in anti-JCV antibody positive patients with no prior IS use |   |              |              |
|---|---|--------------|--------------|
| Index result  | PML risk estimates (no prior immunosuppression use) |              |              |
|   | 1-24 Months   | 25-48 Months | 49-72 Months |
| <=0.9   | 1 in 10,000   | 1 in 3,333   | 1 in 2,500   |
| <=1.1   | 1 in 10,000   | 1 in 1,429   | 1 in 1,429   |
| <=1.3   | 1 in 10,000   | 1 in 1,000   | 1 in 833     |
| <=1.5   | 1 in 10,000   | 1 in 833     | 1 in 769     |
| >1.5  | 1 in 1,000  | 1 in 123     | 1 in 118     |

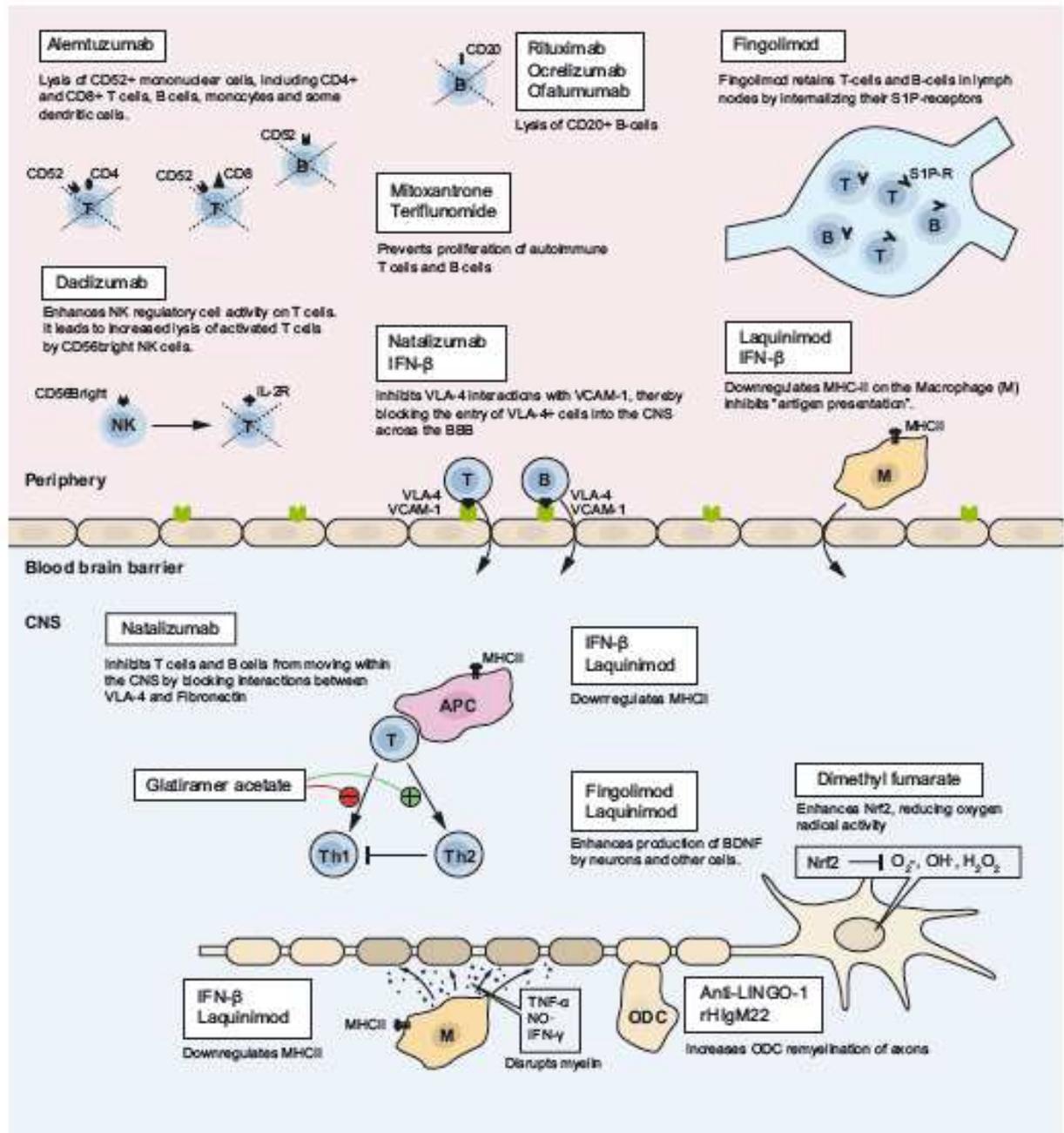
PML risk estimates for anti-JCV antibody index thresholds were calculated based on the current PML risk stratification algorithm (from September 2012) and predicted probabilities shown in Table 1 for the population at or below that particular index (0.9–1.5) and for the population above an index of 1.5. For index thresholds below 0.9, patient numbers were insufficient to allow for calculation of risk

Annexe 15 : Stratification du risque de LEMP en fonction du temps et du titre d'anticorps anti-virus JC chez des patients sans antécédent de traitement immunosuppresseur (Plavina *et al*, 2014)

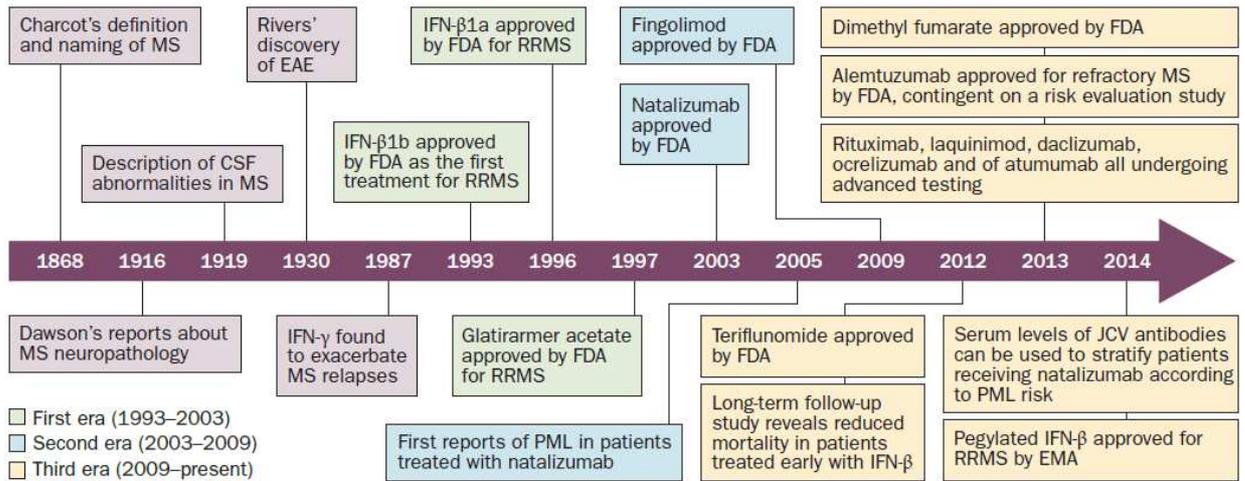
|             | Trade name                  | DMT           | Route | Dose   | FDA/EMA approval                | Mechanisms of action   | AE/SAEs   |   |   |
|-------------|-----------------------------|---------------|-------|--|---------------------------------|--|---|---|---|
| First-line  | Betaferon/Betaseron/Extavia | IFN-β1b       | s.c.  | 3 × weekly, 250 μg   | 1993/1995                       | Modulates multitude of cell-based functions including modulation of, e.g., IL-10, IL-4, IFN-γ, IL-17, TNF-α, osteopontin and others; stabilizes BBB, modulates cell trafficking across the BBB | Mainly injection site side effects, influenza-like symptoms; SAEs rare                              |   |   |
|             | Avonex                      | IFN-β1a       | i.m.  | 1 × weekly, 30 μg  | 1996/1996                       |  |   |   |   |
|             | Rebif                       | IFN-β1a       | s.c.  | 3 × weekly, usually 44 μg  | 2002/1998                       |  |   |   |   |
|             | Plegridy                    | PegIFN-β1a    | s.c.  | 125 μg, 2 × weekly   | 2014/2014                       |  |   |   |   |
|             | Copaxone                    | GA            | s.c.  | 20 mg daily or 40 mg 3 × weekly  | 1996/2001                       |  |   | Shifts from Th1- to Th2-driven immune response and others | Mainly injection site side effects; SAEs rare                       |
|             | Tecfidera                   | DMF           | p.o.  | 240 mg twice daily   | 2013/2014                       |  |   | Modulates Nrf-2 and others                                | Bowel disorder, flushing, very rarely PML                           |
|             | Aubagio                     | Teniflunomide | p.o.  | 14 mg daily  | 2012/2013                       |  |   | Inhibits proliferating lymphocytes by blocking DHODH      | Nausea, hair thinning, liver enzyme elevation, possibly teratogenic |
| Second-line | Gilenya                     | Fingolimod    | p.o.  | 0.5 mg daily   | 2010/2011                       | Inhibits lymphocyte egress from lymph nodes by modulation of SIP receptors   | Opportunistic infections, cardiac side effects (bradycardia, AV-node block), very rarely PML        |   |   |
|             | Tysabri                     | Natalizumab   | i.v.  | 300 mg, 4-weekly   | 2003 (and reapproved 2006)/2006 | Prevents lymphocytes from crossing BBB by blocking adhesion molecule α1β4-integrin   | PML, infusion reactions   |   |   |
|             | Lemtrada                    | Alemtuzumab   | i.v.  | 5 consecutive daily infusions of 12 mg; after 1 year, 3 more infusions | 2014/2013                       | Long-term depletion of CD52-positive cells (mainly lymphocytes)  | Very commonly in fusion reactions, autoimmune phenomena (thyroid, kidney), opportunistic infections |   |   |

FDA = Food and Drug Administration; EMA = European Medicines Agency; AE = adverse event; SAE = serious adverse event; IFN = interferon; pegIFN = pegylated interferon; GA = glatiramer acetate; IL = interleukin; TNF = tumor necrosis factor; BBB = blood-brain barrier; Th1 = T helper 1 cell; Th2 = T helper 2 cell; Nrf2 = nuclear factor E2-related factor; DHODH = dihydroorotate-dehydrogenase; SIP = sphingosine-1-phosphate; PML = progressive multifocal leukoencephalopathy; AV = atrioventricular

Annexe 16 : Résumé des différents traitements de fonds actuellement approuvés dans le traitement des SEP de forme RR (Ingwersen *et al*, 2016)



Annexe 17 : Illustration des modalités d'action des différents traitements de fond de la SEP (Cross and Naismith, 2014)

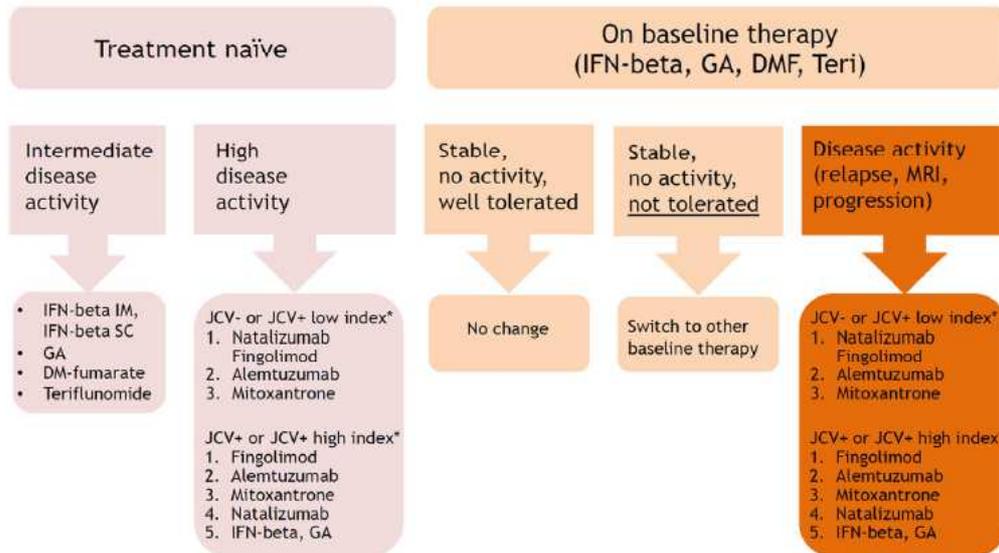


Annexe 18 : Historique des traitements de fond dans la SEP, de la 1<sup>ère</sup> à la 3<sup>ème</sup> ère (Ransohoff *et al*, 2015) CSF : cerebrospinal fluid, EAE : experimental autoimmune encephalomyelitis, JCV : polyomavirus JC, MS : Multiple Sclerosis, PML : Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, RRMS : relapsing-remitting MS.

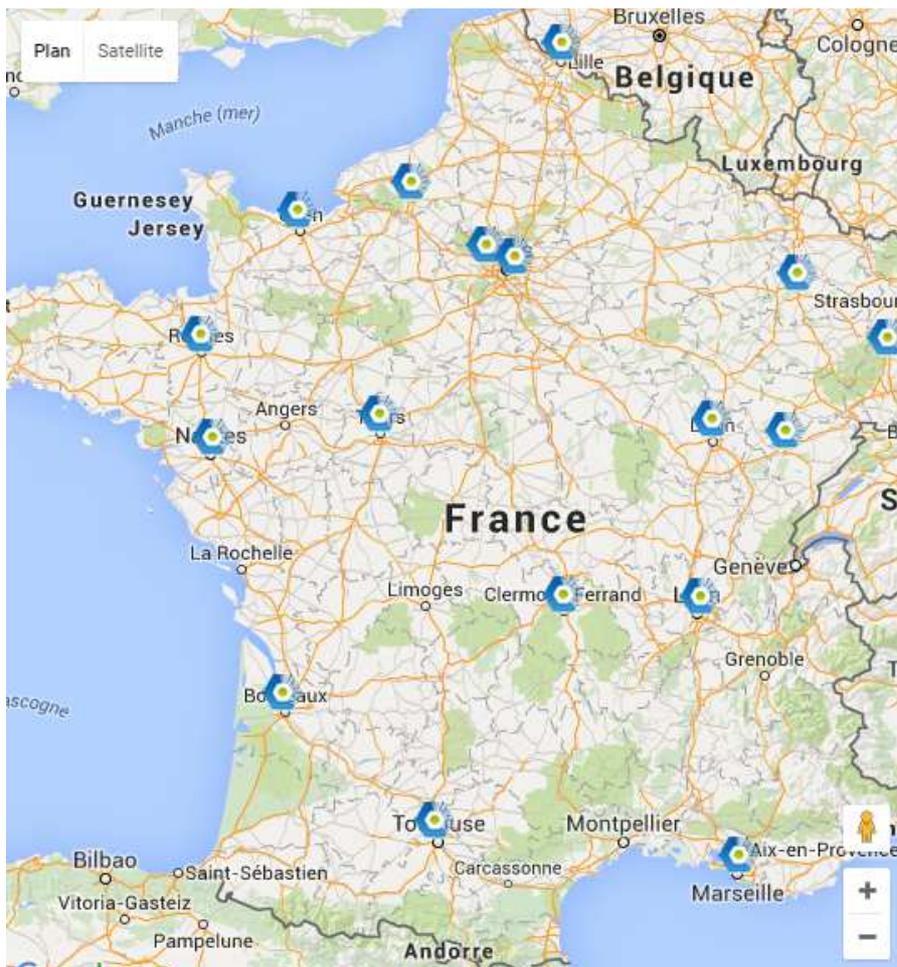
| Rio Score  |  | Modified Rio Score                                     |  |
|--|--|--|--|
| Criterion  | Change over the first year   | Criterion  | Change over the first year               |
| MRI criterion = 0  | $\leq 2$ active* T2 lesions  | MRI criterion = 0                                      | $\leq 4$ (5) <sup>†</sup> new T2 lesions |
| MRI criterion = 1  | $> 2$ active T2 lesions  | MRI criterion = 1                                      | $> 4$ (5) <sup>†</sup> new T2 lesions    |
| Relapse criterion = 0  | No relapses  | Relapse criterion = 0                                  | No relapses                              |
| Relapse criterion = 1  | $\geq 1$ relapse   | Relapse criterion = 1                                  | 1 relapse                                |
|  |  | Relapse criterion = 2                                  | $\geq 2$ relapses                        |
| EDSS criterion = 0   | Increase in EDSS score of $< 1$ point                                      | Not included   | Not included                             |
| EDSS criterion = 1   | Increase in EDSS score of $\geq 1$ point, sustained over at least 6 months |  |  |
| Rio Score = MRI criterion + relapse criterion + EDSS criterion |  | Modified Rio Score = MRI criterion + relapse criterion |  |

\*Active lesions defined as new or enlarging T2-weighted lesions plus gadolinium-enhancing lesions over the first year. <sup>†</sup>The cut-off of four lesions was in the validation set; the cut-off of five lesions was in the training set. Abbreviation: EDSS, Expanded Disability Status Scale.

Annexe 19 : Scores de Rio et Rio modifié (Sormani *et al*, 2013)



Annexe 20 : Suggestion schématique d'un algorithme thérapeutique dans la SEP de forme RR (Ingwersen *et al*, 2016)

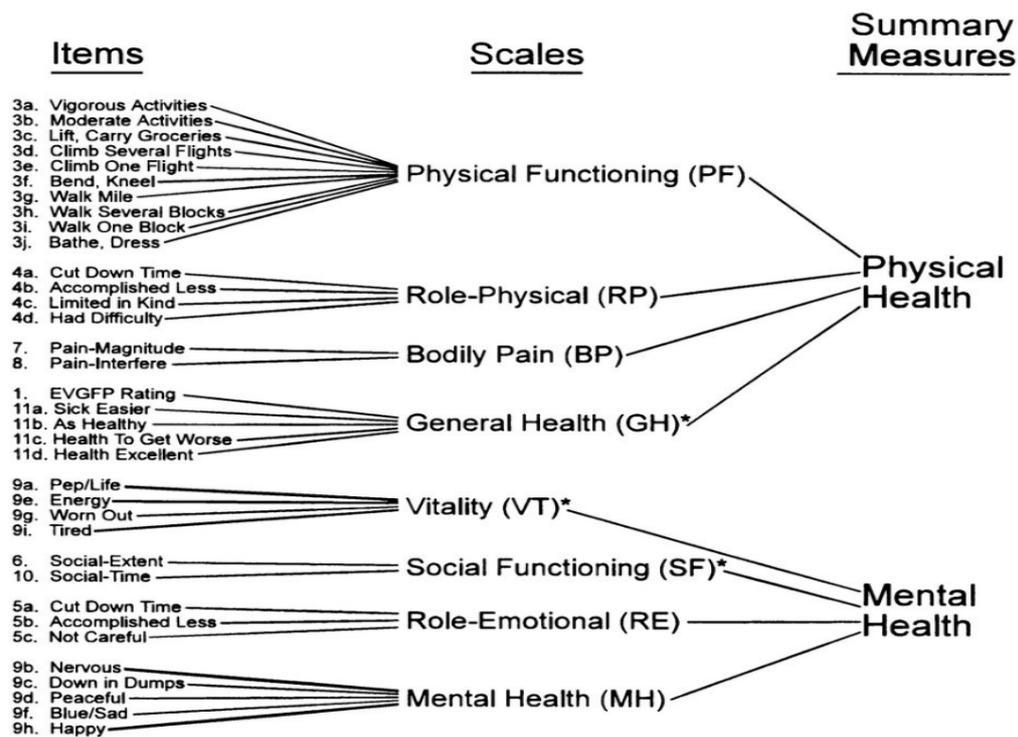


Annexe 21 : Répartition géographique des différents réseaux de santé français de prise en charge de la SEP (<http://www.ligue-sclerose.fr/Liste-Reseaux>)

| Femme      |         |      |         | Homme      |         |      |         |
|------------|---------|------|---------|------------|---------|------|---------|
| Injectable |         | Oral |         | Injectable |         | Oral |         |
| ETP        | Non ETP | ETP  | Non ETP | ETP        | Non ETP | ETP  | Non ETP |
| 1          | 2       | 1'   | 2'      | 1''        | 2''     | 1*   | 2*      |
| 3          | 4       | 3'   | 4'      | 3''        | 4''     | 3*   | 4*      |
| 5          |         | 5'   |         | 5''        |         | 5*   |         |
|            |         |      |         |            |         |      |         |
|            |         |      |         |            |         |      |         |

Sans indice : femme sous traitement de fond injectable. Avec apostrophe : femme sous traitement de fond oral. Avec double apostrophe : homme sous traitement de fond injectable. Avec astérisque : homme sous traitement de fond oral.

Annexe 22 : Tableau de répartition des patients atteints de SEP inclus dans les groupes « ETP » et « sans ETP » selon leur sexe et la voie d'administration de leur traitement de fond



1/ Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

- 1 : excellente.
- 2 : très bonne.
- 3 : bonne.
- 4 : médiocre.
- 5 : mauvaise.

2/ Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé actuel ?

- 1 : bien meilleur que l'an dernier.
- 2 : plutôt meilleur.
- 3 : à peu près pareil.
- 4 : plutôt moins bon.
- 5 : beaucoup moins bon.

3/ Voici la liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité en raison de votre état de santé actuel :

| Listes d'activités  | OUI beaucoup limité(e) | OUI peu limité(e) | NON pas du tout limité(e) |
|---|------------------------|-------------------|---------------------------|
| <b>A</b> Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport...     | 1                      | 2                 | 3                         |
| <b>B</b> Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules | 1                      | 2                 | 3                         |
| <b>C</b> Soulever et porter les courses   | 1                      | 2                 | 3                         |
| <b>D</b> Monter plusieurs étages par l'escalier   | 1                      | 2                 | 3                         |
| <b>E</b> Monter un étage par l'escalier   | 1                      | 2                 | 3                         |
| <b>F</b> Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir   | 1                      | 2                 | 3                         |
| <b>G</b> Marcher plus d'un kilomètre à pied   | 1                      | 2                 | 3                         |
| <b>H</b> Marcher plusieurs centaines de mètres  | 1                      | 2                 | 3                         |
| <b>I</b> Marcher une centaine de mètres   | 1                      | 2                 | 3                         |
| <b>J</b> Prendre un bain, une douche ou s'habiller  | 1                      | 2                 | 3                         |

4/ Au cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état physique

|   | OUI | NON |
|---|-----|-----|
| <b>A</b> Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?   | 1   | 2   |
| <b>B</b> Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?  | 1   | 2   |
| <b>C</b> Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?   | 1   | 2   |
| <b>D</b> Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire) | 1   | 2   |

5/ Au cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel [comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)]

|   | OUI | NON |
|---|-----|-----|
| <b>A</b> Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou activités habituelles ?   | 1   | 2   |
| <b>B</b> Avez-vous accompli moins de choses que vous ne l'auriez souhaité ?   | 1   | 2   |
| <b>C</b> Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ? | 1   | 2   |

6/ Au cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis ou vos connaissances ?

- 1 : pas du tout.
- 2 : un petit peu.
- 3 : moyennement.
- 4 : beaucoup.
- 5 : énormément.

7/ Au cours de ces quatre dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?

- 1 : nulle. 2 : très faible. 3 : faible.  
4 : moyenne. 5 : grande. 6 : très grande.

8/ Au cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?

- 1 : pas du tout. 2 : un petit peu. 3 : moyennement.  
4 : beaucoup. 5 : énormément.

9/ Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces quatre dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces quatre dernières semaines y a-t-il eu des moments où :

|   | En permanence  | Très souvent | Souvent | Quelquefois | Rarement | Jamais |   |
|---|--|--------------|---------|-------------|----------|--------|---|
| A | Vous vous êtes senti(e) dynamique ?  | 1            | 2       | 3           | 4        | 5      | 6 |
| B | Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?   | 1            | 2       | 3           | 4        | 5      | 6 |
| C | Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ? | 1            | 2       | 3           | 4        | 5      | 6 |
| D | Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?  | 1            | 2       | 3           | 4        | 5      | 6 |
| E | Vous vous êtes senti(e) débordant d'énergie ?  | 1            | 2       | 3           | 4        | 5      | 6 |
| F | Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?  | 1            | 2       | 3           | 4        | 5      | 6 |
| G | Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?  | 1            | 2       | 3           | 4        | 5      | 6 |
| H | Vous vous êtes senti(e) heureux(se) ?  | 1            | 2       | 3           | 4        | 5      | 6 |
| I | Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?   | 1            | 2       | 3           | 4        | 5      | 6 |

10/ Au cours de ces quatre dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnant vous a gêné(e) dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille et vos connaissances ?

- 1 : en permanence.  
2 : une bonne partie du temps.  
3 : de temps en temps.  
4 : rarement.  
5 : jamais.

11/ Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

|   | Totalement vrai                                | Plutôt vrai | Je ne sais pas | Plutôt fausse | Totalement fausse |   |
|---|--|-------------|----------------|---------------|-------------------|---|
| A | Je tombe malade plus facilement que les autres | 1           | 2              | 3             | 4                 | 5 |
| B | Je me porte aussi bien que n'importe qui       | 1           | 2              | 3             | 4                 | 5 |
| C | Je m'attends à ce que ma santé se dégrade      | 1           | 2              | 3             | 4                 | 5 |
| D | Je suis en excellente santé                    | 1           | 2              | 3             | 4                 | 5 |

### 1) Anxiété

Je me sens tendu ou énervé.

- 0 Jamais.
- 1 De temps en temps.
- 2 Souvent.
- 3 La plupart du temps.

J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver.

- 0 Pas du tout.
- 1 Un peu mais cela ne m'inquiète pas.
- 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave.
- 3 Oui, très nettement.

Je me fais du souci.

- 0 Très occasionnellement.
- 1 Occasionnellement.
- 2 Assez souvent.
- 3 Très souvent.

Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté.

- 0 Oui, quoi qu'il arrive.
- 1 Oui, en général.
- 2 Rarement.
- 3 Jamais.

J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué.

- 0 Jamais.
- 1 Parfois.
- 2 Assez souvent.
- 3 Très souvent.

J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place.

- 0 Pas du tout.
- 1 Pas tellement.
- 2 Un peu.
- 3 Oui, c'est tout à fait le cas.

J'éprouve des sensations soudaines de panique.

- 0 Jamais.
- 1 Pas très souvent.
- 2 Assez souvent.
- 3 Vraiment très souvent.

### 2) Dépression

Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois.

- 0 Oui, tout autant.
- 1 Pas autant.
- 2 Un peu seulement.
- 3 Presque plus.

Je ris facilement et vois le bon côté des choses.

- 0 Autant que par le passé.
- 1 Plus autant qu'avant.
- 2 Vraiment moins qu'avant.
- 3 Plus du tout.

Je suis de bonne humeur.

- 0 La plupart du temps.
- 1 Assez souvent.
- 2 Rarement.
- 3 Jamais.

J'ai l'impression de fonctionner au ralenti.

- 0 Jamais.
- 1 Parfois.
- 2 Très souvent.
- 3 Presque toujours.

Je me m'intéresse plus à mon apparence.

- 0 J'y prête autant d'attention que par le passé.
- 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention.
- 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais.
- 3 Plus du tout.

Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses.

- 0 Autant qu'avant.
- 1 Un peu moins qu'avant.
- 2 Bien moins qu'avant.
- 3 Presque jamais.

Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou télévision.

- 0 Souvent.
- 1 Parfois.
- 2 Rarement.
- 3 Très rarement.

- 10- Le traitement par corticoïdes permet : (entourez la bonne réponse)
- D'éviter les poussées inflammatoires
  - De diminuer et de raccourcir les symptômes lors d'une poussée
  - De guérir la maladie
  - Je ne sais pas
- 11- Le traitement de fond de la maladie permet : (entourez la ou les bonnes réponses)
- De guérir la maladie
  - De limiter l'évolution de la maladie et l'apparition de poussées
  - Les corticoïdes font partie du traitement de fond
  - Je ne sais pas
- 12- Le traitement de fond est un traitement de longue durée :
- Vrai / Faux / Je ne sais pas
- 13- L'IRM cérébrale et médullaire est nécessaire pour évaluer l'évolution de la maladie :
- Vrai / Faux / Je ne sais pas
- 14- Quand l'IRM montre des plaques/tâches/hyper-signaux qui se rehaussent à l'injection de produit de contraste, s'agit il de lésions inflammatoires :
- Récentes / Anciennes / Je ne sais pas
- 15- Vous présentez des nouveaux signes neurologiques et vous vous demandez si c'est une nouvelle poussée, que faites-vous ? (entourez la bonne réponse)
- Vous allez aux urgences
  - Vous contactez votre neurologue ou médecin généraliste
  - Vous prenez Rendez vous pour une IRM
  - Vous attendez
  - Je ne sais pas
- 1- La SEP peut se manifester à n'importe quel âge, mais elle survient habituellement :
- Avant 20 ans ?
  - Entre 20 et 40 ans ?
  - Après 40 ans ?
  - Je ne sais pas
- 2- La SEP survient :
- Autant chez les hommes que chez les femmes
  - Plus chez les femmes que chez les hommes
  - Plus chez les hommes que chez les femmes
  - Je ne sais pas
- 3- Actuellement, il existe un test (ou examen) permettant à lui seul de poser le diagnostic de SEP : Vrai / Faux / Je ne sais pas
- 4- La SEP est une maladie génétique : Vrai / Faux / Je ne sais pas
- 5- La grossesse aggrave la SEP : Vrai / Faux / Je ne sais pas
- 6- Puis-je faire du sport dans ma vie quotidienne ? : Vrai / Faux / Je ne sais pas
- 7- Puis je voyager si je suis atteint de la SEP ? Vrai / Faux / Je ne sais pas
- 8- Parmi les symptômes suivants, lesquels peuvent se rencontrer dans la SEP : (entourez les réponses vraies)
- Fatigue / migraines/ fourmillements (paresthésies) / vertiges/ perte de connaissance/ Flou visuel/ douleur thoracique/ faiblesse motrice/ diarrhée/ Fuites urinaires / douleurs articulaires / toux/ difficultés pour articuler
- Je ne sais pas
- 9- Quelle est ou quelles sont la ou les structures altérées dans la SEP ?
- Myéline (gaine de myéline) entourant le nerf
  - L'axone du nerf
  - Les muscles
  - Je ne sais pas

## Annexe 25 : Auto-questionnaire des connaissances de la maladie

Les questions suivantes concernent les situations les plus courantes à cause desquelles les personnes ne prennent pas leurs médicaments.

Merci de cocher la case qui correspond à la fréquence à laquelle chacune des situations vous est arrivée.

**IL M'EST ARRIVE DE NE PAS PRENDRE MON TRAITEMENT PARCE QUE :**

|   | Jamais                   | Rarement                 | Quelquefois              | Souvent                  |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| J'ai tout simplement oublié   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Je n'étais pas chez moi   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| J'étais occupé(e) à autre chose   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Il y a eu un changement dans mes routines quotidiennes                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Je me suis endormi(e)/Je dormais à l'heure de la prise                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| J'ai eu des problèmes à les prendre aux horaires prescrits                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| J'étais malade/Je ne me sentais pas bien                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Je voulais éviter les effets secondaires                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Je me sentais déprimé(e) / à bout   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| J'avais trop de comprimés ou de gélules à prendre                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| J'avais l'impression que mon traitement était toxique/dangereux               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Je ne voulais pas que les autres me voient en train de prendre mon traitement | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Annexe 26 : Questionnaire d'observance médicamenteuse



## **REIGNIER Capucine épouse MOUTHON**

Pages : 125 – Tableaux : VI – Figures : X – Annexes : 26

### **Résumé :**

**Introduction :** Ce travail a pour objectif d'évaluer les effets d'un programme d'ETP chez des patients atteints de SEP suivis en région Centre.

**Méthodes :** Entre le 1er juin 2015 et le 31 mai 2016, nous avons inclus des patients de Tours, Chinon, Orléans et Blois, chez qui était introduit un traitement de fond de 1<sup>ère</sup> ligne, répartis en deux bras de prise en charge : avec ou sans ETP. L'évaluation était réalisée à l'inclusion puis à 6 mois et comportait des critères principaux (échelle de qualité de vie SF-36, anxiété/dépression HAD, connaissances de la maladie, observance médicamenteuse) et des critères secondaires (consommation de soins, retentissement professionnel, effets indésirables, niveau de satisfaction de la prise en charge).

**Résultats :** Trente patients ont été inclus (19 du groupe « ETP » et 11 du groupe « sans ETP »). L'âge médian était de 36 ans et la durée médiane d'évolution de la maladie de 2 mois. Soixante pourcents étaient sous traitement injectable. À 6 mois, aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux groupes concernant la progression de la qualité de vie physique ( $p=0,21$ ) ou mentale ( $p=0,42$ ), la progression du niveau d'anxiété/dépression ( $p=0,30$  /  $p=0,45$ ), l'observance médicamenteuse ( $p=0,14$ ). En revanche, la progression du niveau de connaissances sur la maladie était supérieure pour le groupe « ETP » ( $p=0,002$ ). On ne retrouvait pas de différence sur les critères secondaires en dehors du niveau de satisfaction qui était supérieur chez les patients « sans ETP » ( $p=0,04$ ).

**Conclusion :** Les faibles effectifs et la durée de suivi de seulement 6 mois rendent difficile l'analyse des résultats. Des effets semblent toutefois apparaître concernant la connaissance de la maladie et la gestion des effets secondaires avec des attentes supplémentaires chez les patients avec ETP. Cette étude permet d'avancer sur les pratiques de soin et doit être poursuivie en reprenant probablement les indicateurs.

### **Mots clés :**

Éducation thérapeutique, Sclérose en plaques, maladie chronique, qualité de vie, anxiété/dépression

### **Jury :**

Président du Jury : Professeur Bertrand DE TOFFOL  
Directeur de thèse : Docteur Anne-Marie GUENNOC  
Membres du Jury : Professeur Philippe CORCIA  
Professeur Emmanuel RUSCH