

# MS *in focus*

Numéro 18 • 2011

● **Traitements pharmacologiques et SEP**



multiple sclerosis  
international federation

## Comité de Rédaction

### Fédération Internationale contre la Sclérose en Plaques (MSIF)

La mission de la MSIF est de diriger le mouvement international de la SEP afin d'améliorer la qualité de vie des personnes affectées par la SEP et de promouvoir une meilleure compréhension et un meilleur traitement de la SEP en facilitant une coopération à l'échelle internationale entre les membres des sociétés de SEP, la communauté de recherche internationale et d'autres parties prenantes.

Nos objectifs :  
Soutenir le développement des sociétés nationales de SEP efficaces

Communiquer les connaissances, expériences et informations au sujet de la SEP

Défendre mondialement la cause de la communauté internationale de lutte contre la SEP

Encourager et faciliter la coopération et la collaboration internationale de la recherche afin de comprendre, de traiter et de guérir la SEP.

Consultez notre site Web sur [www.msif.org](http://www.msif.org)

#### Conçu et produit par

Cambridge Publishers Ltd  
275 Newmarket Road  
Cambridge  
CB5 8JE  
UK  
+44 (0)1223 477411  
[info@cpl.biz](mailto:info@cpl.biz)  
[www.cpl.biz](http://www.cpl.biz)

ISSN1478467x

© MSIF

#### Éditeur et Chef de Projet

Michele Messmer Uccelli, MA, MSCS, Département de recherches sanitaires et sociales, Association italienne de la sclérose en plaques, Gênes, Italie.

#### Directeur Général

Lucy Summers, BA, MRRP, Directrice de la Publication, Fédération Internationale de Sclérose En Plaques.

#### Assistante de rédaction

Silvia Traversa, MA, Coordinatrice de projet, Département de recherches sanitaires et sociales, Association italienne de la sclérose en plaques, Gênes, Italie.

#### Membres du comité de rédaction :

Francois Bethoux, MD, Mellen Center for MS Treatment and Research, Cleveland, Ohio, États-Unis.

Guy De Vos, membre du comité exécutif du comité international des personnes atteintes de SEP, membre du comité de rédaction de MS Link, société belge de la sclérose en plaques.

Martha King, Vice-présidente associée aux publications périodiques, société nationale de la sclérose en plaques, États-Unis.

Elizabeth McDonald, MBBS, FAFRM, RACP, Directrice médicale, société australienne de la sclérose en plaques.

Dorothea Cassidy Pfohl, RN, BS, MSCN, infirmière spécialisée en sclérose en plaques, coordinatrice clinique, Comprehensive MS Center of the Department of Neurology at the University of Pennsylvania Health System, États-Unis.

Pablo Villoslada, neurologue, Multiple Sclerosis Center, Service de neurologie, Hospital Clinic de Barcelone, Espagne.

Nicki Ward-Abel, praticienne chargée de cours sur la sclérose en plaques, Birmingham City University, Birmingham, Royaume-Uni.

Pavel Zlobin, Vice-président, Affaires internationales, société russe de la sclérose en plaques, Russie

## Lettre de la rédaction



Le Comité de Rédaction et moi-même sommes convaincus que ce numéro de MS in focus revêt une importance particulière pour nos lecteurs et qu'il est certainement attendu depuis longtemps. Les articles que nous avons rassemblés ont été rédigés par des experts internationaux et présentent, dans un espace limité, une image claire de l'état actuel des choses en termes de thérapies pharmacologiques de la SEP.

Avant de rédiger cette lettre, j'ai feuilleté de vieux manuels portant sur la SEP pour mettre en évidence le chemin parcouru depuis 20 ans. Dans l'un des livres, sous le titre Traitements empiriques, j'ai trouvé cette déclaration : « [...] lorsqu'un traitement donne de bons résultats, des essais cliniques comparatifs ne sont pas forcément nécessaires ou peuvent être très brefs. » Dans un autre livre : « Les signes précurseurs et les symptômes de la SEP se dissipent complètement de façon assez rapide et complètement indépendante du mode de prise en charge. » Le domaine de la SEP a progressé à pas de géant depuis que ces phrases ont été publiées : nous comprenons mieux la maladie et nous valorisons le rôle des méthodes scientifiques rigoureuses pour une meilleure approche de l'évaluation des possibilités pharmacologiques.

Ce numéro de MS in focus décrit les progrès tangibles dont les personnes atteintes de SEP peuvent bénéficier ainsi que les enjeux de l'évaluation de multiples médicaments, comparant leurs effets secondaires, posologie, risques et bénéfices. Malheureusement pour certains, les choix de traitement restent encore limités et ce, pour plusieurs raisons, parmi lesquelles le prix et la disponibilité.

L'existence de plusieurs options pharmacologiques pour certaines personnes atteintes de SEP implique le besoin de s'informer et de mettre à jour ses connaissances de la maladie, de la prise en charge quotidienne et des progrès de la recherche. La relation entre le clinicien, l'infirmière spécialisée dans la SEP et le « patient » a donc considérablement évolué. Aujourd'hui plus que jamais, les personnes atteintes de SEP ont à leur disposition les outils qui leur permettent d'être les acteurs de la prise de décision concernant leur traitement.

Que vous soyez un professionnel de la santé, une personne atteinte de SEP ou un parent, nous espérons que ce numéro de MS in focus répondra à vos questions en matière de traitements pharmacologiques de la SEP.

Tous vos commentaires seront les bienvenus.

**Michele Messmer Uccelli**, Rédactrice

## Sommaire

Introduction aux traitements pharmacologiques de la SEP	4
Thérapie immunomodulatrice de la SEP	8
Médicaments immunodépresseurs pour traiter la SEP	12
Traitements pharmacologiques des symptômes de la SEP	16
Traitement des exacerbations	20
La sécurité dans les essais cliniques des nouveaux traitements pharmacologiques	21
L'accès au traitement dans le monde	22
Choisir ses médicaments - deux opinions	24
Réponses à vos questions	26
Glossaire	27

**Important :** Ce magazine utilise le nom de la formule chimique de chaque médicament et non pas la « marque » ou nom commercial qui est peut être plus familier mais diffère selon les pays.

Le prochain numéro de *MS in focus* traitera des nouvelles avancées quant à la fatigue (dernière parution sur ce sujet en 2003). N'hésitez pas à envoyer vos questions et lettres à [michele@aism.it](mailto:michele@aism.it) ou à l'attention de Michele Messmer Uccelli à l'Association italienne de la SEP, Via Operai 40, Gênes, Italie 16149.

## Éditorial

Le contenu de *MS in focus* provient du savoir professionnel et de l'expérience de la maladie. Les rédacteurs et les auteurs ont fait tout leur possible pour fournir des informations pertinentes et à jour à la date de parution. Les avis et opinions exprimés ne sont pas forcément ceux de MSIF. Les informations fournies par *MS in focus* n'ont pas pour objectif de remplacer les conseils, ordonnances ou recommandations d'un médecin ou de tout autre professionnel de la santé. Pour des informations spécifiques et personnalisées, veuillez consulter votre médecin. MSIF n'approuve, n'avalise ni ne recommande aucun produit ou service spécifique, mais fournit des informations afin d'aider les lecteurs à prendre leurs propres décisions.

# Introduction aux traitements pharmacologiques de la SEP

Christian Confavreux, MD, Professeur de Neurologie, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Bron, France

La SEP est considérée depuis longtemps comme étant une maladie auto-immune. Cela signifie que le système immunitaire de l'individu (le système de défenses naturelles de l'hôte) ne fonctionne plus correctement et se met à attaquer des parties du corps, dans le cas présent, le système nerveux central. Il n'est donc pas surprenant que dès que les immunodépresseurs furent disponibles, au milieu des années soixante, ces médicaments furent recommandés pour la prévention des poussées et de la progression de la SEP. En effet, ils peuvent freiner, plus ou moins fortement, le système immunitaire.

Au cours des décennies suivantes, dans certains pays les personnes atteintes de SEP furent traitées avec ces médicaments, notamment l'azathioprine, le méthotrexate et la cyclophosphamide. L'efficacité clinique était pourtant loin d'être spectaculaire dans la plupart des cas et l'innocuité et la tolérance était source d'inquiétude pour de nombreux médecins. En outre, l'efficacité de ces traitements n'a jamais été prouvée de façon définitive car elle n'a jamais fait l'objet d'une évaluation dans le cadre d'études cliniques correctement construites c.à.d. contrôlées et randomisées.

## Étapes décisives

L'année 1993 marqua une première étape décisive dans le traitement de la SEP avec la publication des résultats d'essais multicentriques randomisés, en double aveugle et testés par placebo visant à étudier les effets de l'interféron bêta-1b sur les formes rémittentes de SEP. Ces résultats menèrent à l'autorisation de mise sur le marché du premier médicament ayant une efficacité démontrée sur les formes rémittentes de SEP. Au cours des années suivantes, l'interféron bêta-1a intramusculaire, l'acétate de glatiramère et l'interféron bêta-1a sous-cutané furent également commercialisés pour le traitement de la SEP. Tous

ces médicaments interfèrent avec le fonctionnement du système immunitaire de façon réversible. Ce sont des immunomodulateurs. Ils sont toujours largement utilisés dans le monde et sont communément classés comme traitements de fond de premier recours. Les immunomodulateurs sont autorisés, non seulement pour les SEP récurrentes-rémittentes mais aussi, à l'exception de l'interféron bêta-1a sous-cutané, pour le traitement des premiers épisodes neurologiques suggérant une SEP, appelés « syndrome clinique isolé » ou CIS. Ils sont également autorisés, à l'exception de l'interféron bêta-1a intramusculaire et de l'acétate de glatiramère, pour le traitement de la SEP progressive secondaire, avec poussées superposées. Aucun de ces médicaments n'est autorisé pour la SEP progressive secondaire sans rechutes superposées ni pour la SEP progressive primaire.

À l'origine, la question de savoir lequel de ces traitements de fond de premier recours était le plus efficace était

## Anticorps neutralisants

(Tiré de [www.ms-trust.org.uk](http://www.ms-trust.org.uk), le site Internet du MS Trust au Royaume Uni)

Les anticorps sont fabriqués par le système immunitaire en réponse aux corps étrangers, tels que les bactéries et les virus. Les anticorps sont des protéines qui s'attachent à la surface de la particule envahissante et aident le corps à la tuer.

Certaines personnes atteintes de SEP développent des anticorps aux médicaments interféron bêta et natalizumab. Il s'agit d'anticorps neutralisants capables de diminuer l'efficacité de ces médicaments. Sur le long terme, cela peut signifier que les patients prenant des interférons bêta ou du natalizumab en tirent moins de bénéfices et souffrent de poussées comme lorsqu'ils n'étaient pas traités par ces produits

### Inconvénients des thérapies auto-injectables

- injection par voie sous-cutanée ou intramusculaire
- haute fréquence d'administration (quotidienne ou hebdomadaire)
- les sites d'injection peuvent présenter des réactions indésirables
- certains patients peuvent avoir des réactions générales comme de la fatigue ou un syndrome pseudo-grippal
- l'administration est continue et à très long terme
- sauf exception, les médicaments de fond de premier recours ne peuvent pas aider les patients ayant une maladie très active avec des poussées et des



nouvelles lésions IRM ou s'agrandissant rapidement, ni s'ils souffrent d'invalidités rapidement cumulatives.

au centre d'une grande polémique. À l'heure actuelle, après plusieurs essais comparatifs, le consensus général est que leur efficacité est similaire. L'interféron bêta-1a intramusculaire est une possible exception, car il pourrait une efficacité moindre selon certains experts. Cependant, il présente l'avantage particulier de nécessiter des administrations moins fréquentes (hebdomadaires et non quotidiennes) et de limiter l'induction d'anticorps neutralisants (voir ci-dessous, à gauche) chez l'individu prenant le médicament.

En général, les thérapies de fond de premier recours diminuent le taux de poussées de 30 pour cent et l'activité IRM objectivée par l'apparition ou l'agrandissement des lésions cérébrales, de 60 pour cent. Leur effet à long terme sur l'accumulation d'invalidité irréversible et l'atrophie cérébrale progressive est sujet à caution. En outre, la tolérance et l'acceptabilité sont loin d'être idéales pour de nombreuses raisons détaillées dans le cadre ci-dessus.



*Un radiologue et un neurologue examinent une IRM pour détecter l'apparition de nouvelles lésions cérébrales.*

La seconde étape décisive dans le développement des thérapies de fond de la SEP se produit en 2006 avec la publication des résultats de deux essais pivots utilisant un anticorps monoclonal appelé natalizumab. La troisième étape se produit en 2010, avec la commercialisation du premier médicament oral contre la SEP. L'article sur les immunomodulateurs figurant aux pages 8 à 11 donne plus de détail sur ces deux thérapies.

Depuis, de nombreux médicaments ont été testés dans le contexte de la recherche clinique afin d'évaluer leur capacité d'alléger les symptômes de la SEP tels que la fatigue, la douleur et les problèmes cognitifs. En général, les résultats sont peu probants mais quelques progrès ont été réalisés au cours des dernières années. Pour de plus amples détails sur le traitement des symptômes de la SEP, rendez vous aux pages 16 à 19.

### Lignes directrices : Comment utiliser les thérapies disponibles ?

Étant donné l'absence d'un remède définitif et l'apparition de nouvelles thérapies en cours d'autorisation, la décision de traiter ou non et la façon de traiter, devient de plus en plus complexe. La décision du traitement doit prendre en compte plusieurs paramètres :

La SEP n'est généralement pas mortelle. Elle affecte classiquement pour la première fois des individus de 20 et 30 ans. Toute intervention thérapeutique doit donc protéger la personne atteinte de SEP des complications à moyen ou long terme pour que le traitement aide sans faire de tort.



● L'évolution et le pronostic de la SEP sont très variables selon les individus et couvrent un large spectre allant du très bénin voir asymptomatique aux cas fulminants. Il n'existe pas d'indicateur de pronostic fiable et précis pour les individus, notamment au début de la maladie.

● Les médicaments autorisés possèdent une efficacité démontrée sur la prévention des rechutes. Toutefois, leur efficacité à prévenir l'accumulation d'invalidité à long terme n'est pas évidente. Cette efficacité dissociée s'aligne sur les observations effectuées lors de l'histoire naturelle de la maladie : les poussées n'ont qu'un effet marginal sur l'accumulation d'invalidité à long terme. En conséquence, ce sont les poussées et non la progression de l'affection, qui constituent l'indication d'utiliser un traitement avec les médicaments disponibles actuellement pour la SEP.

● Il existe une relation claire entre les bénéfices et les risques de ces médicaments : plus l'efficacité est grande, plus la toxicité est élevée. Selon le consensus actuel parmi les experts de la SEP, le premier recours comprend des traitements d'efficacité limitée sur l'activité de la maladie, une efficacité virtuellement nulle sur la progression mais une excellente innocuité sur le long terme. C'est le cas des interférons et de l'acétate de glatiramère. De nombreux médecins ajoutent l'azathioprine et le méthotrexate à cette liste bien qu'ils ne soient pas officiellement autorisés pour le traitement de la SEP pour les raisons mentionnées ci-dessus. Ils sont toujours utilisés sur base d'expérience clinique. Le second recours est constitué de traitements ayant une efficacité sur l'activité de la maladie, une efficacité possible mais non encore démontrée sur la progression, une bonne tolérance liée à la perfusion mais un profil d'innocuité inquiétant. Le natalizumab est l'un de ces médicaments avec un risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP, voir page 11 pour plus d'informations).

Le troisième recours comprend les traitements ayant un profil d'efficacité possiblement similaire au natalizumab, mais une tolérance moins satisfaisante et un spectre de risques plus large. C'est le cas du mitoxantrone et de la cyclophosphamide.

● On recommande généralement aux personnes atteintes de SEP de ne pas combiner les médicaments, car l'efficacité et l'innocuité des combinaisons de médicaments n'ont pas encore été prouvées : on recommande donc la monothérapie (un seul médicament à la fois). Cette attitude contredit les règles qui prévalent pour d'autres maladies auto-immunes chroniques, greffes et transplantations, infections et affections malignes.

● Moins la maladie est active, plus les considérations circonstancielles influenceront le processus de prise de décision. Parmi celles-ci, on peut compter l'âge, le désir de grossesse, l'acceptabilité d'un traitement continu, la fréquence des injections, les effets secondaires mal tolérés et les préférences du médecin et du patient.

### Critères à prendre en compte lors de la prise de décision

En gardant toutes considérations à l'esprit, plusieurs critères objectifs guideront le médecin lors de la prise de décision. La plupart d'entre eux sont pris en compte dans les recommandations officielles mises en avant par les différentes autorités sanitaires :

**Activité de la maladie :** l'intervention thérapeutique est adaptée à la maladie de l'individu. Lorsqu'une ou plusieurs poussées se produisent par an, ou au moins deux au cours des deux années précédentes, les thérapies de premier recours sont généralement recommandées. Pour les cas où la maladie est plus active, on préfère généralement le natalizumab. Pour les cas plus agressifs de SEP, on peut se tourner vers la mitoxantrone, bien que la tendance soit à utiliser en premier lieu le natalizumab et à réserver la mitoxantrone pour les patients intolérants à ce médicament.

**Évolution de la maladie :** toutes les thérapies actuelles, autorisées pour la SEP sont recommandées pour la phase récurrente-rémittente de la maladie et la plupart des syndromes cliniques isolés. Certains médicaments sont recommandés pour la phase secondaire progressive avec poussées superposées mais aucun n'est indiqué pour la phase primaire progressive.

**Durée de la maladie :** le candidat classique au



Italian MS Society

*Un neurologue et une infirmière discutent des options de traitement pour un patient.*

traitement est une personne atteinte de SEP récurrentement-rémittente active. Toutefois, grâce aux résultats obtenus par des études pivots, on a tendance dans certains pays à traiter les patients dès leur premier épisode clinique. Cette attitude est encore plus forte lorsque les IRM suggèrent que la personne est exposée à un risque élevé de poussées. En effet, il est logique de traiter de façon précoce un processus qui est par nature chronique et évolutif.

À l'inverse, dans une importante proportion des cas, le traitement, ou la séquence de traitements prescrits ne sont plus adaptés à la maladie qui est entrée en rémission ou en phase progressive, et le patient ne trouve plus que le traitement soit acceptable. Dans ces cas, le traitement est abandonné, au moins de manière temporaire.

**Historique de traitement :** le choix des médicaments pour les patients qui n'ont pas été traités auparavant se base essentiellement sur les lignes directrices mentionnées ci-dessus. La situation est toutefois plus complexe lorsque des traitements ont déjà été prescrits. Schématiquement, lorsque le traitement contrôle efficacement l'activité de la maladie, mais n'est pas toléré, on propose de changer pour un traitement dans la même « ligne » d'efficacité. Lorsque le traitement est inefficace, on peut suggérer une stratégie de l'escalade. On passera par exemple, de l'interféron bêta au natalizumab, tout en gardant à l'esprit que l'escalade de la thérapie signifie l'augmentation des risques. À l'inverse, dans le cas d'une maladie très active, on peut considérer une stratégie inverse, dite de l'induction suivie par une thérapie d'entretien. Cette approche est obligatoire lors de l'utilisation de médicaments tels que la mitoxantrone et, dans une certaine mesure, la

cyclophosphamide, car il existe une dose cumulative maximale à ne pas dépasser. Mais cette stratégie pourrait également être considérée à la suite d'une réponse claire et prolongée à un médicament tel que le natalizumab.

### Perspectives

Comme on peut le constater, on dispose d'une abondance de données fondées sur l'expérience pouvant aider à choisir parmi les différents médicaments disponibles. Ces dernières années ont été particulièrement importantes dans l'histoire de la thérapie de la SEP avec une amélioration remarquable de l'efficacité du contrôle des poussées cliniques.

Toutefois, ces améliorations ont été obtenues aux dépens de la toxicité qui a augmenté. En outre, des progrès restent toujours à faire pour obtenir un meilleur équilibre entre l'efficacité et l'innocuité. En outre, le traitement de la progression clinique reste toujours sans réponse. Il s'agit de la « nouvelle frontière » en matière de thérapie de la SEP.

Ces défis mis à part, nous faisons également face à une diversité accrue dans le traitement de la SEP avec l'arrivée sur le marché de nombreux médicaments nouveaux, chacun possédant ses propres caractéristiques d'efficacité, d'innocuité, de tolérance, de commodité et de mode d'administration. C'est déjà le cas du fingolimod, un médicament immunodépresseur oral autorisé dans certains pays en 2010 (voir page 11).

Dans tous les cas, les médicaments nouvellement disponibles ou sur le point de le devenir pour la SEP ne sont pas conçus pour remplacer ceux qui sont déjà disponibles. En effet, les personnes dans un état stable avec leur thérapie actuelle ne sont pas encouragées à changer de médicament. Un changement de la thérapie dépend de nombreux facteurs à prendre en considération, parmi lesquels les avantages, risques et problèmes de style de vie par exemple.

La mise à disposition de plus d'options de traitement pour la SEP causera un processus de prise de décision encore plus complexe. Il ne fait aucun doute que le traitement de la SEP évolue et s'améliore de façon rapide.

# Thérapie immunomodulatrice de la SEP

Michael Hutchinson, neurologue consultant, St Vincent's University Hospital et Professeur de Recherche Clinique, University College Dublin, Irlande

## Le système immunitaire et la SEP

Depuis 1993, la communauté de la SEP a vu arriver une succession de nouveaux traitements, appelés les thérapies immunomodulatrices, ou IMT (aussi connues sous le nom de traitements de fond ou DMT) visant à prévenir les invalidités causées par cette maladie. La SEP est considérée comme une maladie auto-immune, un trouble des mécanismes immunologiques normaux impliquant les lymphocytes B et T et les anticorps, et qui se traduit par l'attaque de l'un des composants de la myéline ou des cellules produisant la myéline, les oligodendrocytes. Les IMT affecte les chemins du processus inflammatoire de la maladie dans l'espoir de limiter les dommages au cerveau et à la moelle épinière.

Bien que les causes exactes de la SEP restent inconnues, le succès croissant des IMT dans le traitement de la gravité de la maladie a renforcé le concept qu'un trouble du système immunitaire est à la base de la SEP. L'atteinte inflammatoire de la myéline ou des oligodendrocytes provoque une démyélinisation localisée qu'on appelle plaque ou lésion. Les attaques de démyélinisation peuvent provoquer des symptômes et des signes de dommages appelés poussées si la plaque se situe à un emplacement stratégique du système nerveux central (SNC). De telles poussées cliniques,

qui peuvent se traduire par des symptômes comme la vision double, la perte de sensibilité, l'instabilité ou la faiblesse disparaissent d'habitude spontanément en quelques semaines ou mois. Les poussées répétées sont caractéristiques des formes les plus courantes de la SEP : la SEP récurrente-rémittente (RRMS). Bien que la rémission initiale des déficits neurologiques soit souvent bonne, les attaques répétées endommagent les fibres nerveuses et causent une invalidité persistante. La perte croissante de fibres nerveuses aboutit finalement à une forme progressive secondaire de la SEP (SPMS). Pour environ 15 pour cent des patients, la maladie présente une évolution lente et progressive sans poussées significatives, appelée SEP primaire progressive (PPMS).

Les épisodes inflammatoires peuvent également se produire dans des « endroits silencieux » du cerveau. On estime que pour chaque crise formant une plaque causant des symptômes, 8 à 10 endroits silencieux du cerveau sont endommagés. Ces plaques ne sont visibles qu'au moyen d'un scanner IRM.

## L'objectif du traitement aux IMT

L'objectif premier des IMT est de limiter le trouble du système immunitaire et ainsi de supprimer les

Médicaments immunomodulateurs de la SEP		
Dénomination commune	Dose	Mode d'administration
interféron bêta-1 b	8 millions unités enzymatiques internationales	Injection sous-cutanée, un jour sur deux
interféron bêta-1 a	30 microgrammes	Injection intramusculaire hebdomadaire
interféron bêta-1 a	22 microgrammes ou 44 microgrammes	Injection sous-cutanée, trois fois par semaine
acétate de	20 milligrammes	Injection sous-cutanée quotidienne
natalizumab	300 milligrammes	Perfusion intraveineuse, toutes les quatre semaines
fingolimod	0,5 milligrammes	Pilule, voie orale, quotidienne



poussées inflammatoires qui endommagent la myéline du système nerveux central. En empêchant les attaques, les poussées symptomatiques et les plaques silencieuses, le but est de prévenir ou au moins de retarder l'accumulation d'invalidité et le début d'une SEP progressive secondaire. Pour le moment, nous ne disposons pas de traitement utile contre la SEP progressive secondaire, c'est pourquoi il est important de réduire la phase inflammatoire initiale de la SEP récurrente-rémittente.

### Quelles sont les IMT existantes ?

Les IMT les plus couramment prescrites (voir tableau ci-dessous, à gauche) sont les interférons et l'acétate de glatiramère, suivies par le natalizumab. Au cours des cinq dernières années, plusieurs essais ont montré que les nouvelles thérapies orales, comme le fingolimod sont efficaces sur la SEP récurrente-rémittente. Les médicaments en cours d'étude, et qui pourraient devenir disponibles dans les cinq prochaines années comprennent le fumarate, l'alemtuzumab, le daclizumab, le laquinimod, rituximab et l'ocrelizumab. Il existe un programme mondial très actif de développement de médicaments pour la SEP récurrente-rémittente, qui reflète l'amélioration de notre compréhension de la SEP et la nécessité de faire face au fardeau considérable qu'est la maladie.

### Les IMT de premier recours

Ces IMT comprennent l'interféron bêta-1b, l'interféron bêta-1a et l'acétate de glatiramère. Ces médicaments, disponibles depuis environ 15 ans, ont prouvé dans des essais contrôlés et randomisés (RCT) qu'ils réduisaient tous les taux de poussées de 30 pour cent et que la plupart d'entre eux réduisaient la progression de l'invalidité à court terme. Leur innocuité à long terme compense leurs effets modestes. De nombreuses études « directes » suggèrent que les interférons bêta avec une plus haute fréquence d'administration seraient plus efficaces pour la réduction des poussées que l'administration moins fréquente. D'autres études comparant le glatiramère avec les interférons-bêta ont montré une efficacité similaire.

Quelle IMT choisir pour commencer un traitement ? Si un neurologue suggère d'utiliser une IMT de premier recours à un patient, il y aura généralement une discussion complète, et documentée entre le docteur et le patient et, dans certains pays, avec l'infirmière spécialisée en SEP. Il est important que le patient



comprendre que le traitement est préventif, comporte des effets secondaires et qu'il ne le soulagera pas l'invalidité et les symptômes liés aux poussées antérieures.

Idéalement, le patient recevra un ensemble d'informations, des adresses de sites Internet utiles et des informations de contact pour les associations nationales de la SEP, si elles existent dans son pays et reprendra rendez-vous sous une ou deux semaines plus tard. Les préférences du patient, la fréquence des injections et les effets secondaires peuvent être alors discutés. Le neurologue peut, sur la base de son évaluation de la gravité de la maladie, conseiller d'utiliser un type particulier d'IMT mais la décision doit être prise en accord avec les préférences du patient.

Les patients qui passent par ce processus « idéal » ont plus de chances d'observer la thérapie, ce qui est un aspect capital du traitement. L'observance peut être difficile lorsqu'un traitement requiert des injections régulières, comporte des effets secondaires ou lorsque le patient ne ressent pas d'amélioration des symptômes de sa SEP (par exemple, la fatigue). Dans ces cas, le soutien d'un neurologue, d'une infirmière spécialisée en SEP ainsi que d'autres ressources, par exemple, un programme sponsorisé par une compagnie pharmaceutique peut encourager à l'observance.

### Effets secondaires

**Symptômes pseudogrippaux.** L'un des problèmes les plus courants avec tous les interférons-bêta est la persistance des symptômes pseudogrippaux 12 à 24 heures après l'injection. Chez de nombreux patients, ces symptômes disparaissent après 4 à 6 semaines d'administration du produit mais pour d'autres ils persistent et ne peuvent pas être contrôlés par la prise de paracétamol. Ces patients peuvent alors choisir de passer à l'acétate de glatiramère ou, s'ils ont des injections fréquentes, réduire à une injection

par semaine (interféron bêta-1a). On peut également essayer d'augmenter progressivement les doses de médicament.

**Sautes d'humeur.** La dépression est courante chez les personnes atteintes de SEP et les interférons-bêta peuvent être une cause aggravante. Dans ce cas, le traitement aux antidépresseurs peut aider. On peut également suggérer de changer pour l'acétate de glatiramère.

**Réactions au site d'injection.** Il s'agit d'un problème courant. La technique d'injection doit être discutée si possible avec une infirmière spécialisée en SEP. Le changement pour une autre thérapie peut diminuer les effets secondaires, mais il faut consulter l'infirmière et le neurologue.

**Altération des tests sanguins.** Des tests réguliers des fonctions hépatiques et du compte de globules blancs peuvent présenter des anomalies mineures sans conséquences chez la plupart des patients sous interféron-bêta. Des changements plus graves des enzymes hépatiques ou une diminution marquée du compte de globules blancs peut nécessiter l'arrêt de la prise de médicaments pendant un mois avant la reprise à une dose plus faible. Si les anomalies persistent, il faut modifier la thérapie.

### Lorsque les poussées continuent avec la thérapie de premier recours

Les IMT de premier recours n'empêchent pas les poussées et en l'absence d'autres signes d'aggravation de la maladie, celles-ci n'indiquent pas le besoin de changer de thérapie. Cependant, les poussées peuvent signifier qu'il faut utiliser une thérapie plus efficace. Cette décision peut être prise si l'invalidité a augmenté depuis la dernière évaluation et que ceci est visible sur une IRM comparée à des scanners antérieurs. Une explication possible est que des anticorps neutralisants (voir page 4) diminuent les effets de la thérapie. Ce phénomène peut être confirmé par un test sanguin.

Avec la mise à disposition de thérapies plus puissantes au cours des dix dernières années, il est de plus en plus nécessaire que les neurologues prennent une part plus active dans l'évaluation des réponses du patient aux IMT de premier recours afin de traiter les 20 à 30 pour cent de patients souffrant d'une forme plus active de la maladie. Ne pas traiter les patients souffrant d'une forme active de la SEP en utilisant des thérapies plus puissantes entrainera des dommages persistants du système nerveux central et une accumulation d'invalidité.

### Thérapies de second recours

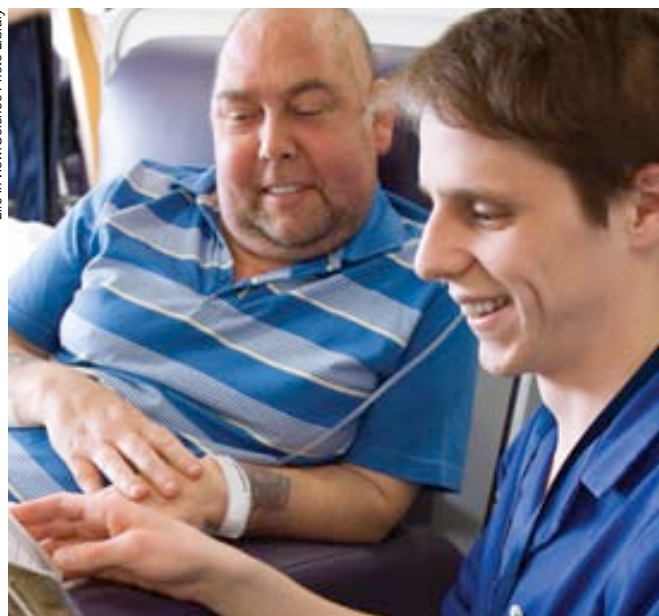
**Le natalizumab** est une thérapie de premier choix pour les patients chez qui les IMT de premier recours ne suppriment pas la maladie de façon satisfaisante. Le natalizumab, dans l'essai aléatoire contrôlé pivot et dans les études d'observation post-marketing, a réduit le taux de poussées de 66 à 75 pour cent et la progression de l'invalidité de 42 pour cent sur 2 ans. Il est administré toutes les 4 semaines par perfusion intraveineuse, dans un service ad hoc en hôpital de jour.

**Mode d'action :** Le natalizumab possède un mode d'action unique et fut la première thérapie conçue spécialement pour bloquer une partie du processus inflammatoire dans la SEP. Les globules blancs accèdent au système nerveux central en se collant sur l'enveloppe des capillaires et en utilisant l'interaction entre la molécule adhésive, l'intégrine  $\alpha 4 \beta 1$ , présente à la surface des globules blancs et une molécule d'adhésion cellulaire sur la paroi du vaisseau. Le natalizumab bloque la molécule d'intégrine  $\alpha 4 \beta 1$  et empêche ainsi les cellules d'entrer dans le tissu cérébral.

**Recommandations :** Le natalizumab est adapté aux patients qui ne répondent pas à un traitement complet et adéquat à l'interféron bêta, ou aux personnes atteintes d'une forme grave et rapide de SEP récurrente-rémittente.

**Effets secondaires :** Le natalizumab est généralement bien toléré. Environ 1 patient sur 25 développe une allergie au médicament et doit donc cesser le traitement définitivement.

**Effets indésirables :** La plus grande inquiétude concernant le natalizumab est de loin l'apparition de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). La LEMP est une infection cérébrale opportuniste causée par le virus JC qui attaque le système nerveux central des personnes immunodéprimées et cause une démyélinisation étendue. Il s'agit d'une maladie invalidante grave et mortelle. Le taux général de LEMP



Life in view/Science Photo Library

chez les patients traités au natalizumab est de 1/1000, mais ce taux augmente à 1/500 dans la troisième année du traitement et semble retomber ensuite. Les facteurs de risque pour la LEMP due au natalizumab comprennent la durée du traitement, une thérapie précédemment immunodéprimante et la préexistence d'une exposition au virus JC. Les personnes considérant le natalizumab (et ceux qui le prennent déjà) doivent effectuer un test sanguin très sensible afin de détecter les anticorps au virus JC. Il est possible que les patients traités au natalizumab qui n'ont pas été exposés à des médicaments immunodépresseurs et qui sont négatifs au virus JC soient moins exposés au risque de LEMP.

**Vigilance clinique :** Afin de dépister la LEMP le plus tôt possible, le patient prenant le médicament doit être examiné avant chaque perfusion dans le but de détecter l'apparition de nouveaux symptômes. S'il existe une cause d'inquiétude, le patient ne recevra pas la perfusion et sera examiné par un neurologue. Si nécessaire, on fera une IRM du cerveau et un examen du liquide céphalorachidien pour contrôler la présence d'ADN du virus JC. Les patients sous natalizumab doivent passer des scanners IRM tous les ans afin de constituer une base de référence pour comparaisons futures.

**Le fingolimod** est la première thérapie orale approuvée pour la SEP récurrente-rémittente. Il s'agit d'un médicament immunodépresseur qui bloque la capacité des lymphocytes à quitter les ganglions lymphatiques, ce qui provoque une redistribution des lymphocytes. On considère que cela réduit l'infiltration des cellules lymphocytes pathogènes dans le système nerveux central. Lors des essais cliniques, le fingolimod a réduit le taux de poussées de 54 pour cent ainsi que la progression d'invalidité de 30 pour cent sur 24 mois et a montré une efficacité supérieure à l'interféron bêta-1a en réduisant de 50 pour cent les poussées sur 12 mois.

**Recommandations :** L'Agence européenne des médicaments fait les mêmes recommandations pour le fingolimod que pour le natalizumab. Le fingolimod est donc une thérapie de second recours en Europe. Le fingolimod a été autorisé aux États-Unis par l'Agence Fédérale des produits alimentaires et médicamenteux sans stipulations qu'il s'agit d'une thérapie de second recours et peut donc être utilisée en thérapie de premier recours pour la SEP récurrente-rémittente. L'expérience d'usage du fingolimod en dehors des essais cliniques est limitée et l'évaluation de l'innocuité de ce médicament ne sera possible qu'en observant un nombre significatif de patients pendant plusieurs années.

**Effets secondaires :** Les effets secondaires les

plus courants sont les infections grippales virales, les céphalées, la diarrhée et une élévation du taux d'enzymes hépatiques. D'autres effets secondaires sont l'infection par le virus de l'herpès (zona ou herpès zoster), œdème maculaire, leucopénie, rythme cardiaque lent et/ou irrégulier, bronchite et gastroentérite.

### Certaines thérapies qui deviendront disponibles dans les années à venir :

**L'alemtuzumab** est un anticorps monoclonal, une protéine spécifique qui s'attache aux récepteurs de la surface cellulaire des lymphocytes et des monocytes appelés récepteurs CD52 et cause la mort de ces cellules. Une administration limitée du produit entraîne l'appauvrissement prolongé des cellules T et la modulation du répertoire des lymphocytes. Le médicament passe à présent par une phase 3 d'essai aléatoire contrôlé mais a été utilisé au cas par cas sur des patients souffrant de SEP récurrente-rémittente très active. « Le cas par cas » se réfère à une procédure par laquelle un neurologue, dont l'hôpital a reçu l'autorisation éthique, peut demander qu'un médicament soit disponible pour un patient dans des circonstances exceptionnelles, notamment liées à une aggravation rapide.

**Le biméthyl fumarate** est une thérapie orale au stade de la phase 3 d'essais aléatoires contrôlés. Le mode d'action est nouveau et possède un excellent registre d'innocuité.

**Le daclizumab** est un anticorps monoclonal humanisé ; c'est à dire une protéine spécifique qui affecte un récepteur appelé sous-unité  $\alpha$  (CD25) du récepteur de l'interleukine-2 de haute affinité. Cela provoque un changement de l'état immunitaire, semblable à ce qui ce produit normalement durant la grossesse et réduit l'inflammation dans la SEP récurrente-rémittente. Le daclizumab est à présent en phase 3 d'études cliniques contrôlées.

### Conclusion

La variété et l'efficacité des médicaments ont augmenté de façon remarquable pour traiter la phase inflammatoire de la SEP récurrente-rémittente. Ce qui manque toujours est un médicament qui augmenterait la remyélinisation, ou un agent neuroprotecteur qui ralentirait la dégénérescence des axones dans les formes progressives de la SEP. Cette carence dans notre arsenal thérapeutique devrait être corrigée le plus rapidement possible.



# Médicaments immunosuppresseurs pour la SEP

Mauricio F Farez, MD, MPH, et Jorge Correale, MD, Service de Neurologie, Dr Raúl Carrea Institute for Neurological Research (FLENI), Buenos Aires, Argentine

## Introduction

Les immunosuppresseurs, ou médicaments immunosuppresseurs, sont un groupe de médicaments caractérisés par leur capacité à inhiber la division cellulaire, fermer les composantes clés de la reproduction ou de réparation de l'ADN ce qui empêche les cellules de se diviser à une vitesse normale. Le système immunitaire est l'une des cibles majeures des immunosuppresseurs, notamment si ses cellules sont activées. Le fait que les immunosuppresseurs ne fassent pas la différence entre les cellules des différents systèmes et appareils de l'organisme explique leur effet thérapeutique mais aussi leur large gamme d'effets indésirables.

## Options de posologie

Étant donné que les immunothérapies actuelles ne sont pas totalement efficaces chez tous les patients et que la SEP est une maladie très hétérogène, le défi est d'identifier le traitement le plus efficace pour chaque individu. Dans ce cadre, les immunosuppresseurs peuvent être administrés en utilisant deux modes de traitement très différents : l'induction ou l'escalade.

L'approche la plus agressive est la thérapie de l'induction dans laquelle un médicament immunosuppresseur très fort est donné dès le début de la maladie, afin de maîtriser le processus d'inflammation le plus tôt possible, de prévenir des dommages structurels futurs et potentiellement ralentir la progression. Les immunosuppresseurs sont généralement administrés pendant une courte période de temps jusqu'à ce que l'activité de la maladie soit sous contrôle, puis sont remplacés par

des immunomodulateurs ce qui limite l'exposition aux médicaments et, par conséquent, aux possibles effets secondaires graves. Cette stratégie est donc réservée aux patients atteints d'une maladie très active et agressive dès le début justifiant les risques potentiels. Des études utilisant la mitoxantrone, suivie par une thérapie d'entretien à l'interféron bêta ou à l'acétate de glatiramère ont donné des résultats prometteurs et ont permis un contrôle de la maladie supérieur aux monothérapies de médicaments immunomodulateurs.

Dans la thérapie de l'escalade, un traitement initial est sélectionné parmi les médicaments ayant le taux de risque/bénéfice le plus avantageux, puis on change ou ajoute, en fonction des besoins, des médicaments aux bénéfices thérapeutiques plus grands mais aussi aux effets toxiques plus marqués. Le problème majeur de la thérapie de l'escalade est l'établissement d'un critère clair indiquant l'échec du traitement et par conséquent le moment de passer à un traitement alternatif.

La thérapie de l'escalade est un concept bien établi dans d'autres maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Dans la SEP, une approche escaladée rationnelle serait de débuter avec l'interféron bêta ou l'acétate de glatiramère en tant que thérapie de premier recours, continuer avec des médicaments immunosuppresseurs de second recours et le natalizumab, puis utiliser une combinaison de thérapies de troisième recours et, pour finir, des alternatives immunosuppressives intensives (greffe de moelle osseuse autologue et hautes doses de cyclophosphamide).

L'avantage potentiel de cette approche est de cibler différentes dysfonctions immunitaires, notamment par la combinaison de thérapies. En outre, les traitements combinés doivent permettre l'utilisation de doses plus faibles d'immunosuppresseurs ce qui réduit le risque d'effets secondaires.

Toutefois, il est très important de noter que les

thérapies combinées doivent toujours faire l'objet d'études cliniques contrôlées afin d'identifier celle qui est la plus appropriée. Les résultats d'essais de combinaison publiés doivent être interprétés avec précautions.

Indépendamment de l'option thérapeutique sélectionnée, tous les patients atteints de SEP doivent être suivis de façon rigoureuse afin de détecter les effets indésirables, toute grossesse doit être évitée et la cryopréservation du sperme et des ovules doit être proposée aux patients en âge de procréer à cause du risque d'infertilité causé par les médicaments chimiothérapeutiques.

Chacun des médicaments immunosuppresseurs les plus importants de la SEP est mentionné ci-dessous :

**L'azathioprine** (AZA) est un promédicament, c'est à dire un médicament administré sous une forme inactive ou peu active et qui est activé par sa métabolisation dans le corps. Par le métabolisme, il est brisé en deux composés immunosuppresseurs modifiant la synthèse de l'ADN, ce qui affecte en premier les lymphocytes, les cellules jouant un rôle central dans l'immunité par les cellules.

Ce médicament est largement utilisé chez les receveurs de transplantation d'organe ainsi que dans le traitement des maladies auto-immunes. Dans le cas de la SEP, l'azathioprine a montré un effet modeste dans la réduction de la progression de la maladie et du taux de poussées.

En outre, le médicament a été testé dans une petite étude en combinaison avec différents interférons démontrant des résultats cliniques et radiologiques modestes. L'azathioprine est administrée à une dose de 2 à 3 mg par kilo et par jour, chez les personnes atteintes de SEP avec un taux élevé de poussées et qui nécessiteraient autrement un traitement prolongé aux stéroïdes.

Les effets indésirables les plus courants sont les problèmes gastro-intestinaux, la toxicité hépatique et la leucopénie (diminution du compte de globules blancs)

et peuvent être empêchés en surveillant et ajustant la dose.

L'azathioprine représente une inquiétude potentielle liée à l'augmentation du risque de lymphome hodgkinien et de cancer de la peau lors d'une utilisation prolongée (plus de 10 ans ou dose cumulative de plus de 600 g).

**Le cyclophosphamide** est largement utilisé dans le traitement du cancer ainsi que d'autres maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé. Ce médicament provoque des ruptures dans l'ADN qui affectent principalement les cellules à reproduction rapide, par exemples les lymphocytes, et a également démontré une capacité à moduler ou déclencher des changements dans le système immunitaire.

Le cyclophosphamide fut testée pour la première fois en 1966 et a depuis été utilisée dans différentes posologies de traitement avec des résultats contradictoires. Néanmoins, aujourd'hui ce médicament reste une option pour certains patients atteints de SEP. L'une des posologies les plus courantes consiste en des perfusions intraveineuses mensuelles entre 500 et 1 500 mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle. Cette dose peut être ajustée de 100 à 200 mg et ce, jusqu'à ce que le compte de globules blancs se stabilise entre 2 000 et 2 500 cellules par mm<sup>3</sup> ou à un nombre diminué acceptable. La durée optimale de traitement n'a pas été déterminée mais la plupart des administrations de produits durent de deux à trois ans.

Les effets secondaires peuvent comprendre des gênes gastro-intestinales mineures dont nausées et vomissements ainsi que des effets plus graves tels que la leucopénie, la cystite hémorragique, la myocardite, l'infertilité et la chute des cheveux. Chez les personnes traitées au cyclophosphamide pour d'autres cancers, un risque accru de leucémie secondaire a été noté. Une augmentation du risque de malignité semble dépendre de la dose totale administrée et il faut être prudent lorsque la dose cumulative dépasse 80 à 100 g. Les personnes atteintes de SEP recevant au cyclophosphamide doivent être surveillées pour tout signe de lymphopénie, niveaux anormalement bas de



lymphocytes dans le sang ou tout signe d'infection. La toxicité vésicale peut être évitée grâce à une hydratation importante.

En résumé, un effet significatif sur la progression de la SEP n'a pas été prouvé et le médicament est réservé aux patients dont la progression de la maladie se produit sur une période relativement courte et avec de fréquentes poussées cliniques et radiologiques qui ne répondent pas bien ou ne tolèrent pas d'autres médicaments immunosuppresseurs moins toxiques.

**Le méthotrexate** (MTX) est un médicament qui interfère avec la synthèse de l'ADN en inhibant une enzyme appelée dihydrofolate réductase. Il agit principalement par l'appauvrissement des lymphocytes mais possède également des effets immunomodulateurs tels que l'inhibition de la sécrétion de chimiokines et de cytokines.

Le MTX est largement utilisé dans le traitement d'autres maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis. Le MTX a été testé dans un essai impliquant des personnes atteintes de SEP progressive primaire et secondaire prenant une dose hebdomadaire par voie orale de 7,5 mg. Cette étude a montré seulement une réduction du taux de progression de l'invalidité fonctionnelle des extrémités supérieures sans impact significatif sur les autres mesures cliniques. Le MTX a aussi été testé en combinaison avec d'autres médicaments tels que l'interféron bêta et la méthylprednisolone, avec des résultats prometteurs mais qui attendent confirmation dans le cadre d'études plus étendues.

Lorsqu'il est administré oralement à des doses hebdomadaires de 7,5 mg, de légères réactions indésirables peuvent inclure l'inconfort gastro-intestinal, des nausées, des céphalées, des bouffées de chaleur, de la fatigue et une chute des cheveux. La toxicité hépatique est un effet indésirable majeur potentiel bien que les troubles sanguins ne soient pas courants avec ces doses de MTX. Le risque potentiel de cancer n'a pas démontré en grande série en utilisant des doses similaires pour d'autres maladies. Les compléments alimentaires d'acide folique peuvent réduire les effets secondaires potentiels.

La mitoxantrone est un médicament largement utilisé pour traiter les cancers du sein et de la prostate ainsi que les lymphomes et leucémies. Elle bloque une enzyme appelée topoisomérase-II ce qui interfère avec la synthèse et la réparation de l'ADN. Le médicament diminue également la sécrétion d'anticorps par les lymphocytes B, inhibe la migration des monocytes et des lymphocytes et diminue la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

C'est le seul médicament de ce groupe approuvé par l'Agence Fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) aux États-Unis pour le traitement des patients atteints de SEP récurrente-rémittente qui souffrent de poussées fréquentes ou de rémissions incomplètes ou pour les patients atteints de SEP progressive secondaire rapide.

**La mitoxantrone** a été étudiée dans deux essais utilisant différentes posologies de traitement : un protocole approuvé par la FDA utilisant une perfusion de 12 mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle tous les trois mois et une autre administrant de la mitoxantrone à une dose de 20 mg, combinée avec de la méthylprednisolone tous les mois pendant six mois. Les données de ces essais indiquent que la mitoxantrone pourrait représenter une option de traitement pour les personnes souffrant de réponse sous-optimale à l'interféron bêta ou à l'acétate de glatiramère, ainsi que les personnes atteintes de SEP progressive secondaire avec augmentation de l'invalidité.

À la différence du cyclophosphamide, les doses ne sont généralement pas ajustées et le compte des globules blancs doit être surveillé attentivement afin de détecter le développement de leucopénie débutant habituellement 7 à 10 jours après la perfusion. D'autres effets indésirables courants incluent l'aménorrhée transitoire (absence de menstruations), les nausées, les vomissements et la chute des cheveux. Les effets indésirables les plus graves sont la cardiotoxicité et le risque de leucémie. La cardiomyopathie congestive a été observée au dessus de doses cumulatives de 140 mg/m<sup>2</sup> après 1 à 2 ans de traitement. Les personnes prenant ce

traitement doivent passer un examen aux ultra-sons qui servira de référence avant chaque perfusion. Le traitement doit être interrompu si la fraction d'éjection du ventricule gauche (LVEF, la fraction de sang évacuée du ventricule gauche à chaque battement du cœur) baisse de 10 pour cent, ou si la LVEF se situe en dessous de 50 pour cent sur plusieurs examens.

Le risque de leucémie grave liée à la thérapie a été estimé entre 0,7 et 6,7 pour 1 000. Étant donné qu'il n'existe pas de tests pour identifier les personnes prédisposées avant le traitement, toutes les personnes atteintes de SEP recevant ce médicament doivent effectuer des tests sanguins pendant les visites de contrôle et pendant cinq ans après l'arrêt de la thérapie. En outre, les personnes traitées à la mitoxantrone sont exposées à un risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive (voir page 11) si elles sont ensuite traitées au natalizumab.

### Conclusions

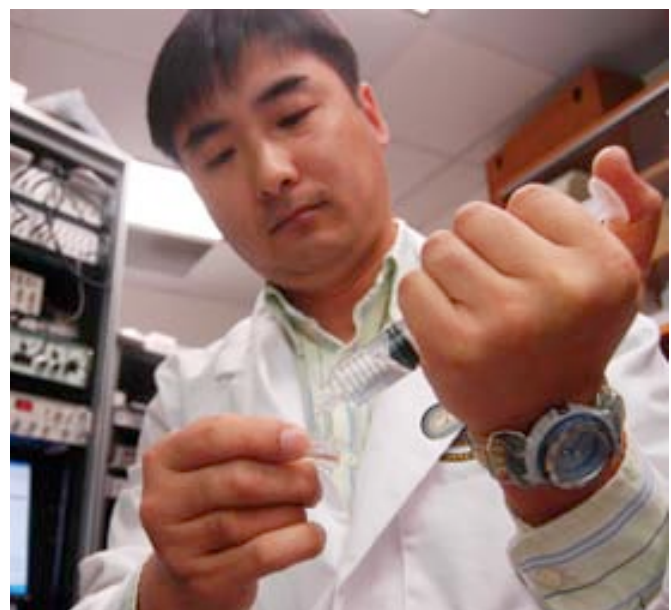
Les immunosuppresseurs sont utiles dans certains cas et lors de l'utilisation d'approches thérapeutiques spécifiques, notamment lorsque le contrôle de la maladie est insuffisant avec les médicaments immunomodulateurs, ou comme faisant partie d'une thérapie d'induction, étant donné que les processus inflammatoires précoces semblent se corréliser avec des invalidités futures.

L'autorisation de la mitoxantrone pour le traitement des SEP progressives secondaires, des SEP récurrentes-rémittentes à progression rapide avec un fort taux de poussées, ou des cas de réponse insuffisante, prouvent le potentiel de ce groupe de médicaments. Toutefois, les immunosuppresseurs comportent toujours des inconvénients majeurs qui limitent leur utilisation clinique, tout particulièrement leur profil d'effets indésirables graves et le manque de preuves cliniques dans des études contrôlées, larges et prolongées. Les risques de développer un cancer, notamment leucémie et lymphomes, ainsi que des infections potentiellement dangereuses ont été rapportés mais pas toujours sérieusement documentés. Dans le cas de la mitoxantrone, la cardiotoxicité représente une autre limite critique qui pourrait potentiellement être évitée en limitant la dose

totale de médicament autorisée pour un individu et en sélectionnant quel patient est le plus indiqué à recevoir ce médicament.

En termes d'études cliniques, un défi majeur lié aux immunosuppresseurs est que beaucoup de ces médicaments ont perdu leur protection de brevet, ce qui signifie que les compagnies pharmaceutiques ne possèdent plus les droits exclusifs de ce médicament. Cela peut se traduire par une perte d'intérêt des compagnies pharmaceutiques dans la mise sur pied d'essais cliniques à grande échelle afin d'étudier l'efficacité thérapeutique ou d'identifier les sous-groupes de patients qui bénéficieraient de leur utilisation. On manque d'études conçues attentivement et impliquant un suivi à long terme qui répondraient à ces questions.

L'ajout d'un médicament immunosuppresseur, le remplacement du traitement par un immunosuppresseur chez les patients qui ne parviennent pas à contrôler leur maladie ou dans les posologies de thérapies d'induction, sont des décisions qui doivent se prendre avec précautions par le neurologue et la personne atteinte de SEP en attendant plus de preuves ou le développement d'une deuxième génération de médicaments immunosuppresseurs plus sûrs.



Bill Stanton/US National MS Society

*Des essais cliniques à grande échelle permettront l'utilisation clinique de beaucoup de médicaments immunosuppresseurs.*

# Traitements pharmacologiques pour les symptômes de la SEP

Jaume Sastre-Garriga et Mar Tintoré, Unitat de Neuroimmunologia Clínica, MS Centre of Catalonia (CEM-Cat), Barcelone, Espagne

Les symptômes de la SEP sont le résultat d'une dégradation neurologique liée à la progression de la maladie et/ou des poussées. Ils peuvent être transitoires ou fixes et être la conséquence de dommages à de nombreux niveaux du système nerveux central. En conséquence, il est très difficile de fournir une liste complète des symptômes ressentis par les personnes atteintes de SEP, mais un compte non-exhaustif doit inclure : fatigue, déficience cognitive (dont les troubles du langage), dépression, douleurs, dysarthrie (difficultés à s'exprimer), dysphagie (troubles de la déglutition), spasticité, tremblements, vertiges, difficultés à marcher liées à la faiblesse, symptômes visuels (dont vision double et déficience de l'acuité visuelle) et dysfonctionnements de la vessie, de l'estomac et des fonctions sexuelles.

De nombreux médicaments ont été testés dans le contexte de la recherche clinique. Les résultats sont peu probants mais quelques progrès ont été réalisés au cours des dernières années. Les essais cliniques en matière de SEP ont montré des résultats positifs pour la spasticité et les problèmes de la marche, mais pour les autres symptômes, tels que la fatigue et la déficience cognitive, les données sont contradictoires et les recommandations ne sont donc ni claires, ni définitives.

La preuve apportée par les essais cliniques effectués sur des sujets présentant d'autres maladies mais des symptômes semblables, fournit une référence pour le traitement des dysfonctions urinaires et sexuelles, les vertiges, les crises épileptiques, les sautes d'humeur et la douleur. Malheureusement, de nombreux symptômes

de la SEP ne se traitent pas facilement avec des médicaments à cause du manque de preuve (positive ou négative), ou parce que les résultats des essais cliniques ne sont pas concluants. Parmi ceux-ci on trouve l'ataxie et les tremblements, la vision double, la cécité passagère, les troubles sensitifs, la dysphagie et la dysarthrie.

Un défi important de la prise en charge des symptômes est de trouver l'équilibre entre les bénéfices du traitement et les risques des effets secondaires. Il est possible que lorsqu'un symptôme est traité avec de bons résultats, un autre symptôme empire. Par exemple, le contrôle de la spasticité produit une réduction de la douleur mais détériore la mobilité. C'est pourquoi il faut avoir une approche plus judicieuse. Chaque intervention ayant pour but d'alléger les symptômes de la SEP existants doit prendre en compte la personne atteinte de SEP et les perspectives de son accompagnant afin de s'assurer que les objectifs sont réalistes et atteignables. Bien que la thérapie pharmacologique soit une part importante de la prise en charge des symptômes pour les patients atteints de SEP, d'autres approches doivent aussi être considérées, parmi lesquelles les stratégies de rééducation.

On peut trouver un excellent résumé de ces points clés dans l'introduction de la section « Managing specific impairments » (Prise en charge des déficiences spécifiques). Dans ces recommandations de prise en charge de la SEP de l'Institut National Britannique pour la Santé et l'Excellence Clinique (2003) on trouve : « La gamme des symptômes potentiels est vaste... Chez la plupart des patients il y aura plusieurs voire beaucoup de symptômes... dans la pratique, on doit toujours garder à l'esprit la situation générale de l'individu avant de passer à l'action. Ainsi, pour chaque déficience, il existe une recommandation implicite : ne pas commencer ou

modifier un traitement avant que tous les aspects de la situation clinique de l'individu n'aient été établis et compris et que les souhaits et attentes du patient soient clairs. »

### Traitements pharmacologiques des symptômes spécifiques

**Fatigue.** La fatigue chez les personnes atteintes de SEP peut être due à différents facteurs. La fatigue primaire est causée par le dommage direct au système nerveux central. La fatigue secondaire peut être liée aux troubles du sommeil, infection, efforts, prise de médicaments, dépression et environnement (par exemple, la température ou un mauvais éclairage). De nombreux médicaments, dont le modafinil, l'amantadine, la pémoline, le méthylphénidate, l'aspirine, la Prokarine® (une combinaison d'histamine et de caféine), la L-carnitine et l'aminopyridine, ont été testés avec pour objectif de réduire la fatigue primaire des patients. Bien qu'il y ait des résultats positifs, les recommandations finales de la littérature disponible concluent toujours que les preuves sont insuffisantes pour guider leur utilisation afin d'aider les personnes atteintes de SEP à prendre en charge leur fatigue. Malgré cela, les études récentes montrent que, dans certains contextes, plus d'un tiers des personnes atteintes de SEP avec des niveaux de fatigue modérés ou élevés ont reçu un traitement médical pour la fatigue (principalement de

l'amantadine mais également du méthylphénidate, de la pémoline ou du modafinil). Il est également à noter que certaines thérapies de fond ont montré une diminution de la fatigue dans le cadre d'essais pivots ; cependant cela n'était pas le but principal de ces études et il faut donc interpréter ces résultats avec précaution.

Pour finir, la fatigue a également été abordée à travers d'autres stratégies telles que les cours de conservation d'énergie, la thérapie par le froid ou le yoga. Dans tous les cas, il est nécessaire d'avoir une approche globale, et de considérer d'autres facteurs déclencheurs tels que les périodes de repos nocturnes inefficaces à cause de la douleur ou de la spasticité et l'impact de la dépression.

**Déficience cognitive.** L'approche pharmacologique de la détérioration cognitive se limite principalement aux inhibiteurs de la cholinestérase (le même groupe que les médicaments utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer). Malheureusement, les essais cliniques contrôlés se sont avérés négatifs pour la rivastigmine et le donépézil. Des résultats encore moins bons ont été obtenus en comparant la mémantine (autre famille de médicaments) avec placebo. Une enquête systématique récente a prouvé les bons résultats de certaines stratégies de réhabilitation cognitive ciblant des domaines spécifiques, tels que



*On estime que jusqu'à 90% des patients atteints de SEP souffrent de fatigue.*





*Les problèmes de marche figurent parmi les limitations de la mobilité les plus courantes de la SEP.*

la mémoire et l'apprentissage. En outre, les effets des traitements de fond de la SEP ont été testés dans un nombre important d'études ; et les résultats ne démontrent pas de manière évidente que le traitement de l'affection peut ralentir significativement la détérioration cognitive.

**Dépression.** Le diagnostic ou l'évolution de la maladie peuvent provoquer une dépression chez les patients atteints de SEP. On traite ce symptôme en associant la psychothérapie et les antidépresseurs. Les médicaments les plus courants sont les inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (SSRI) tels que la fluoxétine et la sertraline. Les antidépresseurs tricycliques, tels que l'amitriptyline et l'imipramine, sont également utilisés, bien que moins fréquemment à cause de leurs effets secondaires qui peuvent aggraver les autres symptômes de la SEP, dont la somnolence, constipation et la rétention urinaire. Afin d'encourager l'observance, les patients atteints de SEP doivent être informés que les bénéfices des antidépresseurs peuvent ne s'observer qu'après six à huit semaines de prise de médicaments.

**Spasticité.** Un rapport Cochrane sur les médicaments anti-spasticité pour la SEP conclut que : « L'efficacité et la tolérabilité absolues et comparatives des médicaments anti-spasticité dans la SEP sont peu documentées et aucune recommandation ne peut être faite pour guider la prescription » (2009). Toutefois,

nombre de médicaments disponibles ont prouvé leur efficacité dans le cadre d'essais cliniques limités ou dans des conditions de pratique clinique. Parmi ces médicaments, on compte le baclofène, la tizanidine, le clonazépam, le diazépam, la gabapentine, le dantrolène, les cannabinoïdes et la toxine botulinique. Le baclofène peut également être administré de façon intrathécale, tout comme le phénothol pour les cas de spasticité sévère ne répondant pas aux autres types de thérapie et affectant principalement les membres inférieurs.

Parmi les effets secondaires courants de ces médicaments on trouve la sédation et la faiblesse de sorte que la posologie doit être surveillée de près. Le patient est donc impliqué de façon active pour trouver le bon dosage qui donnera les effets désirés sans ralentir la mobilité ou la cognition. L'approche rééducative, particulièrement la physiothérapie et l'ergothérapie, est également appliquée dans la prise en charge de la spasticité, typiquement en combinaison avec les thérapies pharmacologiques.

**Déficience de la capacité à marcher.** La fampridine a récemment été autorisée en Europe et aux États-Unis pour améliorer la vitesse de marche des personnes atteintes de SEP. La fampridine empêche les particules de potassium de quitter les neurones et augmente la propagation des influx nerveux stimulant les muscles. Les crises épileptiques sont un effet secondaire inquiétant de la fampridine, bien que leur fréquence semble être très faible aux doses recommandées actuellement.

**Problèmes vésicaux.** Selon les preuves apportées par les études effectuées pour d'autres maladies, les antimuscariniques tels que la tolterodine ou l'oxybutynine, peuvent être recommandés dans la prise en charge de l'hyperactivité de la vessie causant une incontinence chez les patients atteints de SEP. Une augmentation de la rétention urinaire est un des effets indésirables des antimuscariniques et peut augmenter le risque d'infections. Leur utilisation n'est pas recommandée chez les individus souffrant de déficiences cognitives, car les antimuscariniques peuvent empirer les performances cognitives et provoquer de la confusion.



Un médicament à administration intranasale, la desmopressine, s'est démontrée utile dans la diminution de la production d'urine et est notamment recommandé dans le traitement de la nycturie. Ce médicament ne peut toutefois pas être utilisé plus d'une fois par jour, car il mènerait à des risques sévères de rétention de liquides.

**Dysfonctions sexuelles.** Le sildénafil a prouvé son efficacité dans l'amélioration des réponses érectiles chez l'homme ; de nouveaux médicaments de la même famille, tels que le tadalafil et le vardénafil peuvent aussi être efficaces chez les hommes atteints de SEP et souffrant de dysfonctions sexuelles, bien que cela n'ait pas encore été prouvé. De telles preuves ne sont pas disponibles chez la femme atteinte de SEP. Toutefois, des crèmes aux œstrogènes ou des ovules vaginaux peuvent soulager la sécheresse vaginale et les douleurs ou brûlures. Il est également à noter que certains médicaments contre la SEP ont des effets sur les fonctions sexuelles et, par exemple, réduisent la libido.

**Douleurs.** Il existe différentes formes de douleurs qui peuvent affecter les personnes atteintes de SEP. Selon les causes, des médicaments spécifiques peuvent être utilisés. C'est pourquoi il est très important de commencer avec une évaluation attentive afin de caractériser précisément la douleur. En général, on manque de preuves soutenant des stratégies définitives pour le traitement de la douleur dans la SEP et souvent des décisions cliniques doivent être prises sur la base d'études effectuées dans le cadre d'autres maladies.

La carbamazépine, la gabapentine, la lamotrigine, le misoprostol et le topiramate peuvent être utilisés dans le traitement des névralgies faciales ; la carbamazépine (ou sa nouvelle formulation, l'oxcarbazépine) peut être un choix de premier recours, mais ses effets secondaires tels que la déficience de l'équilibre ou la vision double sont fréquents et la posologie doit être administrée avec précautions. Bien qu'il n'existe aucune indication basée sur des essais cliniques randomisés dans le cadre de la SEP en ce qui concerne l'efficacité générale ou la meilleure posologie, les types de douleurs neuropathiques, tels que ceux qui affectent les membres de façon persistante, peuvent être traités avec des antidépresseurs tricycliques comme



*De nombreuses personnes atteintes de SEP et participant à des essais cliniques ont rapporté que les cannabinoïdes soulageaient leur douleur.*

l'amitriptyline ou la prégabaline. La gabapentine et le lévétiracétam peuvent également être utilisés. Les effets secondaires de ces médicaments doivent être considérés sur une base individuelle de façon à obtenir des taux de risques-bénéfices favorables.

Les cannabinoïdes ont fait l'objet d'essais cliniques randomisés mais leur efficacité, ainsi que leurs effets à long terme, doivent être étudiés plus en détails.

### Conclusions

Évidemment, des recherches supplémentaires sont nécessaires dans tous les domaines de la thérapie symptomatique de la SEP. Il est important que les stratégies nouvellement testées incluent une combinaison d'approches pharmacologiques et non-pharmacologiques. Non seulement des effets additifs mais aussi synergiques peuvent être observés, comme c'est le cas, par exemple de la physiothérapie et de la thérapie médicamenteuse contre la spasticité.

Là où l'on manque de résultats prouvant l'efficacité d'un traitement, une approche globale et centrée sur la personne est encore plus importante dans la prise en charge des symptômes liés à la SEP. Puisque les symptômes de la SEP se produisent peu fréquemment et isolément, les bénéfices doivent dépasser les risques associés à l'utilisation de nombreux médicaments symptomatiques ayant des profils d'effets indésirables.

# Traitement des exacerbations

Robert M Herndon, MD, University of Mississippi Medical Center and the Veterans Administration Medical Center MS Clinic, Jackson, Mississippi, États-Unis.

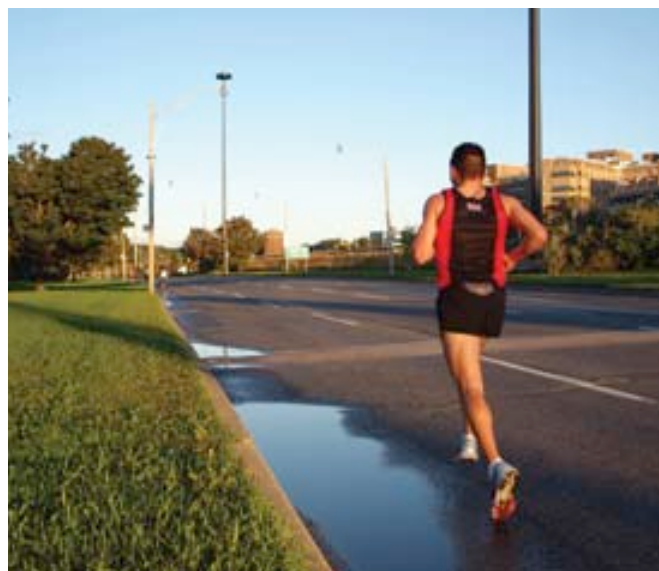
Les exacerbations ou « crises » de la SEP apparaissent avec le début de nouveaux symptômes ou l'aggravation de symptômes précédents durant plus de 24 heures. Il s'agit d'un événement clinique résultant de la destruction active de la myéline dans le cerveau ou la moelle épinière. Une crise typique peut consister en une perte de la vision, un engourdissement ou des problèmes d'équilibre ou de coordination. Des crises infracliniques, c'est à dire sans nouveau symptôme identifiable, se produisent également car de nombreux épisodes de démyélinisation visibles sur une image à résonance magnétique (IRM) ne produisent pas de symptômes nouveaux.

Les crises sont typiquement traitées avec 1 g de méthylprednisolone en intraveineuse, quotidiennement pendant 3 à 5 jours. La dose initiale peut être suivie d'une réduction de la dose selon une posologie particulière. Des stéroïdes à haute dose agissent en arrêtant la production de cytokines inflammatoires et en détruisant les lymphocytes activés. Des stéroïdes à faible dose n'arrêtent les inflammations qu'en stoppant la production de cytokine sans détruire les cellules inflammatoires.

Le traitement à haute dose a gagné en crédibilité lorsqu'il a été démontré dans une étude internationale, appelée l'Essai de Traitement de la Névrite Optique, que les stéroïdes à faible dose faisaient doubler le taux de névrites optiques récurrentes alors que le traitement à forte dose diminuait les nouvelles attaques pendant deux ans. Étant donné que les stéroïdes comportent un léger risque d'endommagement articulaire, psychose ou élévation des niveaux de sucres dans le sang, les crises mineures ne sont généralement pas traitées.

Il est à noter que la progression de la maladie n'est pas influencée par les stéroïdes. Ceux-ci diminuent seulement la durée de la poussée. Souvent la personne atteinte de SEP aura besoin de consulter différents membres d'une équipe multidisciplinaire afin de récupérer ses fonctions après une poussée.

Les pseudo-exacerbations sont la récurrence de symptômes dus à une maladie avec fièvre ou échauffement pour d'autres causes telles que l'exercice. Par exemple, l'exercice chez un patient ayant récupéré d'une névrite optique peut causer une détérioration de la vue qui reviendra à la normale lorsque que la température du corps redescendra (phénomène d'Uhthoff). Les pseudo-exacerbations se produisent car les fibres démyélinisées sont sensibles à la chaleur et sont susceptible de cesser de transmettre des signaux lors d'une augmentation légère de la température et se remettent à fonctionner normalement lorsque la température baisse.



# La sécurité dans les essais cliniques des nouveaux traitements pharmacologiques

Les nouvelles thérapies pharmacologiques de la SEP sont testées et approuvées car les patients atteints de SEP sont volontaires pour participer à des essais cliniques de recherche. Avant d'accepter de participer, le patient doit avoir conscience de la façon dont l'essai sera conduit et quel sera son rôle exact. Les professionnels de la santé travaillant avec des personnes atteintes de SEP peuvent être une bonne source d'information en ce qui concerne la sécurité dans les essais cliniques. Vous trouverez ci-dessous quelques-uns des sujets de sécurité clés à prendre en compte.

## Essais cliniques contrôlés

Afin d'obtenir l'autorisation de procéder à l'essai clinique d'un médicament, l'entreprise doit soumettre un protocole d'étude détaillé aux autorités nationales de la santé. Il est de la responsabilité de l'autorité sanitaire (et d'un comité d'éthique si la recherche est menée en milieu hospitalier) de s'assurer du respect de la dignité, des droits, de la sécurité et du bien-être des personnes prenant part à cette recherche médicale en évaluant le contenu du protocole de recherche. Les études de recherche impliquant des personnes doivent recevoir l'autorisation de l'autorité sanitaire et éthique afin de pouvoir être menées.

L'Association Médicale Mondiale a également rédigé la « Déclaration d'Helsinki » qui établit des normes éthiques pour la recherche impliquant des êtres humains. En outre, l'Agence Fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux, l'Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments, ainsi qu'une multitude de textes législatifs émanant de l'Union Européenne ont des règles très spécifiques afin de protéger les personnes prenant part à des essais cliniques.

## Consentement éclairé

La participation à un essai clinique requiert que la personne signe un formulaire stipulant qu'elle donne son consentement en toute connaissance de cause. La signature de ce formulaire confirme que la personne a reçu toutes les informations importantes sur l'essai, les a compris et participe de son plein gré. Un consentement éclairé n'est pas un contrat et la personne peut changer d'avis et se retirer de l'étude à tout moment et ce, sans aucun inconvénient.

## Contenu d'un document de consentement éclairé

Les documents de consentement éclairé peuvent varier, mais ils doivent être simples à comprendre et inclure :

- les objectifs de l'essai clinique ;
- une description des procédures ou tests, à quelle fréquence seront-ils effectués et le lieu où ils se produiront (au domicile, à l'hôpital ou au centre clinique par exemple). S'il s'agit d'un essai dans lequel les sujets sont répartis de manière aléatoire en différents groupes, le document doit expliciter quelles seront les procédures que chaque groupe subira et indiquer les chances de se trouver dans chacun des groupes.
- la durée de l'essai et si celui-ci implique un suivi futur ;
- des informations sur toute circonstance en fonction desquelles le chercheur peut retirer un patient du test (par exemple si la SEP empire ou si de nouvelles informations indiquent que la personne ne devrait pas continuer) ;
- les risques potentiels de l'essai, dont les risques physiques et non physiques prévisibles, les probabilités de survenue, leur gravité potentielle et si ceux-ci sont susceptibles d'être à court ou long terme.
- les bénéfices de la participation à l'essai, personnels et pour tous les patients atteints de SEP ;
- les alternatives à la participation, telles que les autres options de soins, dont, par exemple les autres thérapies ;
- des informations sur la confidentialité ;
- les coûts, si applicable et la rémunération des participants si applicable ;
- les droits des participants ;
- un numéro de contact afin de pouvoir téléphoner en cas de questions ou problèmes ;
- la signature du participant et d'un témoin.

Les essais cliniques des thérapies pharmacologiques pouvant sembler très complexes, le participant potentiel doit avoir l'occasion de poser ses questions sur l'essai au chercheur avant de prendre la décision de participer ou non.

*Adapté de la FAQ sur les Essais Cliniques, EGAN-Réseau d'Alliances Génétiques Européennes. Téléchargez la brochure complète sur <http://www.fgcp.be> (en anglais).*

# L'accès au traitement dans le monde

## Zoe Burr, Chef du Développement International, MSIF

Les personnes atteintes de SEP vivent dans le monde entier et affrontent des défis différents en termes d'accès au soutien, aux services et aux médicaments contre la SEP. Les personnes atteintes de SEP qui vivent dans les pays émergents font face à des difficultés aussi diverses et complexes que les symptômes de la maladie eux-mêmes. De hauts niveaux d'instabilité politique et économique ; la probabilité de conditions climatiques extrêmes et la présence d'autres maladies plus répandues signifie que les rares ressources sont souvent concentrées sur des besoins autres et plus immédiats. Ces facteurs, associés au fait que l'incidence de la SEP soit faible, entre autres à cause du manque d'outils de diagnostic, laissent la population atteinte de SEP et leurs familles sans soin ni aide.

Recevoir le diagnostic de la SEP mène à un questionnement sur l'évolution de la maladie et l'impact que celle-ci aura sur la vie et la carrière d'un individu. Recevoir le diagnostic dans un pays où la maladie est mal connue, où l'état fournit peu ou pas de soutien et où aucune association de la SEP n'est présente, mène de nombreux patients à ne pas même faire reconnaître leur maladie.

Les patients sont susceptibles de cacher leur diagnostic par peur de devenir un fardeau pour leur famille, de devoir s'isoler de leur vie quotidienne ou de perdre leur travail. Ces peurs peuvent être allégées par une organisation de la SEP bien établie fournissant informations, conseils, groupes de soutien, et organisant des événements et des activités. La société de la SEP permet aussi de mettre la SEP au programme du gouvernement en faisant campagne pour un changement.

## Dao Mai (complètement à droite), Viêt-Nam

J'ai une SEP depuis 2000. Mes symptômes comprennent le pied tombant, une raideur des membres, un déséquilibre, de la faiblesse, des spasmes, une névrite optique et de légers dysfonctionnements vésicaux et gastriques. Des symptômes récents incluent une sensation de brûlure, l'engourdissement, des troubles de l'élocution et des picotements. Pour l'évolution de ma SEP, je prends de l'azathioprine et des corticostéroïdes lorsque j'ai une crise. Pour mes symptômes, je prends du baclofène (spasticité), du sifrol (syndrome des jambes sans repos), de la carbamazépine (anti-convulsions) et des compléments alimentaires tels que de la vitamine D3, du potassium, magnésium et calcium.



L'accès aux médicaments est un gros problème au Viêt-Nam. La SEP est rare ici, alors l'expérience et les traitements sont limités. Les seules options possibles sont les stéroïdes et quelques médicaments contre les symptômes disponibles dans les pharmacies des grandes villes ou sur le « marché noir » avec tous les dangers de contrefaçon que cela implique. Bien que les médicaments soient facilement disponibles sans ordonnance, les personnes vivant dans les régions rurales ont des difficultés à se les procurer. La SEP n'est pas couverte par la sécurité sociale. Nous devons payer tous les

médicaments nous même. Le revenu moyen au Viêt-Nam est de 100 \$USD par mois, alors la plupart des personnes atteintes de SEP ne peuvent pas se permettre de payer les 1 000 USD par mois des traitements de fond. Les programmes d'assistance aux patients sont disponibles dans beaucoup de pays, mais pas ici.

*MS Vietnam, [www.ms-vietnam.org](http://www.ms-vietnam.org)*

## Margarita Ruiz Peraza, Cuba

J'ai une SEP depuis 1967. Cela a commencé avec des convulsions épileptiformes (une ou deux fois par an) jusqu'en 1985 lorsque j'ai commencé avoir des difficultés à marcher et mes sensations se sont altérées. Depuis 1990, ma SEP est de type récurrente-rémittente et maintenant elle est plus ou moins stable, mais je souffre d'un fort degré d'invalidité, presque 9 sur l'échelle d'incapacité de Kurtzke. Je ne peux plus me tenir debout car mes jambes sont comme de la gélatine et je peux seulement me servir de ma main gauche.

Je prends maintenant un traitement symptomatique (gabapentine, amantadine, clonazépam) et je fais de la rééducation. À mon avis, pendant les premières étapes de la SEP, il est très important de rester optimiste et de continuer à travailler. S'il n'est pas possible de conserver son travail, il faut chercher d'autres alternatives. L'accès aux médicaments est un problème pour les personnes atteintes de SEP à Cuba. Les médicaments contre les symptômes sont subventionnés par le



gouvernement et ils sont abordables mais souvent indisponibles. Les traitements pour les exacerbations aiguës sont gratuits (méthylprednisolone à haute dose en intraveineuse). Toutefois, on estime que sur les 2 000-2 500 personnes atteintes de SEP à Cuba, seulement 50 ont reçu des médicaments de fond au cours de l'année passée, à cause du coût élevé. Ce sont tous des enfants ou de jeunes adultes qui sont diagnostiqués pour la première fois. Le gouvernement achète toujours les médicaments chers dans d'autres pays et les distribue gratuitement aux personnes atteintes de SEP. Il est très exceptionnel que quelqu'un ici ait assez d'argent pour acheter ce genre de traitement avec ses propres moyens. Nous espérons qu'au moins 100 personnes recevront un traitement de fond l'an prochain.

*Esclerosis Múltiple Cuba, [emcuba@infomed.sld.cu](mailto:emcuba@infomed.sld.cu)*

### Kürsat Korkut, Turquie

J'ai une SEP depuis neuf ans. Mes symptômes principaux sont l'étourdissement, des difficultés à parler et la perte de force dans les jambes. Je dois utiliser une canne pour marcher depuis deux ans. Je prends de l'interféron bêta-1a. Nous avons de la chance en Turquie : l'accès aux médicaments est facile et gratuit. Nous avons un service de sécurité sociale national alors quand je vois mon docteur et que je reçois une ordonnance, je peux aller à la pharmacie pour prendre mes médicaments. Par contre, nous avons d'autres problèmes en Turquie, notamment l'accessibilité aux transports et aux bâtiments publics pour les personnes invalides.

*Türkiye Multipl Skleroz Derneği, [www.turkiyemsderneği.org](http://www.turkiyemsderneği.org)*

### Isabel Tilyard, Nouvelle Zélande

J'ai une SEP depuis 15 ans mais je n'ai été diagnostiquée qu'il y a cinq ans. Je souffre de faiblesse générale dans les muscles, d'asynergie vésicale classique, de fatigue et de contractions musculaires. Pour résumer, j'ai une large gamme de symptômes (presque toute la liste à quelques exceptions près) mais aucun n'est suffisamment grave pour m'arrêter. Ma jambe gauche a été affectée par une poussée et je n'ai pas encore complètement récupéré. Je ne peux pas marcher plus de 200 mètres sans que le boitement ne devienne apparent, mais je marche peu à cause de la fatigue. Je suis parfois affectée par un manque de coordination main-œil, un déséquilibre et des tremblements. Je suis sous baclofène pour les contractions musculaires et ne pourrais pas vivre sans vitamine D3. Je prends aussi des compléments à base de plante.

Je ne suis pas assez malade pour prendre d'autres

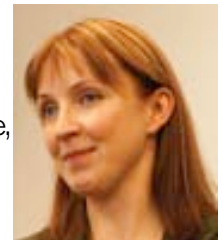


médicaments. Toutefois, l'une des raisons pour lesquelles je vais déménager en Australie est parce que je suis sûre que j'aurais droit à des médicaments contre la SEP qui ne visent pas seulement à combattre les symptômes. La Nouvelle-Zélande a des critères sévères quant aux médicaments de SEP subventionnés par le gouvernement. Une personne doit souffrir de deux poussées sur 12 mois et avoir une mobilité limitée. Les médicaments sont disponibles ici sans l'aide du gouvernement mais la plupart ont des prix exorbitants. Je trouve cela vraiment frustrant, on pourrait penser qu'il serait préférable de permettre aux personnes souffrant de SEP de continuer à travailler et à payer des impôts plutôt que d'attendre qu'ils soient incapables de travailler et doivent demander le soutien du gouvernement.

*MS New Zealand, [www.msanz.org.nz](http://www.msanz.org.nz)*

### Pille-Katrin Levin, Estonie

J'ai ressenti mes premiers symptômes en 1993 avec une vision double suivie d'une cécité passagère. À cette époque, le diagnostic de la SEP était difficile en Estonie, on n'avait même pas d'IRM. Malgré cela l'ophtalmologiste m'a parlé de la SEP et m'a dit que je l'avais peut-être. Pendant de nombreuses années, j'avais l'impression d'être sur le point d'avoir besoin d'un fauteuil roulant. Je n'étais ni déprimée ni paniquée, je me sentais juste calme et rationnelle pour planifier ma vie. Maintenant, 18 ans plus tard, j'ai découvert que je vais peut-être rester debout jusqu'à la fin de ma vie !



Je suis sous acétate de glatiramère depuis 2007 lorsque ce médicament est devenu disponible pour la première fois en Estonie. Je venais d'avoir mon premier enfant et j'étais en mauvais état. Huit mois plus tard, j'étais à nouveau capable de tout faire. Depuis, je n'ai eu qu'une seule poussée.

Les traitements principaux (interféron bêta-1a et 1b et acétate de glatiramère) sont disponibles pour les personnes atteintes de SEP en Estonie et sont subventionnés à 100% par le Fond d'Assurance Nationale Estonien. Toutefois, comme dans beaucoup de pays, le traitement est prescrit seulement après deux poussées sur deux ans. Mais dans l'ensemble, je pense que la situation en Estonie est plutôt bonne car les traitements de premier recours sont disponibles pour ceux qui en ont besoin. Les négociations avec le Fond pour obtenir des médicaments de second recours, natalizumab et fingolimod, accessibles et subventionnés dans le futur ont l'air prometteuses.

*Eesti Sclerosis Multiplex'i Ühing, [www.smk.ee](http://www.smk.ee)*



## Le choix des médicaments - deux opinions

**L'avis d'une personne atteinte de SEP :**  
**Ali Hijjawi (à droite), Président de Palestinian Authority's MS Patients and Friends Society, Nablus City, West Bank. [www.mspf.org.ps](http://www.mspf.org.ps)**

### Depuis combien de temps avez-vous une SEP et quels sont vos symptômes principaux ?

J'ai une SEP depuis 1977, ça fait déjà 35 ans ! Mes symptômes principaux sont une faiblesse occasionnelle dans une jambe (parfois la droite, parfois la gauche) accompagnée d'un engourdissement du même côté. Parfois une crise provoque des problèmes d'équilibre et une perte de sensations dans différentes parties de mon corps. Au début, et pendant les premiers trois à quatre ans, les crises étaient très éloignées, mais elles se rapprochent de plus en plus et maintenant j'ai une crise tous les six mois.

### Prenez-vous un traitement de fond ?

Après mon diagnostic j'ai pris de l'interféron bêta-1a intramusculaire car c'était l'interféron le plus facilement disponible dans mon pays à cette époque. Mais les choses changent et cela dépend de quel type d'interféron le Ministère de la Santé fournit aux personnes atteintes de SEP.

### Comment a été prise la décision de quel médicament prendre ?

Mon neurologue m'a expliqué les choix disponibles. J'ai aussi cherché des informations sur les médicaments



contre la SEP dans le monde entier. Ensuite, j'ai consulté à nouveau mon neurologue et nous avons décidé ensemble que je devrais prendre de l'interféron bêta-1a intramusculaire.

### L'accès aux médicaments est-il un problème pour les personnes atteintes de SEP dans votre pays ?

Les choses s'améliorent. Depuis l'établissement de notre Association de la SEP en Palestine, nous avons fait pression sur le Ministère de la Santé pour rendre disponible les médicaments contre la SEP. Nous avons réussi à les faire enregistrer sur la liste des médicaments essentiels en 2008. L'accès aux médicaments est devenu plus facile pour toutes les personnes ayant reçu un diagnostic officiel de la SEP en Palestine. Nous pouvons maintenant recevoir les médicaments en payant les frais mensuels minimum d'enregistrement.

### Quand introduisez-vous le sujet des médicaments tels que les traitements de fond et les médicaments contre les symptômes ? Lors du diagnostic ou plus tard ?

Cela dépend si nous confirmons le diagnostic ou si nous introduisons le diagnostic pour la première fois. Si nous confirmons le diagnostic, nous discutons des options thérapeutiques. Si nous abordons le diagnostic pour la première fois, nous laisserons au patient le choix d'aborder ou non le sujet de la thérapie. Beaucoup de gens veulent savoir comment traiter leur maladie alors que d'autres ont besoin de temps pour absorber l'information et réfléchir à leurs questions. Nous prévoyons un second rendez-vous pour parler

des options thérapeutiques plus en détail après la discussion initiale.

### Quelle est votre approche lorsqu'une personne a besoin ou veut commencer un traitement de fond ?

Je recommande généralement des thérapies basées sur les besoins individuels et les particularités de la maladie du patient atteint de SEP. Bien que je puisse recommander certaines thérapies, je présente au patient toutes les options possibles et je parle avec lui des bénéfices et inconvénients de chaque thérapie. Je préviens les patients des risques des thérapies et de l'incertitude quant à l'innocuité à long terme, surtout

avec les nouvelles thérapies.

### Quelle est votre approche lorsqu'un patient demande un médicament que vous ne recommandez pas ?

Je crois sincèrement à l'importance de la participation du patient dans les décisions de traitement. J'expliquerais mes recommandations et j'écouterais les préférences et les idées du patient sur sa thérapie personnelle. En général, les préférences et souhaits du patient priment sur mon opinion. Je suis un conseiller expert pour mes patients, c'est mon rôle et je ne refuserais un traitement que si je pensais que le médicament est nocif, superflu ou contraire à l'éthique.

### Quelle est votre approche lorsqu'une personne qui n'est pas éligible pour un certain médicament, par exemple atteinte de SEP progressive, demande à être traitée à l'interféron bêta ?

Tout dépend de ce que l'on entend par « éligibilité ». J'informe toujours le patient des données scientifiques concernant les médicaments ainsi que leur utilisation et limites. Si un patient souhaite utiliser un médicament en dehors de son indication et que je pense que ce n'est pas garanti, je les informerai de mon inquiétude. J'avertis également les patients atteints de SEP couverts par une assurance médicale si je pense que l'assurance ne couvrira pas leur médicament car il n'est pas indiqué pour leur maladie.

### Comment définiriez-vous le processus de décision partagé et pensez-vous que ce concept soit important dans les décisions concernant le traitement de la SEP ?

Le partage de la décision est un processus centré sur la personne. Les médecins doivent comprendre les souhaits et préférences du patient pour pouvoir prendre une décision qui reflète les besoins individuels. Cela n'est possible qu'écouter et discutant des options avec chaque personne et en cherchant à comprendre leurs espoirs, peurs et inquiétudes. En tant que médecins, nous ne pouvons pas abdiquer notre responsabilité à conseiller et guider mais nous devons reconnaître les limites de nos propres connaissances. Nous espérons donner aux personnes atteintes de SEP des objectifs et

une évaluation impartiale des preuves disponibles pour pouvoir décider ensemble d'un traitement qui remplisse leurs objectifs et leurs souhaits. Les personnes atteintes de SEP sont de plus en plus sophistiquées et ont accès à des sources d'information variées, et notre travail consiste à leur donner l'occasion de discuter avec circonspection de ces informations et les interpréter.

Quels sont les points clés qu'une personne atteinte de SEP doit comprendre à propos des médicaments avant de commencer la thérapie ?

Les personnes atteintes de SEP ont besoin de comprendre comment les médicaments influenceront leur vie sur le court et le long terme. Cela signifie que nous discutons de la pratique de prendre un

*Beaucoup de gens veulent savoir comment traiter leur maladie alors que d'autres ont besoin de temps pour absorber l'information et réfléchir à leurs questions.*

médicament particulier mais aussi comment ils se sentiront avec ce médicament et ses risques à court et long terme. Ils doivent comprendre les limites de nos connaissances mais ils doivent aussi savoir que nous recommandons uniquement des thérapies dont les bénéfices surpassent les risques. Certaines personnes souhaitent savoir comment le médicament fonctionnera dans leur

corps et cela les aide à se sentir plus en contrôle de leur maladie ce qui est très important à plusieurs regards.

### Selon vous, quel est le facteur le plus important qui influence une bonne observance de la posologie d'une thérapie et comment le neurologue ou l'infirmière peuvent-ils faciliter une bonne observance ?

Un processus de décision centré sur le patient améliore l'observance car cela assure que nous soyons concentrés sur les besoins et les souhaits du patient.



Dr. Green enseigne aux étudiants en médecine

# Réponses à vos questions

Charlene Fink, infirmière spécialisée dans la SEP au Mellen Center for Multiple Sclerosis Treatment and Research, Cleveland, Ohio, États-Unis, répond à vos questions.

**Q : Je suis infirmière et la SEP est relativement nouvelle pour moi. Quels sont les obstacles les plus courants qui interfèrent avec une bonne observance des thérapies dont une infirmière spécialisée en SEP doit avoir conscience ? Y a-t-il des solutions ?**

**R :** L'observance du traitement est importante dans la prise en charge efficace de la SEP. Lorsque le patient reçoit le diagnostic de la SEP, il est bouleversé. Il est donc important que l'infirmière établisse une bonne relation thérapeutique avec le patient dès le début de la maladie et que le patient soit impliqué dans le choix du traitement de fond. C'est ce qui fonctionnera le mieux pour la prise en charge de la maladie et qu'elle puisse être intégrée à la vie quotidienne, le travail et la vie de famille.

Les effets secondaires sont une des raisons les plus courantes de l'arrêt de la prise de médicaments. Les infirmières doivent souligner qu'il est important de les signaler et utiliser des stratégies simples pour aider les patients à mieux tolérer leurs médicaments et ainsi maximiser l'observance.

Bien que les réactions de lieu d'injection soient rarement graves, elles peuvent occasionner des attitudes négatives envers les auto-injections. Enseigner une bonne technique d'injection, comme changer les sites d'injection et préparer la peau sont essentiels. Utiliser des aiguilles plus petites et plus courtes aide à réduire la douleur. Les auto-injecteurs peuvent aider les personnes ayant une phobie des aiguilles. Les symptômes pseudogrippaux et les céphalées se produisent couramment avec la prise d'interféron. Ces symptômes peuvent être pris en charge avec la prise d'acétaminophène ou ibuprofène avant et après les injections.

Les problèmes cognitifs, les sautes d'humeurs et la fatigue sont d'autres aspects qui peuvent influencer l'observance et qui doivent être attentivement évalués et surveillés. Le patient peut avoir besoin du soutien de sa famille pour s'assurer qu'il n'oublie pas de faire ses injections. Les médicaments et l'exercice régulier peuvent aider la prise en charge de la fatigue et de l'humeur et aident également le patient à développer une vision positive de son traitement de fond. Les injections peuvent être effectuées tôt le matin si la fatigue empire dans la

soirée. Effectuer les injections à la même heure chaque jour aide à établir une routine qui incorpore les injections à la vie quotidienne.

**Q : Que puis-je faire pour encourager les personnes atteintes de SEP à prendre leurs médicaments lorsqu'ils perdent courage ?**

**R :** L'infirmière spécialisée dans la SEP joue un rôle capital dans l'apprentissage et le conseil aux patients sur les traitements de fond. Il est important de :

- Informer le patient que le but de la thérapie est d'empêcher toute aggravation future de leur maladie et que ce traitement aide à diminuer les poussées et les nouvelles lésions.
- Clarifier les attentes dès le début des traitements pour que le patient soit réaliste concernant les objectifs du traitement de fond qui, par exemple, ne soulage pas les symptômes existants de la SEP.
- Apprendre au patient que prendre ses médicaments régulièrement les aidera à contrôler et prendre en charge leur maladie, maintenir le statut fonctionnel actuel et finalement à leur donner le pouvoir d'empêcher la progression et l'invalidité. Les bénéfices perçus par le patient de son traitement de fond sont un élément critique dans l'observance.

Les infirmières peuvent rappeler aux patients que les médicaments qui les aident à contrôler leur maladie n'étaient pas disponibles il y a 20 ans et que de nouvelles thérapies sont en cours de développement. Reconnaître tout cela peut aider le patient à apprécier la valeur du traitement.

Il est important de mettre en évidence le fait que les médicaments ne fonctionnent que s'ils sont absorbés par le corps. La visite doit être l'occasion d'ouvrir le dialogue. Il est également important de parler des oublis de prise de médicaments et d'en chercher les raisons. Cela peut aider à identifier des solutions pour améliorer l'observance. Selon une étude, le manque d'observance est couramment dû à l'oubli de faire les injections.

Obtenir le soutien d'un membre de la famille ou d'un ami peut aider à développer une atmosphère positive qui encourage l'observance et fournit un système de soutien souvent nécessaire à long-terme.

# Glossaire

## Anticorps monoclonal

Les anticorps sont des protéines produites par le système immunitaire afin de combattre les corps étrangers tels que virus ou bactéries. Chaque anticorps vise un seul type de cellules, mais le corps fabrique des millions d'anticorps spécifiques au cours d'une réponse immunitaire. Les anticorps monoclonaux peuvent être fabriqués en grande quantité en laboratoire. Ils peuvent être conçus pour s'attacher aux protéines des cellules normales du corps afin d'altérer la réponse immunitaire. En termes de production de médicaments, cela signifie que si l'on peut identifier les anticorps s'attachant aux cellules impliquées dans l'attaque des neurones et causant l'activité de la maladie de la SEP, des traitements pourraient être développés afin de ne toucher que ces cellules.

## Cryopréservation

Conservation par le gel.

## Essai aléatoire contrôlé

Type d'expérience scientifique, communément utilisé pour tester l'innocuité ou l'efficacité d'une intervention pharmacologique ou non. Les sujets de l'étude (après évaluation d'éligibilité et recrutement mais avant le début de l'intervention à étudier) sont répartis de façon aléatoire afin de recevoir l'un ou l'autre des traitements alternatifs sous étude.

## Fulminant

Qui survient soudainement et avec une forte intensité ou gravité.

## Injection intramusculaire

Injection administrée directement dans le muscle.

## Injection intrathécale

Injection dans le canal rachidien, l'espace qui entoure la moelle épinière.

## Injection sous-cutanée

Injection administrée dans la couche adipeuse située directement sous la peau.

## Lymphocyte

Type de globule blanc présent dans le système immunitaire.

## Maladie auto-immune

Maladie résultant d'une hyperactivité du système immunitaire à l'encontre des cellules du corps lui-même.

## Observance

Respect du traitement prescrit.

## Traitements immunodépresseurs

Traitements capables de supprimer les réponses immunitaires.

## Traitements immunomodulateurs

Traitements capables de modifier ou de réguler une ou plusieurs fonctions immunitaires.

## Syndrome cliniquement isolé

Premier épisode neurologique, causé par l'inflammation ou la démyélinisation du tissu nerveux. Un épisode peut être monofocal (les symptômes se manifestent à un seul endroit du système nerveux central), ou multifocal (les symptômes se manifestent à plusieurs endroits).

## Détalles de contacto de los miembros de la MSIF

**Argentine** : Esclerosis Múltiple Argentina  
info@ema.org.ar ; www.ema.org.ar

**Australie** : Multiple Sclerosis Australia  
info@mssociety.com.au ; www.msaustralia.org.au

**Autriche** : Multiple Sklerose Gesellschaft Österreich  
msgoe@gmx.net ; www.msgoe.at

**Belgique** : Ligue Nationale Belge de la Sclérose en Plaques/Nationale Belgische Multiple Sclerose Liga  
ms.sep@ms-sep.be ; www.ms-sep.be

**Brésil** : Associação Brasileira de Esclerose Múltipla  
abem@abem.org.br ; www.abem.org.br

**Canada** : MS Society of Canada /Société canadienne de la sclérose en plaques  
info@mssociety.ca ; www.mssociety.ca  
www.scleroseenplaques.ca

**Chypre** : Cyprus Multiple Sclerosis Association  
multipsy@cytanet.com.cy ; www.ms-cyprus.org

**République Tchèque** : Unie Roska česká MS společnost  
roska@roska.eu ; www.roska.eu

**Danemark** : Scleroseforeningen  
info@scleroseforeningen.dk ; www.scleroseforeningen.dk

**Finlande** : Suomen MS-liitto ry  
tiedotus@ms-liitto.fi ; www.ms-liitto.fi

**France** : Ligue Française contre la Sclérose En Plaques  
info@lfsep.asso.fr ; www.lfsep.com

**Allemagne** : Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V.  
dmsg@dmsg.de ; www.dmsg.de

**Grèce** : Greek Multiple Sclerosis Society  
info@gmss.gr ; www.gmss.gr

**Hongrie** : Magyar SM Társaság  
smkozpont@albatct.hu ; www.smtarsasag.hu

**Islande** : MS-félag Íslands  
msfelag@msfelag.is ; www.msfelag.is

**Inde** : Multiple Sclerosis Society of India  
mss.allindia@yahoo.co.in ; www.mssocietyindia.org

**Iran** : Iranian MS Society  
info@iranms.org ; www.iranms.ir

**Irlande** : MS Ireland  
info@ms-society.ie ; www.ms-society.ie

**Israël** : Israel MS Society  
agudaims@netvision.net.il ; www.mssociety.org.il

**Italie** : Associazione Italiana Sclerosi Multipla  
aism@aism.it ; www.aism.it

**Japon** : Japan Multiple Sclerosis Society  
jmss@sanyecorp.co.jp ; www.jmss-s.jp



# MS *in focus*

## Informations de contact des membres de MSIF (suite)

**Lettonie :** Latvijas Multiplas Sklerozes Asociacija  
lmsa@lmsa.lv ; www.lmsa.lv

**Luxembourg :** Ligue Luxembourgeoise de la Sclérose en Plaques  
info@msweb.lu ; www.msweb.lu

**Malte :** Multiple Sclerosis Society of Malta  
MaltaMS@gmail.com ; www.msmlta.org.mt

**Mexique :** Esclerosis Múltiple México  
emmex-org@hotmail.com ; http://emmex-ac.blogspot.com

**Pays-Bas :** Stichting MS Research  
info@msresearch.nl ; www.msresearch.nl

**Nouvelle Zélande :** MS Society of New Zealand Inc  
info@msnz.org.nz ; www.msnz.org.nz

**Norvège :** Multipel Sklerose Forbundet I Norge  
epost@ms.no ; www.ms.no

**Pologne :** Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego  
biuro@ptrs.org.pl ; www.ptrs.org.pl

**Portugal :** Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla  
spem@spem.org ; www.spem.org

**Roumanie :** Societatea de Scleroza Multipla din România  
office@smromania.ro ; www.smromania.ro

**Russie :** The All-Russian MS Society  
pzlobin@yahoo.com ; www.ms2002.ru

**Slovaquie :** Slovenský Zväz Sclerosis Multiplex  
szsm@szm.sk ; www.szsm.szm.sk

**Slovénie :** Združenje Multiple Skleroze Slovenije  
info@zdruzenje-ms.si ; www.zdruzenje-ms.si

**Espagne :**  
Asociación Española de Esclerosis Múltiple  
aedem@aedem.org ; www.aedem.org  
et  
Federación Española para la Lucha contra la Esclerosis Múltiple  
info@esclerosismultiple.com ; www.esclerosismultiple.com

**Corée du Sud :** Korean Multiple Sclerosis Society  
sweethany@paran.com ; www.kmss.or.kr

**Suède :** Neurologiskt Handikappades Riksförbund  
nhr@nhr.se ; www.nhr.se

**Suisse :** Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft  
info@multiplesklerose.ch ; www.multiplesklerose.ch

**Turquie :** Türkiye Multipl Skleroz Dernegi  
bilgi@turkiyemsdernegi.org ; www.turkiyemsdernegi.org

**Royaume Uni :** MS Society of Great Britain and Northern Ireland  
info@mssociety.org.uk ; www.mssociety.org.uk

**Uruguay :** Esclerosis Múltiple Uruguay  
emur@adinet.com.uy ; www.emur.org.uy

**États-Unis :** National MS Society  
www.nmss.org



multiple sclerosis  
international federation

Skyline House  
200 Union Street  
Londres  
SE1 0LX  
Reino Unido

Tel: +44 (0) 20 7620 1911  
Fax: +44 (0) 20 7620 1922  
www.msif.org  
info@msif.org

MSIF est une association caritative et une compagnie à responsabilité limitée par garanties, enregistrée en Angleterre et au Pays de Galles. Numéro de société: 5088553. Numéro de l'association caritative reconnue par l'état: 1105321.

La Fédération internationale de la sclérose en plaques publie la revue **MS in focus** deux fois par an.

Cette revue dispose d'un comité de rédaction interculturel international, elle est rédigée dans une langue accessible et l'abonnement est gratuit. La revue **MS in focus** est à la disposition de toutes les personnes atteintes de SEP dans le monde entier.

### Abonnez-vous

Consultez [www.msif.org/subscribe](http://www.msif.org/subscribe) pour vous inscrire et obtenir des numéros imprimés ou une alerte email lors de la parution d'un nouveau numéro.

### Numéros précédents

Les éditions précédentes couvrent une large gamme de sujets de la SEP et sont disponibles gratuitement :

- téléchargez ou lisez en ligne [www.msif.org/msinfocus](http://www.msif.org/msinfocus)
- demandez une copie papier en envoyant un email à [info@msif.org](mailto:info@msif.org)

