



**HAL**  
open science

# Typologie analytique des troubles anorectaux de la sclérose en plaques : étude Q-STAR

Eliane Chieu

► **To cite this version:**

Eliane Chieu. Typologie analytique des troubles anorectaux de la sclérose en plaques : étude Q-STAR. Hépatologie et Gastroentérologie. Université Paris-Saclay, 2023. Français. NNT : 2023UPASL007 . tel-04861204

**HAL Id: tel-04861204**

**<https://theses.hal.science/tel-04861204v1>**

Submitted on 2 Jan 2025

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Typologie analytique des troubles anorectaux de la sclérose en plaques : étude Q-STAR

*Analytic typology of bowel dysfunctions among  
multiple sclerosis patients: STAR-Q study*

## Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 577, Structure et Dynamique des Systèmes Vivants (SDSV)

Spécialité de doctorat : Sciences de la vie et de la Santé

Graduate School: Life Sciences and health

Référent : Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

Thèse préparée dans l'unité de recherche **END-ICAP** (Unité Paris-Saclay, UVSQ, Inserm), sous la direction de **David ORLIKOWSKI**, PUPH

Thèse soutenue à Paris, le 27 mars 2023, par

**Eliane CHIEU**

## Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

<b>Pierre DENYS</b> PUPH, Université Paris-Saclay	Président
<b>Bernard PARRATTE</b> PUPH, Université de Franche Comté	Rapporteur & Examineur
<b>Gilberte ROBAIN</b> PUPH, Sorbonne-université	Rapporteur & Examinatrice
<b>Gérard AMARENCO</b> PUPH, Sorbonne-université	Examineur

**Titre :** Typologie analytique des troubles anorectaux de la sclérose en plaques :  
étude Q-STAR

**Mots clés :** Sclérose En Plaques, troubles anorectaux, évaluation, qualité de vie

**Résumé :**

Introduction : La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune du système nerveux central caractérisée par une démyélinisation et des lésions neurologiques centrales. La SEP est la première cause de handicap chez les jeunes adultes et touche 2,3 à 2,5 millions de personnes dans le monde. Les troubles vésico-sphinctériens, génito-sexuels et anorectaux sont connus comme symptômes provoqués dans la SEP. La prévalence des troubles anorectaux dans la SEP est difficile à évaluer et varie de 39% à 73%. La constipation et l'incontinence fécale sont les deux principaux symptômes, avec une prévalence estimée allant de 35 à 54 % et de 29 à 51 % respectivement, plus élevée par rapport à la population générale. Différents mécanismes sont impliqués dans la physiopathologie du dysfonctionnement anorectal : les lésions cérébrales sont liées à l'urgence et à l'incontinence fécales, tandis que l'altération des voies autonomes ou sensorielles peut jouer un rôle dans le ralentissement du transit, la défécation dyssynergique ainsi que l'incontinence fécale. En outre, et au-delà de l'altération neurologique elle-même, de nombreux autres facteurs secondaires peuvent avoir un impact sur la fonction intestinale, comme la perte d'autonomie, la mobilité réduite ou la polymédication. En raison de la prévalence élevée des troubles anorectaux et de leur impact majeur sur la qualité de vie des patients atteints de SEP, il est très important de procéder à une évaluation minutieuse des symptômes dans cette population car elle contribue à une prise en charge adaptée et réussie. Cependant, il n'existe pas de questionnaire spécifique validé et adapté à la population de la SEP, ce qui rend difficile une évaluation systématique et complète de ces symptômes.

Objectif : Le but de cette étude est de créer et de valider un nouveau questionnaire multidimensionnel pour évaluer les troubles anorectaux et son impact sur la qualité de vie des personnes atteintes de SEP.

Méthodes : Une étude prospective et multicentrique a été menée entre juin 2019 et avril 2021. Des patients atteints de SEP ont été inclus à partir de 6 centres (patients ambulatoires ou hospitalisés). Le nouvel outil, STAR-Q (Symptoms' assessmenT of AnoRectal dysfunction Questionnaire in MS), a été construit en 3 étapes. Tout d'abord, une revue de la littérature et des entretiens qualitatifs ont été réalisés pour créer la première version, discutée avec un panel de 8 experts en neuro-urologie et en gastro-entérologie. Une étude pilote pour évaluer la compréhension, l'acceptation et la pertinence des items a été réalisée dans un second temps, établissant une version préfinale. Enfin, l'étude de validation a été conçue pour mesurer la validité du contenu, la fiabilité de la cohérence interne (coefficient alpha de Cronbach) et la fiabilité test-retest [coefficient de corrélation intraclass (ICC)]. Le résultat primaire était les propriétés psychométriques définies comme bonnes avec un  $\alpha$  de Cronbach  $> 0,7$  et un ICC  $> 0,7$ .

Résultats : Nous avons inclus 231 patients atteints de SEP dans l'étude de validation. La compréhension, l'acceptation et la pertinence étaient bonnes ou très bonnes. Le STAR-Q a montré une très bonne fiabilité de cohérence interne et de test-retest avec respectivement

$\alpha$  Cronbach = 0.84 et ICC = 0.89. La version finale du questionnaire était composée de 3 domaines correspondant aux symptômes (Q1-Q14), au traitement et aux contraintes (Q15-Q18) et d'une seule question pour la qualité de vie (Q19). Chaque item était noté de 0 à 3. Trois catégories de sévérité ont été déterminées :  $\leq 16$  : mineure, 17 à 20 : modérée, et  $\geq 21$  : sévère). Le temps moyen de remplissage était rapide (4min et 27s).

Conclusion : STAR-Q présente de très bonnes propriétés psychométriques et permet une évaluation multidimensionnelle et objective des troubles anorectaux chez les patients atteints de SEP. STAR-Q pourrait être utile dans la pratique quotidienne pour quantifier et surveiller les symptômes anorectaux mais aussi être utilisé dans des études prospectives pour mesurer objectivement l'apport des thérapies.

**Title:** Analytic typology of bowel dysfunctions among Multiple Sclerosis patients: STAR-Q study

**Keywords:** Multiple Sclerosis, anorectal disorders, evaluation, quality of life

**Abstract:**

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system characterized by demyelination and central neurological damage. MS is the leading cause of disability in young adults and affects 2.3 to 2.5 million people worldwide. MS is known to cause bladder, sexual and bowel dysfunction. The prevalence of bowel disorders in MS is difficult to assess and ranges from 39% to 73%. Constipation and fecal incontinence are the two main symptoms, with an estimated prevalence of 35-54% and 29-51% respectively, higher than in the general population. Different mechanisms are involved in the pathophysiology of bowel dysfunction: brain damage is related to urgency and fecal incontinence, while alteration of autonomic or sensory pathways may play a role in slowed transit, dyssynergic defecation and fecal incontinence. In addition, and beyond the neurological impairment itself, many other secondary factors may have an impact on bowel function, such as a loss of autonomy, reduced mobility or polymedication. Due to the high prevalence of bowel disorders and their major impact on the quality of life of patients with MS (PwMS), coupled with the complexity of the different mechanisms of action causing these disorders, it is very relevant to address this topic with a careful assessment of MS, which can contribute to a successful management of the disease. However, there is no questionnaire specifically validated for the MS population, making a systematic and comprehensive assessment of these symptoms difficult.

Objective: The aim of this study was to create and validate a new multidimensional questionnaire to assess intestinal dysfunction and its impact on the quality of life of PwMS.

Methods: A prospective, multicenter study was conducted between June 2019 and April 2021. PwMS were included from 6 centers (outpatients and inpatients). The new tool, STAR-Q (Symptoms' assessmentT of AnoRectal dysfunction Questionnaire in MS), was constructed in 3 steps. First, a literature review and qualitative interviews were conducted to create the first version, which was discussed with a panel of 8 experts in neuro-urology and gastroenterology. A pilot study to assess the comprehension, acceptance, and relevance of the items was conducted in a second step, establishing a pre-final version. Finally, the validation study was designed to measure content validity, internal consistency reliability (Cronbach's alpha), and test-retest reliability [intraclass correlation coefficient (ICC)]. The primary outcome was psychometric properties defined as good with a Cronbach's  $\alpha > 0.7$  and  $ICC > 0.7$ .

Results: We included 231 PwMS in the validation study. Comprehension, acceptance, and relevance were good or very good. The STAR-Q showed very good internal consistency and test-retest reliability with Cronbach's  $\alpha = 0.84$  and  $ICC = 0.89$  respectively. The final version of the questionnaire was composed of 3 domains corresponding to symptoms (Q1-Q14), treatment and constraints (Q15-Q18), and a single question for quality of life (Q19). Each item was scored from 0 to 3. Three categories of severity were determined (STAR-Q  $\leq 16$ : minor, between 17 and 20: moderate, and  $\geq 21$ : severe). The average completion time was fast (4min and 27s).

Conclusion: STAR-Q has very good psychometric properties and allows a multidimensional and objective assessment of bowel disorders in PwMS. STAR-Q could be useful in daily practice to quantify and monitor anorectal symptoms but could also be used in prospective studies to objectively measure the contribution of therapies.

## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier mon directeur de thèse, le Professeur David ORLIKOWSKI, d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et d'avoir approuvé mon sujet. Merci pour votre réactivité, pour votre disponibilité, et pour votre compréhension dans l'avancement de ce travail.

Je souhaite remercier mon Président du Jury, le Professeur Pierre DENYS. Merci d'avoir accepté avec rapidité et disponibilité d'être membre et Président du Jury de ma thèse. Les bons vieux souvenirs de travail en binôme à tes côtés m'ont beaucoup apporté dans l'apprentissage de cette spécialité.

Je remercie du fond du cœur le Professeur Gérard AMARENCO. Merci de m'avoir enseigné cette spécialité de Neuro-Urologie, merci de m'avoir transmis vos connaissances, merci pour votre accompagnement durant cette thèse, vos encouragements, votre disponibilité, sans quoi ce travail n'aurait pas pu aboutir.

Je remercie le Professeur Giberte ROBAIN d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour vos transmissions de savoirs auprès des paramédicaux.

Je voudrais exprimer ma gratitude envers le Professeur émérite Bernard PARRATTE pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour les échanges dans le service, vos encouragements, ainsi que vos enseignements qui sont si appréciés des paramédicaux.

Un grand merci à toutes les équipes médicales et paramédicales qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette étude.

J'aimerais remercier la fondation ARSEP pour l'attribution d'une bourse dans le cadre de la réalisation de cette étude.

Un très grand merci au Docteur Nicolas TURMEL, au Docteur Camille CHESNEL, au Docteur Claire HENTZEN et au Docteur Gabriel MIGET. Merci de m'avoir accompagné à chaque étape de cette recherche. Votre aide, votre implication, et vos conseils m'ont permis de réaliser ce travail.

Enfin, merci à mes proches, à mes amis, aux docteurs, à mon équipe.

A mon père que j'ai si peu connu.

A ma mère qui n'est plus là ; une femme courageuse qui arrivait en France avec ses six enfants alors qu'aucun ne parlait un seul mot de français. Maman, tu peux être fière de ta fille.

Je remercie mon mari, Khy, ainsi que mes enfants, Elina et Loïc, de m'avoir soutenu moralement, d'avoir relu ma thèse, et d'avoir accepté de prendre des congés en fonction de mon emploi du temps durant ces quelques années.

A Maxime, mon futur gendre et sa famille, Delphine, David, Romain et Julien. Merci pour votre gentillesse, votre authenticité, votre joie de vivre.

A ma famille, mes sœurs et frères qui ne comprennent pas qu'à mon âge je poursuis encore les études et que cela dure.

A mes belles-sœurs et à mes beaux-frères, à ma nièce et à tous mes neveux, à ma petite nièce Lyana qui me rappelle mon grand âge. Nos réunions de famille sont toujours aussi sympathiques et bruyantes.

A tous mes amis. A Lulang, à Xuân, mes amis de Toulouse, merci pour vos encouragements, heureusement que WhatsApp existe pour nos apéros virtuels entre Atlanta, Aix-en-Provence et Paris.

A Denise, la « surveillante » qui a fait passer mon diplôme d'infirmière au sein de son service de Neurologie. Merci à toi de m'avoir prise comme infirmière sur le poste de consultation et d'Explorations Périnéales et de m'avoir fait croiser le chemin de M. Amarenco. Merci à Monique et à Violette, mes anciennes collègues IDE de Neurologie ; vous m'avez montré la rigueur du métier.

A Samer, pour nos très longues discussions à chacune de tes venues ; à Chris, pour ta gentillesse, ta sympathie. Vous formez un beau couple.

A Amandine, pour ton aide toujours très précieuse et pour ton engagement dans de nombreux domaines.

A Murielle, pour avoir travaillé ensemble sur les différents sujets, et pour avoir passé de très bons moments ensemble à la SIFUD.

A Tiaré et Marie, pour nos repas annuels et pour nos discussions autour de nos fonctions d'encadrant.

A Yimu, mon frère d'APHP, pour nos sympathiques repas.

A Anne Amarenco, Pascal, Frédérique, Maëlys, Rébecca, Audrey, Marylène, Delphine, Laura, Nicolas Wolf, Bernard, Michel, Matthieu Mezzadri, Mathieu Grasland, Philippe. Merci de m'avoir supporté durant toutes ces années pour certains, ou durant le laps de temps de votre internat, clinicat dans le service.

A toute mon équipe, Nathalie F., Fleurette, Nathalie H., Séverine, Artémis, Alexandra, Vanessa, Florence, Delphine, Manon, Cécile, Romy, Pauline, Jessy, Jean-François et Emilie, particulièrement pour votre implication dans la recherche et dans la gestion des commandes. Merci à tous également de m'avoir supporté durant ces années, à souvent m'écouter râler dans le service (mais toujours pour de bonnes raisons).

Aux « ex » du service, Martine, Marie-Laure, Bruno, Thien, Franck, Sabine, Josiane, Jessica, Anaïs, Dominique, Béatrice, Antoine, Etoile, Manon... pour le bon travail accompli ensemble.

A Eric Bernard, au Professeur Eric Rondeau, au Professeur Jean-Philippe Haymann, au Docteur Pierre Lévy, à Christine Jouys, à Valérie Garnier, à Solène Lambert, à Naïma Boukellal qui m'ont soutenu et encouragé dans mon projet.

A mes collègues Anne Plateau, Rémy Clément pour votre soutien moral.

A Corinne Flory, pour tes compétences et ton savoir-faire dans la gestion d'équipe.



## SOMMAIRE

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE .....	11
I. GENERALITES SUR LA SCLEROSE EN PLAQUES.....	11
I.1 Physiopathologie de la SEP .....	11
I.1.1 Généralités .....	11
I.1.2 Mécanismes de la démyélinisation .....	12
I.2 Diagnostic de la SEP .....	13
I.3 Formes de la SEP .....	15
I.3.1 La poussée et ses symptômes.....	15
I.3.2 La progression et ses symptômes.....	16
I.3.3 Les formes cliniques de la SEP .....	16
I.4 Etiologie de la SEP .....	18
I.4.1 Les facteurs génétiques .....	18
I.4.2 Les facteurs environnementaux.....	19
I.4.2.1 La vitamine D et l'exposition au soleil .....	19
I.4.2.2 Le tabac.....	19
I.4.2.3 Le stress.....	20
I.4.2.4 Les vaccins .....	21
I.4.2.5 L'obésité et alimentation .....	21
I.4.2.6 Le microbiote intestinal .....	22
I.4.2.7 Les agents infectieux .....	23
II. EPIDEMIOLOGIE.....	24
II.1 Données générales .....	24
II.2 Données françaises.....	26
III. TRAITEMENTS .....	28
III.1 Traitement des poussées inflammatoires .....	29
III.1.1 Les corticoïdes.....	29
III.1.2 Les échanges plasmatiques .....	29
III.2 Traitements de fond .....	30
III.2.1 Les immunomodulateurs.....	30
III.2.2 Les immunosuppresseurs.....	30
III.3 Autres traitements .....	31
IV. SYMPTOMES PROVOQUES.....	32
IV.1 Fatigue.....	32

IV.2 Troubles locomoteurs .....	33
IV.3 Douleurs .....	37
IV.4 Déglutition .....	39
IV.5 Troubles visuels .....	40
IV.6 Troubles cognitifs .....	41
IV.7 Troubles anxiodépressifs .....	42
IV.8 Troubles pelvi-périnéaux.....	42
IV.8.1 Troubles vésico-sphinctériens .....	43
IV.8.1.1 Epidémiologie des TVS dans la SEP.....	43
IV.8.1.2 Les symptômes .....	43
IV.8.1.3 Les traitements.....	43
IV.8.1.4 Les outils d'évaluation .....	44
IV.8.2 Troubles génito-sexuels (TGS).....	45
IV.8.2.1 Epidémiologie des TGS dans la SEP .....	45
IV.8.2.2 Les symptômes .....	46
IV.8.2.3 Les traitements.....	46
IV.8.2.4 Les outils d'évaluation .....	47
IV.8.3 Troubles ano-rectaux .....	48
IV.8.3.1 Epidémiologie des TAR dans la SEP .....	48
IV.8.3.2 Les symptômes .....	48
IV.8.3.2.1 La Constipation.....	48
IV.8.3.2.2 Incontinence fécale .....	50
IV.8.3.3 Les traitements.....	51
IV.8.3.4 Impact sur la qualité de vie.....	53
IV.8.3.5 Les difficultés d'évaluation.....	54
V. PROBLEMATIQUE .....	56
CHAPITRE 2 : MATÉRIEL ET MÉTHODE .....	59
I. INTRODUCTION.....	59
II. ELABORATION DU CAHIER DES CHARGES DU QUESTIONNAIRE .....	59
II.1 Population cible.....	59
II.2 Type du questionnaire .....	59
II.3 Nombre de centres participants .....	60
II.4 Elaboration du questionnaire STAR-SEP .....	60
II.4.1 Inventaire des items.....	60
II.4.2 Demande d'autorisation au Comité de Protection des Personnes.....	63
II.4.3 Etude de faisabilité du questionnaire .....	63

II.5 Etude de validation clinique du questionnaire STAR-SEP .....	64
II.5.1 Mise en œuvre de l'étude .....	64
II.5.2 Critères d'éligibilité .....	64
II.5.3 Identification des sujets .....	64
II.5.4 Déroulement pratique pour le patient.....	65
II.6 Aspects statistiques.....	66
II.6.1 Description statistique des données.....	66
II.6.2 Analyses statistiques secondaires.....	67
CHAPITRE 3 : RÉSULTATS .....	69
I.    ÉTUDE DE FAISABILITÉ .....	69
I.1 Déroulement de l'étude.....	69
I.2 Résultats de l'étude de faisabilité.....	69
II.   VALIDITÉ D'APPARENCE ET VALIDITÉ DU CONTENU .....	72
II.1 Revue de la littérature.....	72
II.2 Entretiens qualitatifs .....	73
II.3 Modélisation du questionnaire.....	74
III.  VALIDITÉ INTERNE DU QUESTIONNAIRE.....	75
III.1 Description de la population.....	75
III.2 Résultats statistiques du Q-STAR-SEP .....	78
III.3 Résultats de la validité interne.....	79
IV.   VALIDITÉ CONTRE CRITÈRE.....	80
IV.1 : Résultats du NBD .....	81
IV.2 : Corrélation NBD et Q-STAR-SEP .....	82
V.    FIDÉLITÉ TEST RETEST .....	83
V.1 Déroulement pratique .....	83
V.2 Résultats des retours des questionnaires .....	84
V.3 Description de la population Test-Retest.....	85
V.4 Résultats statistiques de la fidélité test-retest.....	86
VI.   RESULTATS STATISTIQUES SECONDAIRES.....	87
VI.1 Expanded Disability Status Scale (EDSS) .....	87
VI.1.1 Résultats EDSS .....	87
VI.1.2 : Corrélation EDSS et QDV TAR.....	88
VI.2 Patient global impression of severity (PGI-Sévérité).....	89
VI.2.1 Résultats PGI-Sévérité .....	89
VI.2.2 Corrélation PGI-Sévérité et Q-STAR.....	90

VI.2.3	Corrélation PGI-Sévérité et QDV TAR .....	91
VI.3	Symbol Digit Modalities Test (SDMT) .....	92
VI.3.1	Résultats SDMT .....	92
VI.3.2	Corrélation SDMT et QDV TAR.....	93
VI.4	Neurologic Bowel Dysfunction et qualité de vie des troubles anorectaux.....	94
VI.5	Le temps du remplissage Q-STAR.....	95
CHAPITRE 4 :	DISCUSSION ET PERSPECTIVES .....	96
I.	LES QUESTIONNAIRES ET LEUR VALIDATION .....	96
I.1	Généralités des questionnaires.....	96
I.2	La construction du QSTAR.....	96
I.3	Questionnaire STAR et les autres questionnaires.....	97
II.	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION DE L'ETUDE .....	98
III.	RESULTATS DES DONNEES SECONDAIRES RECUEILLIES .....	99
III.1	EDSS.....	99
III.2	PGI Sévérité .....	100
III.3	SDMT .....	101
III.4	Q-STAR-SEP et NBD .....	102
CHAPITRE 6 :	ARTICLES .....	107
I.	ARTICLE PRINCEPS Q-STAR .....	107
II.	ARTICLE CRITIQUE DU NBD .....	109
ANNEXES	.....	130
Annexe 1 :	Guide d'entretien qualitatif avec les patients SEP sur les TAR .....	130
Annexe 2 :	Questionnaire version V0 du STAR-SEP .....	131
Annexe 3 :	Questionnaire version test V1 du STAR-SEP .....	132
Annexe 4 :	Avis du CPP .....	133
Annexe 5 :	Grille d'évaluation étude de faisabilité .....	136
Annexe 6 :	Questionnaire version pré-finale V2 du STAR-SEP .....	137
Annexe 7 :	Lettre d'information et formulaire de non opposition .....	138
Annexe 8 :	Cahier d'observation.....	145
Annexe 9 :	Echelle EDSS .....	146
Annexe 10 :	Questionnaire PGI-Sévérité .....	147
Annexe 11 :	Questionnaire NBD.....	148
Annexe 12 :	SDMT test .....	149
Annexe 13 :	Questionnaire version finale V3 du STAR-SEP .....	150
Annexe 14 :	Outil MENTOR .....	151

## Liste des figures

Figure 1: Un neurone (3).....	12
Figure 2: Formes évolutives de la SEP (7) .....	17
Figure 3 : Prévalence de la SEP dans le monde (70) .....	25
Figure 4 : Prévalence de la SEP selon l'âge et le sexe en 2016 (73).....	26
Figure 5 : Nouveaux cas de SEP déclarés à la CNAMTS entre 1994 et 2008 (Fromont. A 2012) .....	27
Figure 6 : Taux standardisé de prévalence (SPR) de la SEP en France pour chaque département (35).....	28
Figure 7 : Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) (106).....	34
Figure 8 : Consensus d'experts européen de prise en charge des TAR en 2013 (194).....	51
Figure 9 : Processus de construction et validation du questionnaire STAR-SEP .....	62
Figure 10 : Processus de demande d'autorisation CPP .....	63
Figure 11 : Résultats de l'étude de faisabilité sur la compréhension.....	70
Figure 12 : Résultats de l'étude de faisabilité sur l'acceptation .....	70
Figure 13 : Résultats de l'étude de faisabilité sur la pertinence .....	71
Figure 14 : Distribution des âges de la population étudiée.....	76
Figure 15 : Moyenne d'âge de la population étudiée.....	76
Figure 16 : Répartition des sexes de la population étudiée.....	77
Figure 17 : Répartition des formes de SEP de la population étudiée .....	77
Figure 18 : Distribution du nombre d'année de SEP de la population étudiée.....	78
Figure 19 : Résultats NBD .....	81
Figure 20 : Distribution NBD.....	82
Figure 21 : Distribution EDSS .....	88
Figure 22 : Résultats PGI-Sévérité.....	90
Figure 23 : Analyse par courbe ROC .....	91
Figure 24 : Corrélation PGI-S et QDV TAR.....	92
Figure 25 : Résultats SDMT .....	93
Figure 26 : Résultats du temps de remplissage questionnaire STAR-SEP .....	95

## Liste des Tableaux

Tableau 1 : Détail de cotation EDSS.....	36
Tableau 2 : Résultats analytiques étude de faisabilité « compréhension » .....	71
Tableau 3 : Résultats analytiques étude de faisabilité « acceptation » .....	71
Tableau 4 : Résultats analytiques étude de faisabilité « pertinence » .....	72
Tableau 5 : Description de la population de l'étude de validation .....	75
Tableau 6 : Résultats d'alpha de Cronbach par domaine.....	80
Tableau 7 : Résultats corrélation QSTAR et NBD .....	82
Tableau 8 : Résultats corrélation ensemble des domaines QSTAR et NBD .....	83
Tableau 9 : Caractéristiques des patients non pris en comptes pour le Test-Retest .....	84
Tableau 10 : Description de la population de la phase Test-Retest.....	85
Tableau 11 : Résultats ICC du Test-Retest .....	86
Tableau 12 : Corrélation EDSS et QDV TAR .....	89
Tableau 13 : Q-STAR score versus PGI-S impacté par les troubles anorectaux .....	90
Tableau 14 : Corrélation SDMT et QDV TAR .....	94
Tableau 15 : Corrélation NBD et QDV TAR .....	94

## Liste des Acronymes

- ALD 30 : Affections de longue durée des 30 maladies
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ARS : Agences Régionales de Santé
- AS : Autosondage
- CNAMTS : Caisses nationales d'assurance maladie des travailleurs salariés
- CPP : Comité de Protection des Personnes
- DN4 : Douleur neuropathique avec 4 questions
- EBV : Virus d'Epstein-Barr
- EDSS : Expanded Disability Status Scale
- EN : Echelle numérique
- EVA : Evaluation visuelle analogique
- EVS : Echelle verbale simple
- FIQL : Fecal Incontinence Quality of Life scale
- FSFI : The Female Sexual Function Index
- GENULF : Groupe d'étude de neuro-urologie de langue française
- GFNG : Groupe Français de Neuro-Gastroentérologie
- HLA : Human Leucocyte Antigen
- ICAS : Intermittent Catheterization Adherence Scale
- ICAT : Intermittent Catheterization Acceptance Test
- ICC : Coefficient de corrélation intra classe
- ICDQ : Intermittent Catheterization Difficulty Questionnaire
- IDE : Infirmiers (ères)
- IF : Incontinence fécale
- IgG : Immunoglobuline G
- IIEF15 : The International Index of Erectile Function
- InCaSaQ : Intermittent Catheterization Satisfaction Questionnaire
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- LCR : Liquide céphalo-rachidien
- MPR : Médecine physique et de réadaptation
- MusiQoL : Multiple sclerosis Quality of Life questionnaire
- NBD : Neurogenic Bowel Dysfunction score
- NBSS : Neurogenic Bladder Symptom Score
- NEI-VFQ-25 : National Eye Institute Visual Function Questionnaire
- NORB : Névrite optique rétrobulbaire
- NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- PCR : Polymerase chain reaction
- PF : Paramètre fonctionnel
- PGI-S : Patient global improvement of severity
- PP-Test : Pencil and Paper Test
- QDV : Qualité de vie
- QSA : Questionnaire de Saint Antoine
- Q-STAR-SEP : Questionnaire Symptômes des Troubles Ano-Rectaux de la Sclérose En Plaques
- RPC : Recommandations pour la pratique clinique des soignants
- SCI : Syndrome cliniquement isolé
- SDMT : Symbol Digit Modalities Test

- SDMT : Symbole Digit Modality Test
- SEP: Sclérose en plaques
- SEP-PP : Sclérose en plaques primaire progressive
- SEP-PR : Sclérose en plaques progressive récurrente
- SEP-RR : Sclérose en plaques rémittente récurrent
- SEP-SP : Sclérose en plaques secondairement progressive
- SNC : Système nerveux central
- SNCP : Société Nationale de Colo-Proctologie
- SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
- SPI : Stimulation périphérique du nerf tibial postérieur
- TAR : Troubles ano-rectaux
- TGS : Troubles génito-sexuels
- TVS : Troubles vésico-sphinctériens
- USP : Urinary Symptom Profile



# I. GENERALITES SUR LA SCLEROSE EN PLAQUES

Avant les célèbres « Leçons sur les maladies du système nerveux » de Jean Martin Charcot, présenté à la Salpêtrière, la maladie de Sclérose en Plaques (SEP) a été décrite au travers de cas cliniques présentant uniquement les symptômes, sans outil technique et scientifique permettant de poser un diagnostic. Grâce aux avancées de la médecine du XIXe siècle, comme par exemple la première description des nerfs en 1824 ou la description de la myéline en 1837, le nom de Sclérose en Plaques a été donné par Jean Martin Charcot et son collègue Alfred Vulpian par la suite. Ils décrivent à partir de 1866 la physiopathologie ainsi que la clinique de cette maladie (1).

La SEP est une maladie neurologique centrale auto-immune démyélinisante chronique, affectant les adultes jeunes (20 à 40 ans) et touchant 3 femmes pour 1 homme (2).

## I.1 Physiopathologie de la SEP

### I.1.1 Généralités

La SEP est définie comme une maladie du système nerveux central (SNC). Ainsi, elle est responsable de dysfonctionnements du cerveau et de la moelle épinière qui constituent le SNC.

L'appellation de maladie auto-immune dans la SEP est caractérisée par une réaction du système immunitaire du patient contre son propre corps : la gaine de myéline est la cible du système immunitaire via un clone lymphocytaire auto-réactif. Il existe également une atteinte axonale (situés à la fois dans le cerveau et la moelle épinière).

Les neurones, constitués d'un corps et de prolongements axonaux ou dendritiques, ont pour mission de conduire des influx nerveux. Ces derniers permettent ainsi la transmission des commandes du cerveau vers l'ensemble du corps et inversement. Certains axones sont recouverts d'une gaine de myéline dont le rôle principal est l'accélération de la conduction de l'influx nerveux (Figure 1).

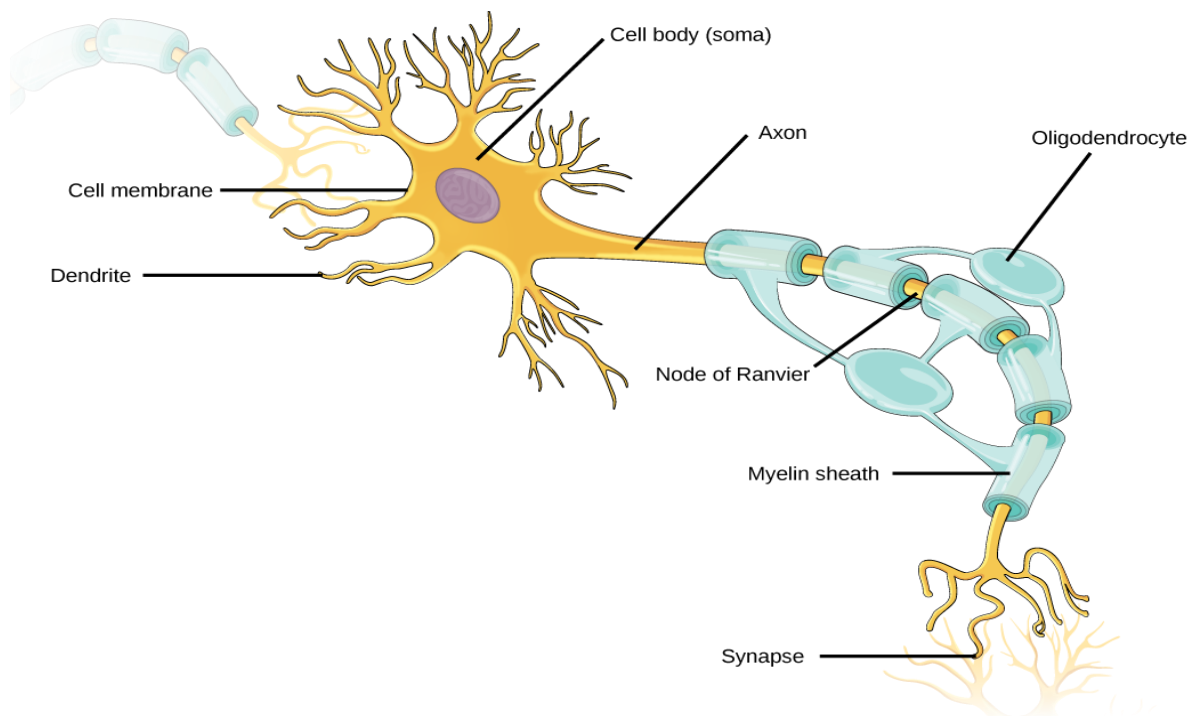


Figure 1: Un neurone (3)

### I.1.2 Mécanismes de la démyélinisation

Dans la SEP, la destruction de la myéline est sélective. C'est d'abord une activation du système immunitaire de façon anormale, et provoquant un processus inflammatoire. Les cellules immunitaires activées concernent à la fois les lymphocytes T et les lymphocytes B qui ont pour action la destruction de la myéline à travers la libération des cytokines et des anticorps reconnaissant les antigènes de la myéline. Le processus inflammatoire empêche également la fabrication de la myéline en altérant l'action des oligodendrocytes et de l'axone. Les oligodendrocytes sont des cellules qui synthétisent la myéline. L'ensemble de ce processus est le principal mécanisme pathologique de la maladie de SEP (4).

Les avancées technologiques en médecine telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM), les données immunohistochimiques, la microscopie électronique ont permis de préciser les localisations et caractéristiques de ces lésions.

Ces lésions provoquées par la perte de myéline (appelées aussi « plaques ») sont multiples et de localisations hétérogènes en fonction des individus. Lassman a décrit en 2018 les différentes localisations possibles des plaques dans la substance blanche comme les zones périventriculaires, les corps calleux, la moelle (5). De nos jours, les plaques sont plus facilement mises en évidence par une IRM cérébro-spinale car elles peuvent toucher aussi bien le cerveau que la moelle épinière. Ces lésions contribuent à l'évolution de la maladie, et leur expression sur le plan clinique est variée. Leurs localisations déterminent le type de symptôme (5).

Le processus de destruction de la myéline est connu et donne la possibilité de savoir si les plaques sont actives ou non.

Les plaques actives ou jeunes témoignent du processus de démyélinisation en cours. On retrouve à l'histologie la présence d'infiltrats de lymphocytes T, une phagocytose active des débris de myéline à travers les macrophages, la présence d'œdème au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui indique le passage de ces médiateurs inflammatoires au travers de la BHE et ayant pour cible le SNC.

En outre, les plaques non actives ou chroniques se caractérisent par une destruction d'oligodendrocytes, laissant apparaître des cicatrices avec une destruction de l'axone.

En 2004, Lucchinetti et al. ont décrit de manière détaillée ces différentes plaques en précisant l'état de la démyélinisation et/ou de la remyélinisation (4). En effet, certaines lésions démyélinisantes sont irréversibles. La remyélinisation n'est possible que lorsque les oligodendrocytes sont encore préservés et au stade précoce de la maladie, ainsi qu'en dehors des poussées inflammatoires. Toutefois, l'avancée de la maladie entraîne leur destruction et ralentit la remyélinisation, ce qui explique l'installation de troubles fonctionnels de plus en plus permanents. Trapp et al. ont quant à eux montré la présence de lésions actives aiguës axonales. Ces atteintes reflètent la destruction chronique des axones et engendrent une neurodégénérescence irréversible dans le temps (6).

Actuellement, la recherche se poursuit dans la compréhension des mécanismes d'action sur les acteurs impliqués dans l'immunité, qu'ils relèvent de l'immunité innée (les cellules « Natural Killer », les macrophages, les cellules gliales...) ou adaptative (les lymphocytes T, T-CD4+, T-CD8+...).

## I.2 Diagnostic de la SEP

La SEP est une maladie évolutive, chronique et se caractérise en clinique par les critères de poussée et de progression. Ces deux critères s'expriment par une variété de signes cliniques et de symptômes en fonction de l'atteinte topographique des lésions. Cette variabilité interindividuelle a longtemps empêché la pose rapide du diagnostic de cette maladie. Cependant, les progrès de la médecine, notamment en imagerie, ainsi que de la recherche ont contribué à un diagnostic et à une prise en charge thérapeutiques plus rapides.

Parallèlement à ces expressions cliniques, les éléments paracliniques contribuent également au diagnostic, notamment les examens complémentaires en analyse rapide : l'IRM cérébrale et médullaire, l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR), et les potentiels évoqués visuels. Les critères diagnostiques de la SEP reposent sur la **dissémination temporo-spatiale** (7) :

- **Dissémination temporelle** des lésions, c'est-à-dire à l'imagerie :

→ La présence d'au moins 2 lésions neurologiques divergentes, certaines prenant le contraste lors de l'injection de gadolinium et d'autres non (témoignant d'une lésion active dans la première cas et chronique dans le second).

→ Une nouvelle lésion T2 et/ou une prise de gadolinium sur le suivi IRM sans prise en compte du délai entre la première et la seconde IRM.

Cliniquement, elle se définit comme la succession d'épisodes neurologiques dans le temps.

- **Dissémination spatiale** des lésions ; selon Swanton et al., elle se traduit par la présence sur l'IRM d'au moins une lésion hyperintense en séquence T2 dans au moins 2 des 4 zones distinctes : périventriculaire, juxta-corticale, infratentorielle, moelle épinière (8).

Un autre élément à prendre en compte est la présence d'un phénomène inflammatoire du SNC, il se trouve dans l'analyse du LCR avec la présence de bandes oligoclonales spécifiques en iso électrofocalisation et/ou un index d'immunoglobuline G (IgG) augmenté (supérieur à 0,7) correspondant à une sécrétion intrathécale d'IgG.

Il est important de souligner et de reconnaître que l'un des examens complémentaires qui a révolutionné la pose du diagnostic dans la SEP est l'IRM. Elle montre la présence des lésions dans la substance blanche lors de l'inflammation du SNC, même à un stade précoce de la maladie (9).

Comme nous l'avons évoqué, les lésions peuvent être présentes dans le cerveau et/ou dans la moelle épinière, c'est pourquoi l'IRM demandée sera de type cérébro-spinal. Elle met en évidence la localisation des plaques, leur nombre, leur taille ainsi que leur morphologie.

Ces données radiologiques de l'IRM sont toujours à confronter avec les résultats biologiques et les symptômes cliniques. Ces différents faisceaux d'arguments contribuent à une pose plus rapide du diagnostic.

Au cours du temps, les travaux des différentes équipes spécialisées dans cette maladie ont contribué à une évolution importante des différents critères diagnostiques :

- Poser en 1983 (10)
- Anderson et al. en 1994 (11)
- Barkhof en 1997 (12)
- McDonald en 2001 (13)
- Polman en 2005 (14)
- Révision de Polman et al. en 2010 sur les critères de McDonald (15)
- Modification du groupe MAGNIMS en 2016 (16)
- Thompson et al. en 2018, toujours sur la révision des critères de McDonald (17)

Cette évolution favorise à la fois une pratique commune, associant les données de l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens complémentaires qui concourent à la pose d'un diagnostic le plus rapidement possible pour une meilleure prise en charge thérapeutique des patients.

## I.3 Formes de la SEP

La SEP se caractérise par 2 modes d'évolution qui lui sont spécifiques : **la poussée et la progression** (18). La poussée se définit par l'apparition de symptômes neurologiques, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants (troubles visuels, troubles moteurs, troubles sensitifs...), souvent de manière subaigüe en quelques heures ou quelques jours. Ces symptômes durent au moins 24h, et nous considérons le diagnostic de nouvelle poussée à au moins un mois d'intervalle de la précédente manifestation. Suite à une poussée, la rémission est possible dans la majorité des cas, mais certains patients peuvent continuer à évoluer dans la maladie. La progression est définie comme l'aggravation continue, sur une période d'au moins six mois, de symptômes neurologiques.

### I.3.1 La poussée et ses symptômes

La destruction de la myéline provoquée par un phénomène inflammatoire du SNC engendre des symptômes cliniques. Une fois les critères vérifiés et le diagnostic de poussée de SEP confirmé, les traitements vont être proposés par le neurologue. Nous verrons dans un chapitre spécifique les traitements de cette maladie.

Cette phase de poussée est propre à chaque patient et peut laisser des séquelles plus ou moins importantes. La récupération des fonctions est possible : le patient entre alors dans la phase de **rémission**, qui est soit partielle (récupération incomplète des fonctions), soit totale (récupération complète des fonctions à l'intégral).

Les symptômes provoqués dépendent non seulement de l'individu mais aussi de l'atteinte topographique des lésions. En fonction de la zone où se situent les plaques et du processus de la démyélinisation, l'expression des troubles ainsi que le degré d'atteinte sont différents d'un individu à un autre.

Nous observons cependant que certaines atteintes neurologiques sont plus fréquentes lors de la première poussée, nous citons ici les troubles les plus importants comme :

→ **Les troubles moteurs** qui sont provoqués par une atteinte de la voie pyramidale et cérébelleuse. Sur le plan clinique, on peut retrouver un déficit moteur, des troubles de la marche, une diminution du périmètre de marche liée à une grande fatigabilité, une impossibilité de courir, la perte de l'équilibre, un trouble de la coordination des muscles agonistes/antagonistes. Ces troubles sont les plus fréquents lors de cette phase, et représentent environ 40% des cas (19).

→ **Les troubles visuels** sont provoqués par une névrite optique rétrobulbaire (NORB). Au plan clinique, cela se caractérise par une diminution de l'acuité visuelle, une réduction du champ visuel avec parfois l'apparition d'une tache floue, ... Ces troubles représentent environ 20% des cas (19).

→ **Les troubles sensitifs** se traduisent sur le plan clinique par une hypoesthésie et/ou une anesthésie d'une partie du corps, des paresthésies (sensations de picotement ou de fourmillement), la positivité du signe de Lhermitte (flexion rachidienne cervicale

provoquant des décharges électriques du rachis et des membres inférieurs), ... Ces troubles représentent environ 20% des cas (20).

### I.3.2 La progression et ses symptômes

La progression témoigne d'une évolution défavorable de la maladie. Dans le cadre de la SEP, les symptômes exprimés seront de plus en plus fréquents et nombreux car la remyélinisation est de moins en moins efficace voire absente. La phase de progression est également synonyme pour le patient de l'installation d'un polyhandicap, et pour les soignants d'une prise en charge plus adaptée et ajustée aux handicaps du patient.

Les troubles existants peuvent être exacerbés, et d'autres dysfonctionnements peuvent apparaître, comme :

- La fatigue
- Les douleurs
- Des troubles de la déglutition
- Les troubles cognitifs
- Les troubles anxiodépressifs
- Les troubles vésico-sphinctériens
- Les troubles génito-sexuels
- Les troubles ano-rectaux

Nous étudierons plus en détail ces différents symptômes dans un chapitre ultérieur, sur leur fréquence, leurs traitements, leurs évaluations ainsi que leur impact sur la qualité de vie du patient.

### I.3.3 Les formes cliniques de la SEP

Nous venons de voir que les *poussées* et la *progression* sont les deux événements de base de la SEP et leurs combinaisons donnent lieu à différentes formes d'évolution clinique.

Quatre modes d'évolution ont été décrits par Lubin et al. en 1996 (21) (Figure 2):

- La forme **rémittente-récurrente** (SEP-RR) se caractérise par des poussées et des rémissions. Certaines poussées peuvent laisser des séquelles mais non systématiques. Cette forme est la plus fréquente dans cette maladie, rencontrée dans 85% des cas. Environ 35% de cette population évolue vers la forme secondairement progressive (22).
- La forme **secondairement progressive** (SEP-SP) est l'évolution de la forme précédente. Elle commence par une phase rémittente puis évolue progressivement vers une phase de progression sans rémission. Des

poussées peuvent également survenir. L'évolution progressive est définie par une confirmation du handicap au-delà de 6 mois avec une absence de poussées entre temps (23).

- La forme **primaire progressive** (SEP-PP), comme son nom l'indique, évolue de manière progressive dès le début de la maladie sans poussée. Cette forme peut connaître des phases de stabilité. Elle représente 10 à 15% des SEP, mais constitue néanmoins la forme la plus grave de la SEP (24).
- La forme **progressive récurrente** (SEP-PR) avec poussées se caractérise par une progression de la maladie avec en plus des poussées aiguës dès le départ. C'est une forme rare de cette maladie qui a peu de données épidémiologiques.

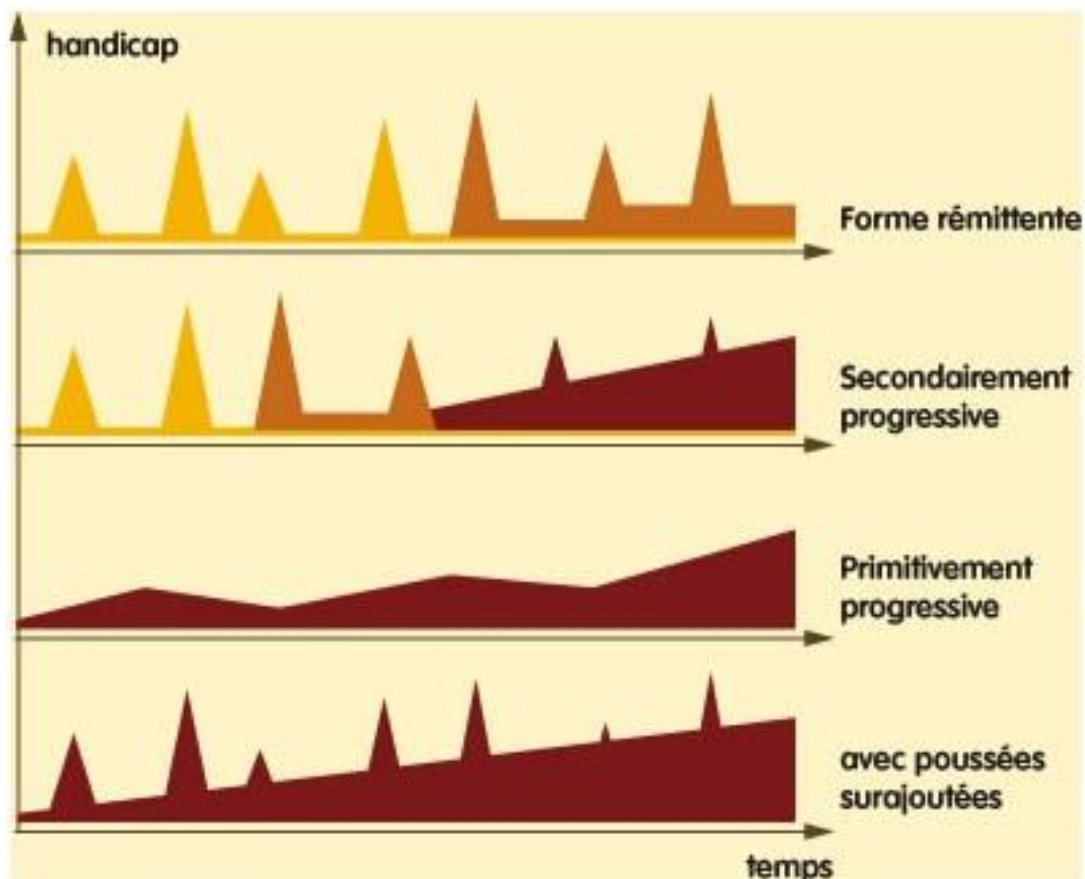


Figure 2: Formes évolutives de la SEP (7)

En 2013, Lubin et al. ont apporté une révision à ces modes d'évolution et abordent les points suivants (25) :

- **Forme rémittente** active ou non active.
- **Forme progressive** qu'elle soit progressive primaire ou progressive secondaire. Dans cette forme progressive, le classement se fait toujours en

catégorie active (active avec progression, active sans progression) ou non active (non active avec progression, non active sans progression).

- **Syndrome cliniquement isolé (SCI)**, qui se caractérise par l'apparition de symptômes et de dysfonctionnements neurologiques pouvant évoquer une poussée de SEP. Ces symptômes régressent sans laisser de séquelles, et ce syndrome peut être non actif. Lorsque celui-ci devient actif, c'est-à-dire à l'arrivée d'une seconde poussée, le diagnostic de SEP est alors posé.

Ce syndrome peut être considéré comme une forme bénigne de la SEP. Selon l'équipe de Fisniku et al., sur un suivi de 20 ans de 104 patients SCI, 18% des SCI avec au minimum une anomalie de signal sur l'IRM encéphalique n'avaient pas présenté une seconde poussée (26).

Au cours de l'évolution de la maladie, les poussées peuvent être moins fréquentes dans certaines formes de SEP. Certains patients peuvent passer d'une forme à une autre de SEP : un « changement de statut » de la SEP est possible (27).

## I.4 Etiologie de la SEP

La SEP est une maladie multifactorielle : un certain nombre de facteurs sont identifiés comme contributifs à son activation. Certaines prédispositions sur le plan génétique de l'individu peuvent être responsables de la maladie, s'ils sont associés à des facteurs environnementaux.

### I.4.1 Les facteurs génétiques

La SEP n'est pas une maladie héréditaire, mais il existe un terrain génétique prédisposant. Le risque de développer la maladie est de 0,1% dans la population générale selon Compston et Coles. Toutefois, il est de l'ordre de 2 à 4% lorsqu'un parent ou une personne de la fratrie est atteint de SEP (28).

Depuis de nombreuses années, dans le domaine de la SEP, des chercheurs ont mené des études au niveau mondial avec des cohortes importantes de patients et de contrôles afin d'identifier les variants génétiques responsables de cette maladie, comme le projet du Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2) (29), le Genome-Wide Association Studies (GWAS) (29), ou bien l'International Multiple Sclerosis Genetic Consortium (IMSGC) (30).

Un total de 115 variants génétiques hypothétiques susceptibles d'être impliqués dans la maladie de SEP ont été mis en évidence à travers ces études. Les gènes les mieux identifiés sont codés par le complexe Human Leucocyte Antigen (HLA) situé sur le chromosome 6. Cette structure protéique permet la reconnaissance des cellules immunitaires entre le soi et le non-soi, qui enclenche à son tour une réponse immunitaire, et ce mécanisme démontré par la présence de ces gènes témoigne de l'étiologie auto-immune de la SEP (18).

Plusieurs gènes interviennent dans le complexe HLA : le gène de susceptibilité le plus fréquemment retrouvé dans la SEP est le gène HLA-DRBI (31).



Les autres variants génétiques situés en dehors du système HLA participent également au processus inflammatoire mais ne constituent qu'un risque mineur de prédisposition génétique à la SEP.

#### I.4.2 Les facteurs environnementaux

De nombreux facteurs environnementaux sont incriminés dans leur participation à l'expression de la maladie. Nous voyons dans ce chapitre les éléments étudiés dans la littérature médicale.

##### I.4.2.1 LA VITAMINE D ET L'EXPOSITION AU SOLEIL

La vitamine D est synthétisée essentiellement grâce à l'exposition au soleil et peu par l'alimentation. Nos besoins quotidiens en vitamine D sont de 1000 UI chez l'adulte d'âge moyen et 1500 UI chez l'adulte âgé (32).

La vitamine D est connue comme un traitement essentiel contre le rachitisme chez le petit enfant et l'ostéoporose chez l'adulte, mais elle jouerait également un rôle d'élément protecteur dans la SEP.

La vitamine D induit une tolérance du système immunitaire en stimulant le système anti-inflammatoire et en inhibant la libération des cellules pro-inflammatoires (33,34). Duan et al. à travers une méta analyse ont montré que le dosage de la 25 OH-vitamine D sanguin est diminué chez les patients SEP par rapport à la population générale (35).

L'épidémiologie de la SEP montre l'existence d'un gradient Nord/Sud dans la distribution de la SEP : elle est plus fréquente dans les pays scandinaves que méditerranéens. Le facteur expliquant ce phénomène est l'ensoleillement (36). Nous y reviendrons dans le chapitre sur l'épidémiologie.

Les recherches sur l'effet protecteur de la vitamine D se poursuivent et les premiers résultats de l'étude SOLAR de chez MERCK® sont très encourageants. Ils ont confirmé l'effet protecteur de la vitamine D sur le développement de nouvelles lésions à l'IRM chez les patients atteints de SEP-RR et traités par l'IFN- $\beta$ -1a (37).

##### I.4.2.2 LE TABAC

Comme dans d'autres pathologies, le tabac a été étudié depuis de nombreuses années pour rechercher un lien de causalité contributif au développement de la SEP.

Une méta-analyse réalisée par Hawkes en 2007 a démontré que le risque de développer une SEP est 1,2 à 1,5 fois plus élevé chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (38).

A travers une étude cas-témoins en 2011, Hedstrom et al. ont mis en évidence un risque accru de développer une SEP chez les personnes exposées à un tabagisme passif (39). Une autre étude japonaise plus récente de 2020 de Sakoda et al. sur une population de 103 cas pour 124 témoins retrouve également ce résultat (40).

D'autres études ont également constaté l'implication du tabagisme actif comme facteur de risque favorisant l'évolution de la maladie. Il y a 3 fois plus de risques pour des fumeurs de passer d'une forme rémittente vers une forme secondairement progressive par rapport à des non-fumeurs (41).

Des études ont cherché à comprendre les mécanismes physiopathologiques dans l'implication des composants du tabac dans la déclaration de la SEP (42). L'inhalation de la fumée de tabac provoque une irritation des poumons : ceux-ci sont considérés comme des organes immuno-réactifs, et les éléments chimiques présents dans la fumée du tabac sont très nombreux. La nicotine, composante chimique du tabac, serait impliquée dans la facilitation du passage de la BHE des éléments toxiques et des lymphocytes dans le SNC, nuisibles à la myéline. Elle interviendrait également dans la production du monoxyde d'azote qui contribue à la destruction axonale (43).

Il a également été démontré que l'impact fonctionnel est plus important chez les patients SEP fumeurs que chez les SEP non-fumeurs (42). Le tabac a une action négative sur la maladie de SEP, que ce soit sur son mode d'apparition que sur sa progression, ce facteur de risque doit être explicité et accompagné par les soignants tout comme les explications sur les traitements.

#### I.4.2.3 LE STRESS

Le stress est défini par le dictionnaire Larousse comme un « *état réactionnel de l'organisme soumis à une agression brusque* ». Cette réaction mécanique implique différents domaines : biologique, physique, physiologique, social, psychologique, voire psychiatrique. Elle se déclenche en fonction d'un contexte ou d'une situation inhabituelle, et le stress qui est engendré peut-être minime pour certains et extrême pour d'autres.

Le stress est une notion complexe à appréhender et à évaluer. Des échelles d'évaluation sont nombreuses et souvent utilisées dans l'évaluation du stress et de leur niveau dans le milieu professionnel en médecine du travail.

Cette complexité d'évaluation ne permet pas d'avoir une stratégie d'évaluation homogène du stress dans les études qui tentent de mettre en perspective une relation de cause à effet du stress sur la SEP.

Certaines études ont mis en évidence l'impact du stress sur le déclenchement de la maladie. Le risque de développer la SEP est 1 fois et demi à 2 fois plus élevé suite à un stress lié au décès d'un enfant (44). Une méta-analyse dénote un impact plus discret entre le stress et la SEP, par exemple les événements stressants de la vie au quotidien et l'exacerbation ultérieure de la SEP sans pour autant d'établir les facteurs spécifiques du stress et les exacerbations (45).

D'autres études se sont intéressées aux poussées de la SEP suite à un événement stressant. Une revue systématique de 17 articles de Artémiadis et al. a montré un lien de causalité entre le stress et les poussées de SEP, mais les auteurs n'ont pas pu affirmer cette hypothèse car les études analysées ne sont pas comparables en termes d'outils d'évaluation, de temps d'observation, ... (46).

#### I.4.2.4 LES VACCINS

De nombreuses études se sont intéressées à la vaccination des personnes atteintes de SEP. En effet, c'est suite à une accusation du vaccin de l'hépatite B sur le déclenchement de la SEP dans les années 80 qu'une méfiance s'est installée dans la population française face à ce vaccin.

Une étude américaine a étudié une cohorte de plus de 134 000 personnes suivies entre 1988 à 1995 mais n'a pas mis en évidence une différence significative du taux d'incidence entre la population des vaccinés et celle des non vaccinés (47). Une autre étude observationnelle « EDMUS » utilisant le logiciel European Database for Multiple Sclerosis a également démontré la non-significativité du risque relatif d'une poussée de SEP après 2 mois d'une vaccination (hépatite B, tétanos, grippe) par rapport à des patients non vaccinés (48).

Le dernier vaccin soulevant également des débats dans cette maladie est le Gardasil®, utilisé contre le papillomavirus. Deux études à large échelle n'ont pas démontré d'augmentation du risque de SEP suite à ce vaccin (49,50).

De ce fait, les études n'ont pas trouvé de relation de cause à effet des vaccins sur la maladie de la SEP.

#### I.4.2.5 L'OBESITE ET ALIMENTATION

L'impact de l'alimentation sur la santé d'une manière générale n'a plus besoin d'être démontré. Le surpoids et l'obésité engendrés par une mauvaise habitude alimentaire entraînent des maladies telles que les maladies cardiométaboliques comme l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, etc. (51).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini la corpulence par un indice de la masse corporelle (IMC). Elle est calculée par la formule (poids [kg]/taille<sup>2</sup> [m<sup>2</sup>]), et peut être interprétée comme suit :

- Si < 18,5 kg/m<sup>2</sup> : insuffisance pondérale
- Si comprise entre 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup> : poids normal
- Si comprise entre 25–29,9 kg/m<sup>2</sup> : surpoids
- Si ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> : obésité

En France, plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées à ce sujet. L'étude Obepi a étudié les données déclaratives de poids et de taille d'un échantillon de 20 000 ménages représentatifs de la population française entre 1997 et 2006. Un questionnaire a été envoyé tous les 3 ans à cette population : la prévalence estimée de l'obésité est passée de 8,6 à 13,1 % (entre 1997 à 2006) chez les adultes de plus de 18 ans (52).

Cette augmentation de la prévalence de l'obésité a aussi soulevé la question de son éventuel impact sur la SEP. Chez l'enfant et plus spécifiquement chez les adolescents obèses, Langer-Gould et al. ont mis en évidence un risque plus élevé de développer une SEP et un SCI (53). Chez l'adulte, Muger et al. ainsi que Hedstrom et al. ont

montré qu'un IMC plus élevé que la normale à l'âge de 20 ans doublerait le risque de développer la maladie de SEP (54,55).

D'autres études se sont penchées sur l'alimentation elle-même comme l'apport de sel. Une consommation de sel supérieure aux recommandations de l'OMS ( $\leq 2$  grammes de sel/jour) augmenterait de 4 fois le risque d'aggravation des symptômes de SEP (56). Cette affirmation n'a pas été confirmée par l'étude « BENEFIT » qui a voulu savoir si un régime riche en sel mesuré par la concentration urinaire de sodium, avait un impact sur une conversion plus rapide du SCI en SEP ainsi que sur la progression de la maladie. Leurs résultats démontrent que le sel n'influence pas la conversion de SCI en SEP : une stabilité de la maladie et de l'IRM des patients avec un suivi sur 5 ans a été retrouvée dans cette étude (57).

D'autres éléments ont également été étudiés, comme les acides gras saturés, la viande rouge, l'alcool, le thé, le café, le lait... mais aucune ne semble démontrer une relation de cause à effet certaine dans la SEP en dehors de l'étude de Swank et al. sur les acides gras saturés. 144 patients atteints de SEP ont été suivis sur 34 ans : les patients ont suivi un régime pauvre en graisse (moins de 20 grammes par jour) et ont été comparés à un groupe de patients témoins atteints de SEP sans régime particulier. Les patients sous régime avaient un taux de mortalité plus bas, et restent physiquement actifs (58).

#### I.4.2.6 LE MICROBIOTE INTESTINAL

La flore microbienne intestinale du corps humain, appelée également microbiote intestinal, est constituée d'un ensemble de micro-organismes non pathogènes : virus, bactéries, champignons et parasites.

Il existe un dialogue permanent entre microbiote intestinal et l'hôte, c'est-à-dire le système digestif. Une cohabitation et une coévolution de la part des deux partenaires sont nécessaires pour maintenir un équilibre. Des mécanismes de défense par la fabrication d'anticorps comme des immunoglobulines A renforcent notre barrière épithéliale intestinale (59).

De nombreuses études s'intéressent aux rôles du microbiote dans l'immunité intestinale, ainsi que son implication dans certaines maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et le diabète de type I (60,61).

Il n'a pas été démontré de relation causale entre le microbiote intestinal et la SEP. Néanmoins certaines études notent que les patients atteints de SEP ont un phénotype de flore intestinale différent du groupe témoin (62).

#### I.4.2.7 LES AGENTS INFECTIEUX

De nombreux agents infectieux, bactéries et virus ont été étudiés dans la SEP afin de connaître leur potentiel rôle dans la déclaration et/ou le déclenchement de cette maladie.

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est celui le plus étudié dans cette population. Ce virus est un herpès virus qui est répandu dans la population générale et qui touche plus de 90 % des adultes (63). L'EBV est généralement transmis par la salive. Sa primo-infection est généralement asymptomatique mais peut au cours de l'enfance ou de l'adolescence se manifester par une mononucléose infectieuse (64). Elle est caractérisée par la présence d'une fièvre, d'une asthénie, d'une angine et d'adénopathies cervicales. L'infection primaire par l'EBV peut être bénéfique car elle contribue à la maturation du système immunitaire avec des symptômes généralement bénins chez les préadolescents, leur permettant de développer des anticorps anti EBV après guérison (65).

De nombreuses recherches ont étudié le rôle de l'EBV dans la SEP, et ont démontré à travers la séropositivité à l'EBV que :

→ Les patients atteints de SEP présentent plus fréquemment une séropositivité à l'EBV par rapport à des contrôles (66).

→ 88% des enfants atteints de SEP ont une séropositivité à l'EBV contre 50% des cas témoins (67).

→ Le risque de développer une SEP est 2,5 fois plus important si la séroconversion à l'EBV survient lors de l'adolescence que lors de l'enfance. Plus la séroconversion EBV est tardive, plus le risque de SEP est élevé, et la maladie est déclarée dans les 5 ans après la séroconversion (68).

→ De la même manière, une séroconversion EBV qui fait suite à une mononucléose infectieuse multiplie le risque de SEP par 2,3 par rapport à une séroconversion EBV sans mononucléose infectieuse. Ce risque est 20 fois supérieur à une personne séronégative à l'EBV (69).

Les données des études semblent montrer une relation de cause à effet entre l'EBV et la SEP.

Un autre virus, le *Chlamydia pneumoniae*, bactérie présente habituellement dans les voies aériennes supérieures des adultes, a été retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien par la technique d'isolation de Polymerase Chain Reaction (PCR), cette technique a permis de démontrer la présence du gène MOMP de *Chlamydia pneumoniae* dans 97% des 64 SEP suivis dans cette étude, contre 18% des témoins (70, 71). D'autres recherches n'ont pas confirmé cette hypothèse car le *Chlamydia pneumoniae* ne serait présent que chez une sous-population de SEP, et sa présence pourrait induire une éventuelle infection cérébrale chronique persistante agissant comme un cofacteur dans le développement de la maladie. Cette hypothèse reste encore à élucider (72).

Ainsi, certains facteurs génétiques et environnementaux semblent jouer un rôle relativement important plus ou moins direct dans le développement et l'expression de la SEP. Il reste néanmoins des prédispositions individuelles qui ne sont pas encore

élucidées dans l'explication du déclenchement de la maladie. L'épidémiologie du chapitre qui suit nous apporte d'autres éléments dans la compréhension de cette maladie.

## II. EPIDEMIOLOGIE

Pour mieux décrire la SEP, il est nécessaire d'en faire son épidémiologie, c'est-à-dire d'en étudier son incidence et sa distribution au sein d'une population.

On définit l'incidence par le nombre de nouveaux cas sur un temps donné, en général par an. La prévalence, quant à elle, désigne le nombre de cas à un instant  $t$  (comprenant aussi bien les nouveaux cas que les cas anciens). Les deux sont souvent exprimées pour 100 000 habitants.

### II.1 Données générales

Un rapport de la Fédération Internationale de la SEP avec la contribution de l'organisation mondiale de la santé (OMS) datant de septembre 2020 fournit de nombreuses données au niveau mondial (73) sur l'épidémiologie de la SEP. Un atlas de l'épidémiologie a été dressé dans ce rapport : tout d'abord, le nombre de patients atteints de SEP a nettement augmenté au cours du temps et est passé de 2,3 millions de patients en 2013 à 2,8 millions en 2020 (ce qui correspond à une prévalence de 33 à 36 cas pour 100 000 habitants). L'incidence est quant à elle de 2,1 cas pour 100 000 habitants par an. Elle est plus difficile à évaluer et est sous-estimée, étant donné qu'elle ne se base que sur les informations fournies par 75 pays. De plus, elle est biaisée par le fait que les pays plus riches et à haute prévalence influencent plus lourdement l'estimation. Il est ainsi impossible de comparer ce chiffre avec celui de 2013.

Une étude publiée en 2019 de Wallin et al. sur l'analyse des données épidémiologiques de la SEP entre 1990 et 2016 par le groupe « *The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* » donne une vision de la répartition géographique de la prévalence de la SEP dans le monde (Figure 3) (74).

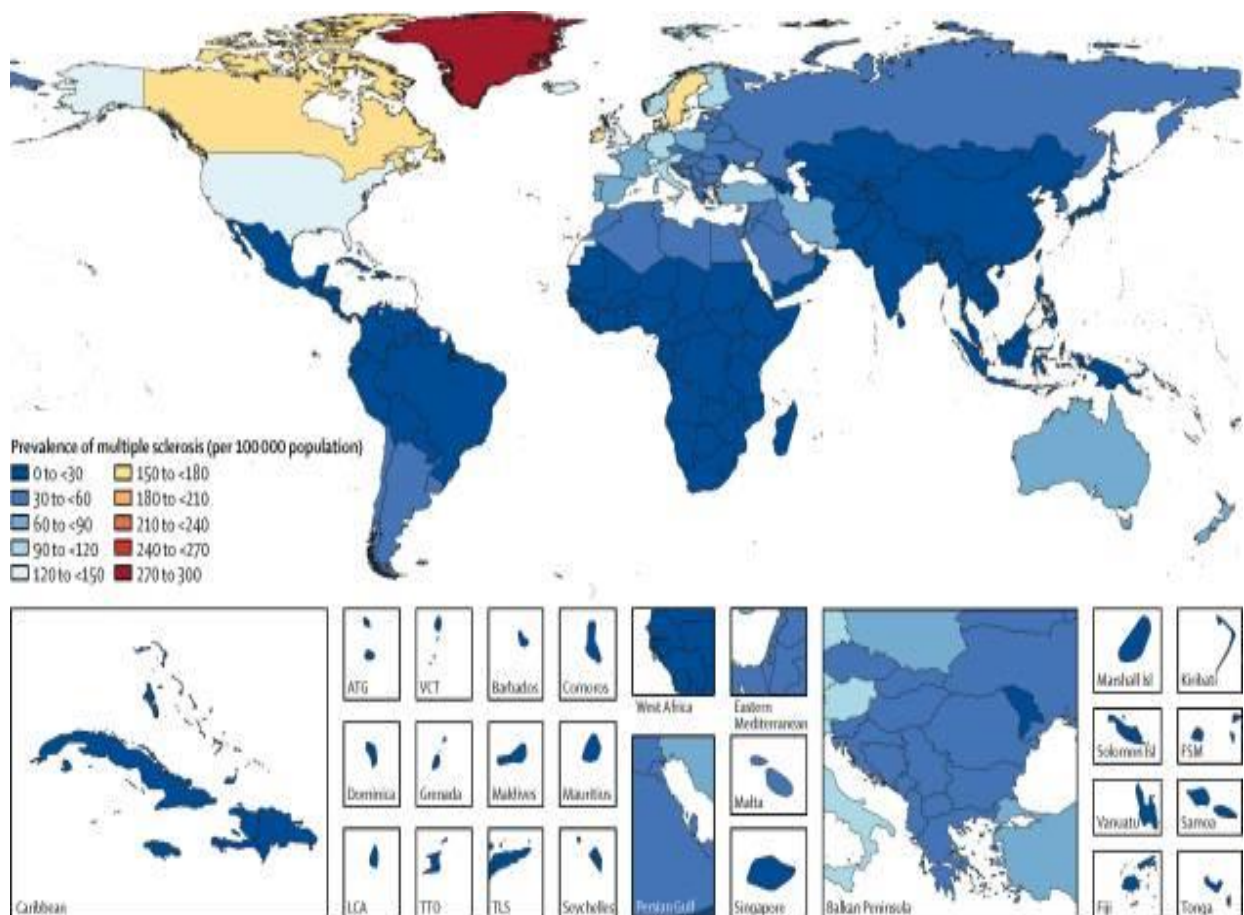


Figure 3 : Prévalence de la SEP dans le monde (70)

Selon la même étude, la prévalence est classée comme suit, avec un gradient nord-sud (74) :

- Une prévalence élevée est définie par un taux  $\geq 120$  patients atteints de SEP pour 100 000 habitants (comme en Amérique du Nord, et dans certains pays d'Europe du Nord).
- Une prévalence modérée est comprise entre 60 à 120 patients pour 100 000 habitants (comme pour certains pays d'Europe et l'Australie).
- Une prévalence faible est  $< 60$  patients pour 100 000 habitants (en Amérique latine, Asie, Océanie du Sud, Caraïbes, Afrique subsaharienne, Moyen-Orient).

En Amérique et en Europe, la prévalence est respectivement de 118 et de 143 cas pour 100 000 habitants. Elle est drastiquement plus faible en Afrique et en Asie du Sud-Est, qui est de 9 cas pour 100 000 habitants. Des discussions sont encore en cours sur les causes possibles de cette disparité Nord-Sud. Plusieurs études semblent montrer que la prévalence de la SEP est liée à la latitude à laquelle les malades vivent (75). Plus ceux-ci vivent dans un pays proche de l'équateur, moins la prévalence de la SEP est grande. Cela pourrait être dû à l'exposition au soleil des habitants qui synthétiseraient plus de vitamine D3 et qui seraient ainsi moins à risque.

Parallèlement au critère géographique, nous observons des variations de la prévalence de la SEP selon d'autres critères comme le sexe et l'âge (Figure 4) (74).

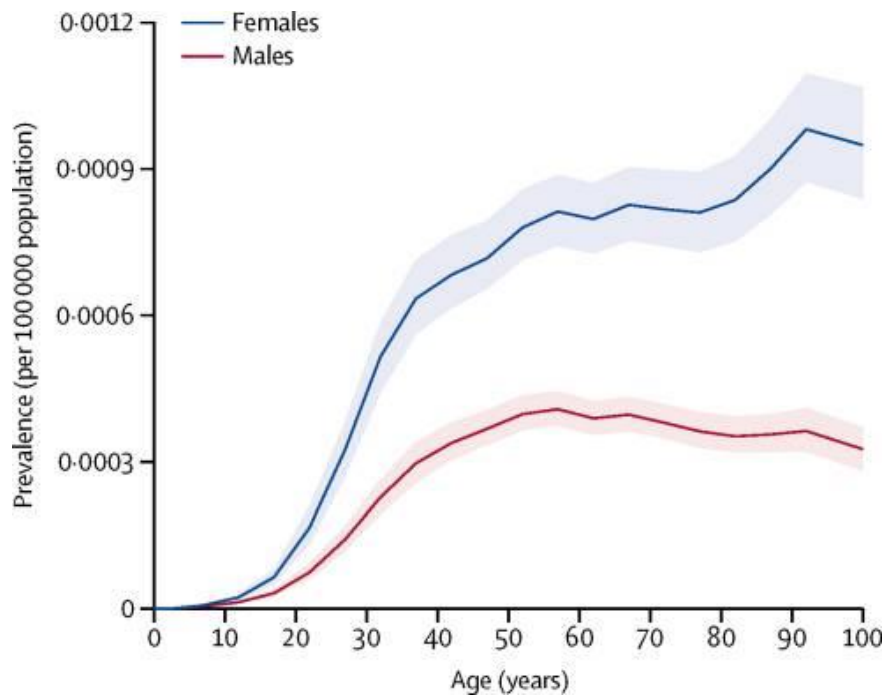


Figure 4 : Prévalence de la SEP selon l'âge et le sexe en 2016 (73)

Il est démontré que le sex-ratio dans la population des pays caucasiens est de 3 femmes pour 1 homme (2), et parmi les malades, 69% sont des femmes. La variation géographique joue également un rôle important dans la prévalence de la SEP, car ce ratio monte à environ 4 femmes pour 1 homme en Asie du Sud-Est (73).

L'âge moyen de l'apparition de la maladie est de 32 ans. Bien que la SEP puisse survenir à n'importe quel âge, la population jeune est plus affectée par cette maladie. Il est souvent évoqué l'intervalle d'apparition de la maladie entre 20 à 40 ans (73).

## II.2 Données françaises

Dans le cas de la France, l'étude de l'OMS classe le pays comme étant à un haut risque de SEP : la prévalence est de 101 à 200 cas pour 100 000 habitants (18). Un autre article de 2009 de Fromont et al. évalue la prévalence entre 60 et 143 cas pour 100 000 habitants français (76). Cela met en exergue l'augmentation de nouveaux cas de SEP au fil des années : la prévalence était entre 30 et 40 cas pour 100 000 habitants en 1988, et de 37 et 47 cas pour 100 000 habitants en 1994.



Cette prévalence continue son ascension entre 1994 à 2007 selon A. Fromont (Figure 5), les données nous montrent le nombre de nouveaux cas de SEP dans cette période. Les chiffres obtenus sont les accords des caisses nationales d'assurance maladie (CNAMTS) pour les demandes de prise en charge en ALD à 100% après le diagnostic de la SEP.

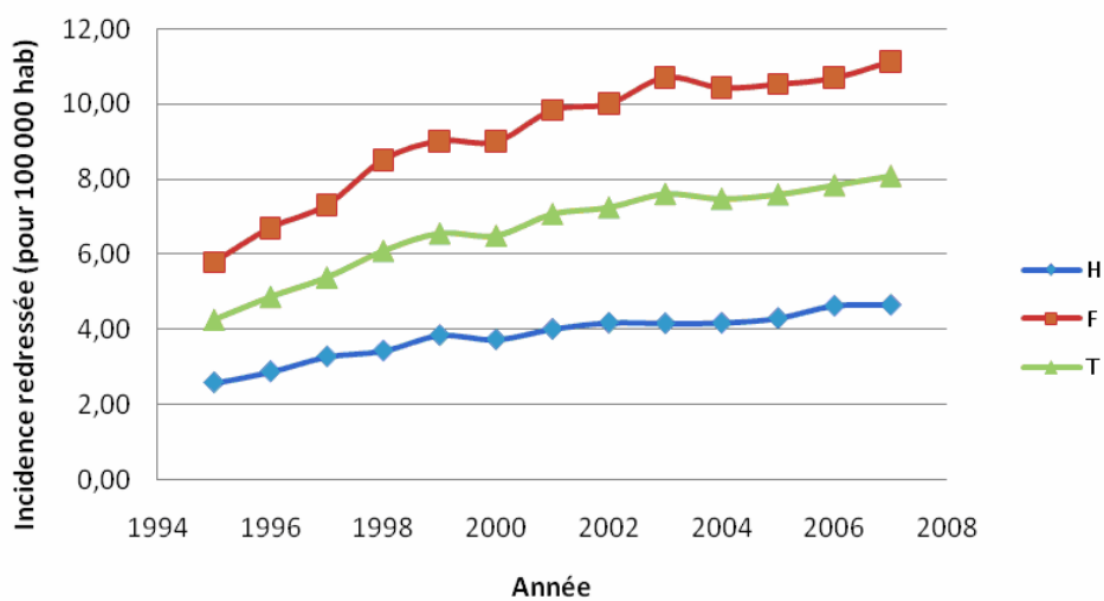


Figure 5 : Nouveaux cas de SEP déclarés à la CNAMTS entre 1994 et 2008 (Fromont. A 2012)

Il existe néanmoins de fortes disparités selon les régions. En Bretagne, le taux d'incidence annuelle a été évalué à 4,28 cas pour 100 000 habitants en 2001 (77). En 2002, l'incidence annuelle a été estimée à 5,5 cas pour 100 000 habitants en Lorraine (78). Enfin, en Auvergne, elle a été évaluée à 4,22 cas pour 100 000 habitants en 2005 (79).

Cette inhomogénéité selon les régions françaises pourrait s'expliquer par un ensoleillement différent. Un article s'intéressant aux français atteints de SEP montre une corrélation positive entre des lieux où l'exposition aux rayons solaires était plus importante et une prévalence plus faible (36). Par exemple, le Centre-Val de Loire, les Hauts-de-France, la Normandie, ainsi que l'Île-de-France possèdent une prévalence plus grande que les régions côtières ensoleillées, notamment dans le Sud comme l'Occitanie, la Corse ou la Provence-Alpes-Côte d'Azur (Figure 6).

Par ailleurs, on retrouve en France le même phénomène de sex-ratio que mondialement : les femmes sont majoritairement touchées par la SEP. De 1960 à 2005, le sex-ratio évolue de 1,68 à 2,45 (76).

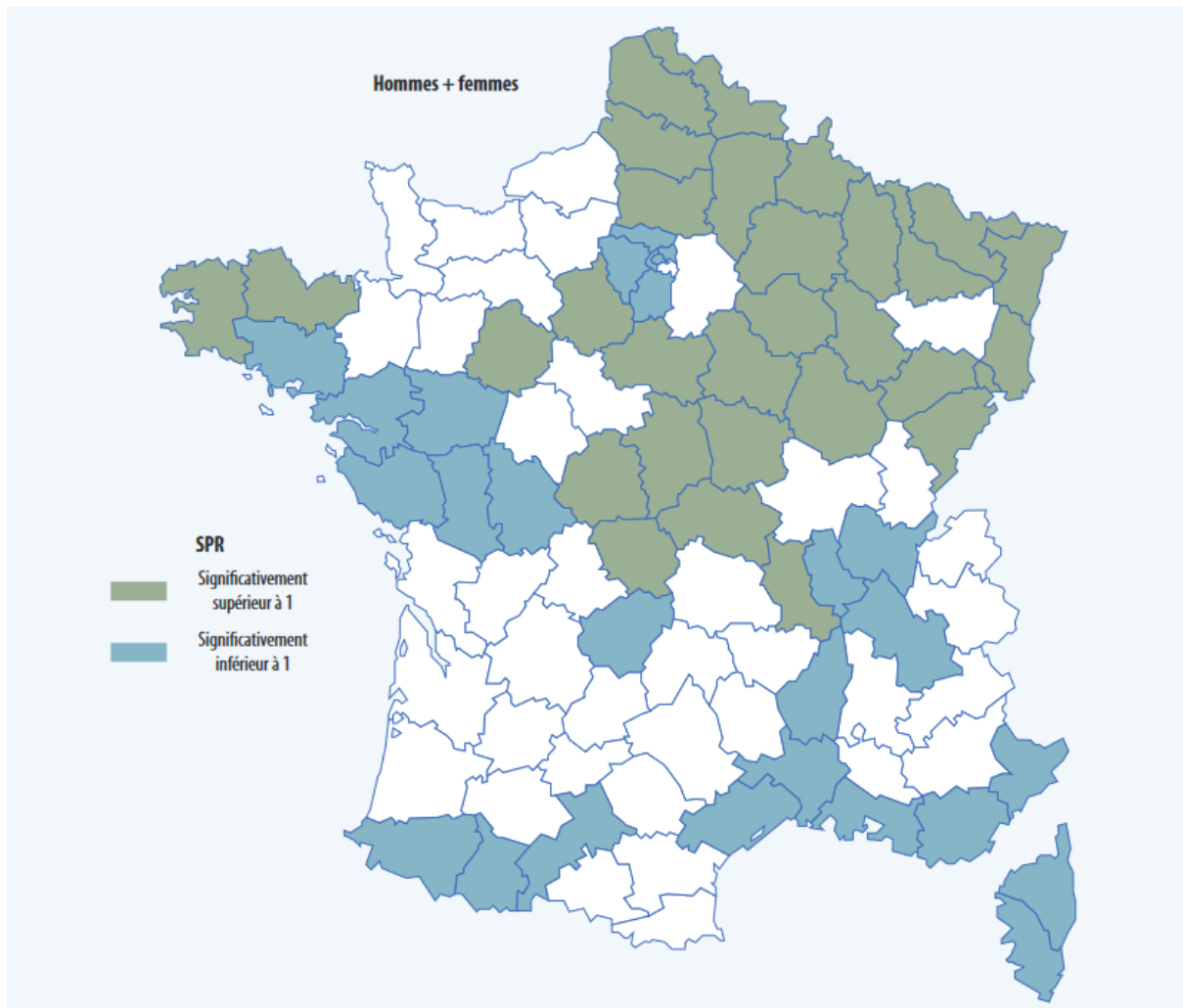


Figure 6 : Taux standardisé de prévalence (SPR) de la SEP en France pour chaque département (35)

### III. TRAITEMENTS

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif de la SEP. La prise en charge thérapeutique de cette maladie a pour objectifs de :

- Réduire les poussées et donc de réduire les séquelles neurologiques
- Ralentir la progression de la maladie
- Maintenir l'autonomie des patients
- Améliorer la qualité de vie des patients

Pour cela, les thérapeutiques sont de plusieurs ordres : les traitements de la poussée de SEP, les traitements de fond et les traitements symptomatiques.

## III.1 Traitement des poussées inflammatoires

### III.1.1 Les corticoïdes

Le traitement de référence lors d'une poussée de SEP est l'utilisation des corticoïdes et plus spécifiquement la méthylprednisolone (7). C'est un puissant anti-inflammatoire stéroïdien, utilisé dans ce cadre-ci en intraveineux à forte dose (1 gramme), appelé communément un « bolus de corticoïdes ». Ce traitement a pour objectif la diminution de l'intensité ainsi que de la durée de la poussée.

D'une manière générale, ce traitement est administré soit en milieu intra-hospitalier soit au domicile, sur une durée de 3 jours. En 2015, l'étude COPOUSEP, un essai thérapeutique randomisé mené en double aveugle, incluant 200 patients en poussée de SEP a démontré la non-infériorité d'une prise de méthylprednisolone 1 gramme par voie orale pendant 3 jours par rapport à une prise par voie intraveineuse pendant 3 jours. L'efficacité est démontrée également à 1 mois et à 6 mois sur la récupération et sur les récurrences à 6 mois de poussées (80).

Malgré cette simplification de la prise de la méthylprednisolone par voie orale, ce traitement est toujours prescrit sous responsabilité médicale, notamment du neurologue. De plus, toutes les poussées de SEP ne nécessitent pas systématiquement une prise en charge thérapeutique par corticoïdes en cas de poussées peu symptomatiques ou celles ayant régressé rapidement.

### III.1.2 Les échanges plasmatiques

La plasmaphérèse est introduite dans la thérapeutique en tant que traitement complémentaire lors d'une inefficacité de la corticothérapie ou encore lors d'une inefficacité sur la récupération fonctionnelle avec risque de séquelle neurologique définitive (81).

Ces échanges plasmatiques permettent un remplacement des facteurs sanguins avec une élimination des éléments induisant une inflammation aiguë, dangereuse pour la myéline. Le produit utilisé est l'albumine à 4%, utilisée uniquement en intra-hospitalier. Les protocoles diffèrent selon les centres, mais l'efficacité des échanges plasmatiques a été démontrée dans 40 à 75% des cas malgré le niveau de preuve limité avec un petit échantillon de patients dans les études (82,83).

Les perfusions d'immunoglobulines sont également utilisées mais de façon moindre car leur efficacité est controversée (84,85).

## III.2 Traitements de fond

L'arsenal thérapeutique dans les traitements de fond de la SEP a connu un grand essor au cours des deux dernières décennies. Les médicaments utilisés actuellement dans ce cadre ont tous obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché en France (AMM).

Les traitements thérapeutiques de fond dans cette maladie ont pour objectif un freinage voire une diminution du nombre de poussées et de l'évolution des lésions (objectivables en IRM), ainsi que d'agir efficacement sur la clinique en ralentissant la progression du handicap et des séquelles neurologiques. Comme la SEP est une maladie auto-immune, les traitements utilisés restent essentiellement l'immunothérapie. Il existe 2 catégories de traitements : les **immunomodulateurs** et les **immunosuppresseurs** (86,87).

### III.2.1 Les immunomodulateurs

Les immunomodulateurs modifient la réponse immunitaire sans baisser les défenses immunitaires du patient. Ils permettent par leur action de moduler les cellules immunitaires, de détruire certains lymphocytes, d'inhiber la réplique :

- Les interférons bêta : Avonex®, Betaféron®, Extavia®, Plégridy®, Rebif®
- L'acétate de Glatiramère : Copaxone®
- L'ocrelizumab : Ocrevus®
- Le diméthyl fumarate : Tecfidera®
- Le tériflunomide : Obagio®

Ces médicaments sont dans la majorité des cas des traitements injectables (en intramusculaire ou en sous-cutané), sauf pour le Tecfidera® et l'Obagio® qui sont sous forme de comprimés. L'indication concerne la forme de SEP rémittente, et la surveillance de leur tolérance est effectuée selon les réactions locales, le taux de lymphocytes, ou les fonctions hépatique, rénale et cardiaque.

### III.2.2 Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont utilisés lorsque les immunomodulateurs ne sont pas efficaces, ou encore avec les formes de SEP plus graves (poussées rapprochées) et plus agressives :

- Le natalizumab : Tysabri®
- Le fingolimod : Gilenya®
- La mitoxantrone : Elsep®, Novantrone®

La mitoxantrone est un médicament puissant, son usage est strictement intra-hospitalier car elle nécessite une surveillance spécifique.

Ainsi, il existe de nombreux traitements avec des formes d'administration différentes, de même que des effets secondaires dépendants des antécédents médicaux du patient. Le choix du traitement ne dépend donc pas seulement de la présentation neurologique du patient. D'autres critères peuvent entrer en ligne de compte, comme la possibilité de la forme d'administration, la présence d'une activité professionnelle, ou d'un projet de vie comme la grossesse. Tous ces critères guident le neurologue et le patient à prendre une décision conjointe dans le but de pérenniser le traitement pour une observance à court, moyen et long terme.

### III.3 Autres traitements

Parallèlement à ces traitements de poussée et de fond de la SEP, il existe également des traitements symptomatiques visant à traiter les complications de la maladie et à améliorer la qualité de vie des patients. Ils sont essentiels et complémentaires aux traitements précédents. Ils visent à prendre en charge :

- Les douleurs, symptômes à part entière de la maladie, qui peuvent s'aggraver lors de la prise du tériflunomide par exemple (paresthésies, arthralgies, sciatiques...).
- La fatigue, un des symptômes de la SEP, qui peut également être majorée par la prise du glatiramène, le diméthyl fumarate (88).
- D'autres symptômes comme les infections urinaires qui doivent être recherchés et traités avant tout traitement par corticoïdes.

D'une manière générale, tous les symptômes existants dans la maladie peuvent être exacerbés lors des poussées. Il est conseillé aux patients d'avoir une hygiène de vie plus adaptée à leur nouvelle capacité physique, surtout lorsqu'ils gardent une activité professionnelle, afin d'éviter toute fatigue excessive que le patient aura du mal à gérer. L'effet bénéfique de certaines activités physiques ou sportives a été démontré dans cette population à travers de multiples études :

- Travailler la résistance musculaire favorise l'équilibre et la capacité fonctionnelle (89).
- Les thérapies aquatiques comme la natation ou des exercices aquatiques (aquabiking, aérobic) améliorent la thermorégulation corporelle, la fonction cardio-respiratoire, la fatigue au long cours (90).
- Les programmes d'exercices d'aérobic apportent également une amélioration de l'équilibre chez les patients présentant des handicaps légers et modérés (91).

Dans les traitements de la SEP, il est important de toujours conseiller en parallèle différents types d'exercices adaptés à l'état physique du patient. En effet, les

traitements médicamenteux seuls ne suffisent pas à maintenir un équilibre déjà assez fragile pour un patient atteint de cette maladie.

## IV. SYMPTOMES PROVOQUES

### IV.1 Fatigue

La fatigue est un symptôme important qui touche de nombreux patients atteints de SEP. Elle peut être physique ou mentale (psychique ou cognitive) et elle impacte fortement les performances fonctionnelles lors des activités quotidiennes du patient, au point d'être handicapante (92).

La fatigue dans la SEP peut être primaire ou secondaire. La fatigue primaire est liée à la maladie elle-même, alors que la fatigue secondaire est provoquée par d'autres symptômes comme les troubles du sommeil, la dépression, l'anxiété, la prise de traitement, la douleur, le déconditionnement à l'effort... qui peuvent l'aggraver.

Contrairement aux autres symptômes comme les troubles pelvi-périnéologiques, ce symptôme subjectif est facilement exprimé et décrit par les patients, constaté par les aidants proches lors des activités de loisirs ou sociales, et observé par les soignants lors des soins, facilitant ainsi la prise en charge. Cependant, pour une meilleure efficacité de sa prise en charge, il est primordial d'identifier son étiologie car plusieurs facteurs peuvent intervenir et le traitement ne sera pas efficace si l'origine de la fatigue n'est pas correctement ciblée.

Une étude montre que 80% des malades de plus de 65 ans sentent que leurs activités habituelles sont restreintes par leur condition physique, ce qui les pousse à faire moins que ce qu'ils souhaiteraient effectuer (93). Cette fatigue intellectuelle et physique s'impose également comme un obstacle chez les patients dans leur cadre professionnel (94). De plus, cette fatigue a été identifiée comme l'un des principaux facteurs de risque impactant la qualité de vie (95,96).

Il n'existe aucun traitement médicamenteux spécifique pour la fatigue dans la SEP en dehors du traitement de la cause, ou de la prise de compléments alimentaires comme des vitamines par les patients eux-mêmes. Toutefois, 2 médicaments ont été prescrits dans la pratique clinique pour la fatigue dans la SEP, mais n'ayant pas d'AMM pour cette indication : il s'agit de l'**Amantadine** et du **Modafinil**.

Certaines études ont été menées et ont tenté de démontrer l'efficacité de l'Amantadine sur la fatigue dans la SEP, mais les résultats ne sont pas suffisamment probants pour obtenir l'AMM (97) (98). Quant au Modafinil, son effet psychostimulant a poussé son utilisation en pratique clinique contre la fatigue en dehors de l'AMM. Tout comme l'Amantadine, les résultats des études cliniques n'ont montré aucune efficacité sur la fatigue (99).

Les interventions non pharmacologiques sont quant à elles largement conseillées. Il s'agit d'interventions physiques, psychologiques ou mixtes. Nous pouvons citer les

exercices physiques à travers les activités aquatiques, évoquées dans le chapitre précédent. Elles favorisent la thermorégulation corporelle, la fonction cardio-respiratoire, et diminuent la fatigue au long cours (90). Il en est de même pour les exercices d'aérobic qui apportent une amélioration de l'équilibre et des bonnes postures (91). Les essais cliniques se développent et soutiennent l'utilisation de ces types d'interventions non pharmacologiques pour traiter la fatigue liée à la SEP.

Les thérapies cognitivo-comportementales sont également présentes dans les approches mixtes, non pharmacologiques. Ces interventions sont multi professionnelles et multidisciplinaires ; elles nécessitent l'implication de l'ergothérapeute, du neuropsychologue, du kinésithérapeute et du psychomotricien. Ces professionnels de santé guident le patient pour organiser son quotidien avec une optimisation de la gestion de la fatigue, au plus proche de ses activités, et en fonction de leur importance. Ces approches mixtes favorisent une prise en charge globale du patient, peuvent donner d'excellents résultats dans la pratique clinique en ce qui concerne les niveaux de fatigue, mais aussi sur des aspects plus généraux de la SEP comme les activités sociales par exemple (100).

## IV.2 Troubles locomoteurs

La SEP a très souvent un impact sur la motricité : au moins 80% des patients ont une atteinte des voies pyramidales à un moment donné dans l'évolution de leur maladie (101). La motricité volontaire fonctionne grâce aux voies pyramidales. Leur atteinte peut se traduire par différents phénomènes : une perte de l'équilibre peut être ressentie, responsable de chutes chez les patients. Plusieurs études recensent qu'entre 52% et 64% de patients atteints de SEP auraient fait une chute au cours des six derniers mois (101, 102). Par ailleurs, la spasticité est une autre conséquence de la maladie. Elle se traduit par une exagération du réflexe myotatique induisant une contraction musculaire intensifiée lors de l'étirement du muscle. Elle est donc responsable d'une raideur musculaire involontaire et est localisée principalement aux membres inférieurs. Deux études notent qu'entre 66% et 85,7% des malades présentaient de tels symptômes (103, 104).

La SEP induit ainsi des problèmes de mobilité chez les patients atteints. Au cours de l'évolution de leur maladie et en fonction des séquelles laissées lors des poussées, les patients deviennent dépendants et nécessitent une aide, qu'elle soit technique et/ou humaine. Cela peut passer par l'utilisation de cannes anglaises, de déambulateurs, de fauteuils roulants manuels ou électriques, ou bien d'une aide-ménagère au domicile, ce qui limite fortement leur périmètre de mobilité. Une étude focalisée sur les patients âgés atteints de SEP (plus de 65 ans) montre que 30% d'entre eux étaient restreints à leur fauteuil roulant ou à leur lit (93).

Nous constatons que les troubles de la marche sont consécutifs aux poussées de SEP mais également à la progression de la maladie. Ce déficit musculaire s'associe souvent à une raideur liée aux phénomènes spastiques et donne des troubles de l'équilibre (105). L'atteinte des membres supérieurs contribue également à la perte

d'autonomie car elle traduit une atteinte fonctionnelle avec une perte de force, des tremblements, des troubles de la coordination et un manque de dextérité. Cette diminution de la mobilité et de la précision gestuelle due aux symptômes musculaires, majorée par l'âge, impacte fortement l'autonomie de la personne, et altère ainsi leur qualité de vie.

Cette image de la perte d'autonomie est synonyme de « déclin » pour le patient, qui nécessite d'être rassuré par les équipes soignantes. En effet, la perte de la mobilité n'arrive que plus tardivement dans la maladie et des thérapies existent pour le maintien de la mobilité. Néanmoins, cette fonction doit être évaluée régulièrement par le thérapeute afin d'apporter une aide ou un traitement causal dès l'apparition des symptômes afin d'éviter leur aggravation. Une réévaluation régulière de la capacité ambulatoire du patient permet d'adapter efficacement son traitement si besoin.

Dans le but d'évaluer l'état fonctionnel du patient, il existe une échelle spécifique de cotation : l'EDSS (Expanded Disability Status Scale) créée par Kurtzke en 1983 (106). Cette échelle permet une évaluation du degré d'atteinte neurologique fonctionnelle dans la SEP. Une forme visuelle de cette échelle explicite cette évolution à travers la Figure 7 ci-après.

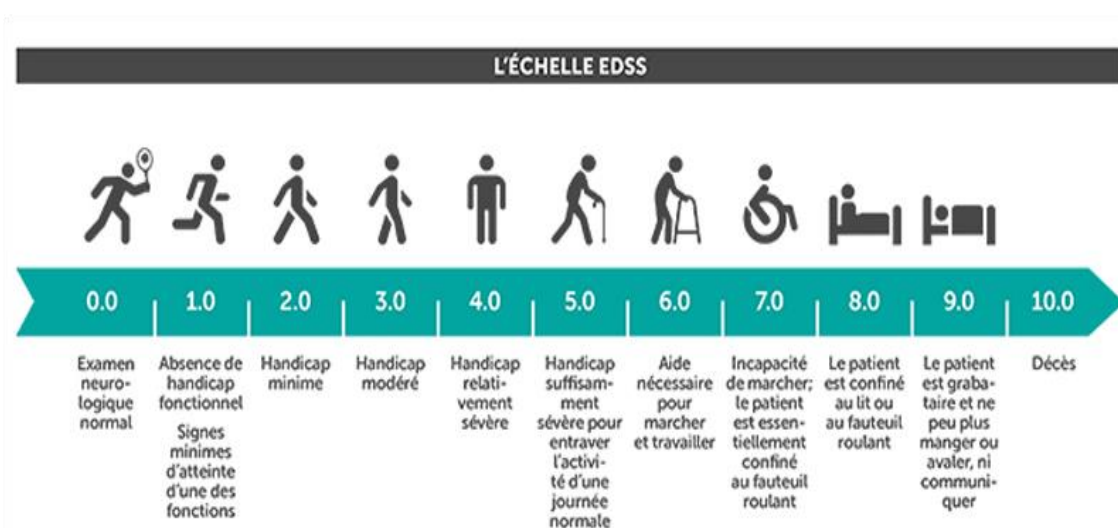


Figure 7 : Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) (106)

**L'examen neurologique** est divisé en huit systèmes ou paramètres fonctionnels :

- Quatre majeurs : fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction sensitive et fonction du tronc cérébral.
- Quatre mineurs : sphincters, vision, mental et autres.

**Un score chiffré de sévérité croissante** (entre 0 et 7) est donné à chaque paramètre fonctionnel (PF).

**Le score global de l'échelle se mesure sur une échelle de 20 niveaux** (0 à 10 par demi-points). Jusqu'au niveau 3,5, le score obtenu dans chaque PF et le nombre de



PF atteints déterminent automatiquement le score EDSS. De 4 à 7, la définition de chaque niveau est aussi donnée par l'incapacité de marche (capacité de marche sans arrêt, nécessité d'une aide).

Les détails de la cotation EDSS sont déclinés dans le tableau suivant (TABLEAU 1) :

0.0	Examen neurologique normal (tous les PF à 0 ; le niveau du PF mental peut être coté à 1)
1.0	Pas de handicap, signes minimales d'un des PF (c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental)
1.5	Pas de handicap, signes minimales dans plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental)
2.0	Handicap minimale d'un des PF (un niveau 2, les autres niveau 0 ou 1)
2.5	Handicap minimale dans deux PF (deux niveaux 2, les autres niveau 0 ou 1)
3.0	Handicap modéré d'un PF sans problème de déambulation (un PF à 3, les autres à 0 ou 1 ; ou 3 ou 4 PF à 2, les autres à 0 ou 1)
3.5	Handicap modéré dans un PF sans problème de déambulation (1 PF à 3 et 1 ou 2 PF à 2 ; ou 2 PF à 3 ; ou 5 PF à 2)
4.0	Indépendant, debout 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos
4.5	Déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale ; handicap relativement sévère, habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos
5.0	Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres ; handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours. (Habituellement, un PF est à 5, les autres à 0 ou 1 ; ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0)
5.5	Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres ; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire
6.5	Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter

7.0	Ne peut marcher plus de 5 m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour
7.5	Incapable de faire quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler ni communiquer
10	Décès lié à la SEP

**Tableau 1 : Détail de cotation EDSS**

L'EDSS est l'échelle la plus utilisée dans la pratique clinique dans la cotation de l'atteinte fonctionnelle neurologique de la SEP.

Dans la prise en charge thérapeutique de ces troubles locomoteurs, il existe des traitements myorelaxants utilisés et ayant l'AMM pour les troubles spastiques : ce sont le Baclofène et le Dantrolène. Le premier agit sur le système nerveux central en diminuant les contractions musculaires, tandis que le second agit sur le système périphérique, et son action est directe sur les muscles striés. Comme tout type de traitement, la surveillance est spécifique en fonction des effets secondaires de chaque médicament, ainsi que de leur mode d'administration. Dans ce cadre, les médicaments myorelaxants provoquent un effet sédatif plus ou moins important en fonction de la personne. Il est alors nécessaire d'apporter une attention particulière aux chutes possibles car l'effet myorelaxant majore certains troubles de l'équilibre. Le Baclofène peut être injecté par voie intrathécale à l'aide d'une pompe insérée dans l'abdomen. Ce mode d'administration est préféré chez les personnes avec une spasticité plus diffuse de l'ensemble du corps (107).

Il existe également les injections de Toxine botulinique en intramusculaire (108). Ce traitement est adapté aux spasticités localisées au niveau des membres et plus spécifiquement aux membres inférieurs. Son efficacité a été démontrée à travers l'étude de Snow et al., en utilisant des injections de Botox® 100UA et 200UA dans les adducteurs courts, longs et majeurs. Malgré une mobilité préservée, les patients restant en fauteuil roulant une partie de la journée ont du mal à se mouvoir lorsqu'ils

se mettent en mouvement. Les contractures des jambes ou des douleurs provoquées lors de ce passage de la position assise à la position debout empêchent l'autonomie du patient. Les injections de Toxine botulinique se font sous repérage électromyographique et en intramusculaire. L'efficacité est d'environ 3 mois et le traitement est à renouveler si une efficacité est constatée. Cette technique permet également une accessibilité au périnée car elle favorise l'écartement des cuisses, et elle rend la toilette périnéale plus facile, de même que pour les hétérosondages ou les autosondages lorsque le patient est en rétention urinaire.

Ces traitements médicamenteux doivent être accompagnés par des traitements non médicamenteux comme la kinésithérapie. L'efficacité de la kinésithérapie a déjà été démontrée : elle facilite le maintien des postures et le renforcement musculaire (89). L'immobilité, les douleurs ou la fatigue empêchent les patients atteints de SEP de réaliser beaucoup d'exercices au quotidien. La kinésithérapie permet aux patients de réaliser un nombre de mouvements plus ou moins imposés, et peut être une source motivationnelle stimulant le patient à rester actif.

D'autres dispositifs d'adaptation sont disponibles afin d'améliorer le quotidien. L'intervention d'un ergothérapeute est primordiale pour prodiguer des conseils, tout comme celle d'autres professionnels afin d'adapter l'environnement à la difficulté de mobilisation du patient quand cela est nécessaire. Des aides comme les fauteuils roulants manuels ou électriques, de plus en plus performants, légers et adaptés à l'utilisation du patient facilitent la mobilité.

### IV.3 Douleurs

La douleur peut également être un symptôme observé chez les patients atteints de SEP (109). Ces douleurs sont chroniques ou aiguës et sont ressenties dans différentes parties du corps : les jambes, les bras, les mains, les pieds et le bassin principalement (110).

La prévalence d'un tel symptôme chez les malades est toutefois variable selon les études. Celles-ci recensent entre 29% et 82% de patients atteints de SEP qui témoignent de douleurs (111,112).

L'origine de ces douleurs peut être liée à la maladie elle-même. Il peut, par exemple, s'agir de douleurs neuropathiques lors ou en dehors des poussées, ou bien liées à la spasticité.

Les douleurs secondaires peuvent être induites par d'autres causes comme :

- Des douleurs coliques,
- Des lombalgies dues à l'immobilité,
- Des douleurs lors des mobilisations ou des déplacements (car certains patients peuvent être installés dans une position durant des heures, comme dans un fauteuil roulant) et lors des transferts du fauteuil au lit.

Une corrélation entre l'inaptitude au travail et la présence de la douleur a été rapportée par Brochet (113), mais la relation entre l'augmentation de la douleur et l'augmentation du nombre d'années d'évolution de la maladie dans la SEP n'a pas été systématiquement retrouvée dans les études (114,115).

Les traitements pour la douleur sont souvent symptomatiques, et l'utilisation des traitements antalgiques dans la SEP varie selon l'origine des douleurs : des antalgiques comme les antispasmodiques pour les douleurs abdominales, ou bien des myorelaxants pour les douleurs musculaires. Les traitements peuvent varier, des traitements spécifiques aux douleurs neuropathiques (anti-épileptiques ou antidépresseurs tricycliques) aux traitements de douleurs nociceptives (palier 1, 2 voire 3). D'autres traitements comme le cannabis en tant qu'antalgique adjuvant sont en cours d'étude. Une étude de Whiting et al. de 2015 a démontré son efficacité sur la spasticité (116).

Pour mesurer l'efficacité des traitements antalgiques, son évaluation est plus que nécessaire et ce processus est bien ancré dans la pratique clinique des soignants.

Il existe des échelles d'auto-évaluation non spécifiques de la SEP comme :

- L'évaluation visuelle analogique (EVA), composée d'une petite règlette de 2 faces (face patient / face soignant) avec un curseur ; l'extrémité gauche correspond à une « absence de douleur » et l'extrémité droite correspond à une « douleur maximale ».
- Echelle numérique (EN) à 11 chiffres ; 0 correspond à une « absence de douleur » et 10 correspond à une « douleur maximale imaginable ».
- Echelle verbale simple (EVS), composée d'une liste de mot ; le patient qualifie sa douleur de « absente », « faible », « modérée », « intense » et « extrêmement intense ».

Les échelles d'hétéro-évaluation non spécifiques de la SEP sont utilisées lorsque le patient ne peut pas communiquer, comme pour les personnes âgées dépendantes.

D'autres échelles plus spécifiques évaluent différentes composantes de la douleur : la douleur neuropathique avec 4 questions (DN4), le Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI), ou encore le questionnaire de Saint Antoine (QSA) avec 16 items qui évaluent à la fois la douleur sensorielle, la douleur affective et la douleur émotionnelle.

Malgré l'existence de nombreux outils dans l'évaluation de la douleur, la prise en charge spécifique de la douleur dans la SEP doit être globale pour assurer une efficacité optimale. Elle doit inclure la dimension psycho-sociale, car la SEP a un retentissement aussi bien physique, psychologique que sociale à l'échelle du patient.

## IV.4 Déglutition

La dysphagie peut être un des symptômes de la SEP. Il s'agit d'un trouble dans le processus de déglutition, causé par les lésions neurologiques (117). Quand elle est sévère, elle représente un danger pour le patient car elle peut entraîner des complications (pneumonie, déshydratation...), en particulier lorsque les patients ont un score EDSS élevé, c'est-à-dire une dépendance fonctionnelle importante (118). Une méta-analyse de 22 études a estimé la prévalence de la dysphagie à 43% dans la population des SEP (119). Ce trouble de la déglutition est souvent méconnu car il peut être masqué par d'autres déficits comme les troubles cognitifs ou la dépression (120).

L'évaluation des troubles de la déglutition est réalisée dans la majorité des cas par un orthophoniste. Ce dernier réalise des tests orthophoniques à la recherche d'une abolition du réflexe nauséeux, du réflexe de toux, de troubles du tonus et de la motricité bucco-faciale, de stase buccale post-déglutition. Il évalue également l'allongement du temps des repas. D'autres examens peuvent également être pratiqués comme des naso-fibroscopies ou des vidéo-déglutitions afin d'objectiver les troubles de la déglutition.

Il existe également un questionnaire spécifique dans l'évaluation de la dysphagie dans la SEP : le DYSMUS (121). Avec 10 items, ce questionnaire propose une évaluation des troubles de la déglutition avec les aliments solides et liquides. Une étude a été réalisée au CHU de Saint Etienne en médecine physique et de réadaptation (MPR) en 2013 sur 150 patients évalués par le questionnaire DYSMUS. Les résultats ont montré que 44% des patients présentaient des troubles de déglutition minimales à sévères, dont un peu plus de la moitié (soit 25% des patients au total) qui n'avait jamais évoqué le problème à un médecin (122).

Les patients atteints de SEP ne signalent pas toujours la présence de troubles de déglutition, possiblement car ces troubles sont méconnus. De ce fait, ce diagnostic doit être recherché et posé par les équipes qui entourent ces patients car les conséquences peuvent être graves, d'autant plus que des outils simples de dépistage existent et aident au diagnostic.

Comme il n'existe pas de traitement médicamenteux pour ces troubles, la prise en charge implique l'intervention d'une équipe multidisciplinaire comprenant le médecin nutritionniste, le diététicien, l'orthophoniste, le kinésithérapeute, ou encore les IDE et les aides-soignants. Ceci nécessite néanmoins la pose du diagnostic au préalable pour cibler les interventions. La prise en charge passe par la bonne installation du patient lors des repas (station assise à 90°), des conseils hygiéno-diététiques, la rééducation de la déglutition, et une adaptation de la texture des aliments par exemple qui peut facilement être mise en place.

## IV.5 Troubles visuels

La SEP affecte les voies visuelles des patients, et ce, de façon inaugurale chez 50% d'entre eux. Au total, 80% des malades présentent des troubles visuels lors de l'évolution de leur maladie (123). Ces troubles peuvent se manifester sous différentes formes.

La NORB est une inflammation aiguë du nerf optique souvent observée chez les patients atteints de SEP. Elle entraîne une perte de l'acuité visuelle, une dégradation de la vision des couleurs, une réduction du champ de vision, ainsi que des douleurs lors des mouvements oculaires (124). Cette manifestation neuro-ophtalmologique est variable selon les études. On estime néanmoins que 65% des patients atteints de SEP ont eu au moins une NORB lors de l'évolution de leur maladie (124).

Toute modification de la vision nécessite un examen ophtalmologique détaillé comprenant l'examen du champ visuel, la vision des couleurs, le fond d'œil... Parfois, les potentiels évoqués visuels peuvent être demandés car ils sont plus sensibles qu'un examen ophtalmologique.

Outre la névrite optique, la déficience visuelle peut être séquellaire à une atteinte oculomotrice et entraîne des troubles visuels fonctionnels comme une vision floue, ou une fatigue visuelle. De façon globale, cette déficience visuelle entraîne d'autres incapacités comme une diminution de la mobilité et des déplacements (monter ou descendre les escaliers, effectuer les achats, sortir du domicile...), et affecte les activités nécessitant souplesse et précision (se couper les ongles du pied, ramasser un objet sur le sol...) (125). Combinée aux autres symptômes de la maladie, cette déficience peut impacter lourdement le confort du patient, et *in fine* sa qualité de vie.

Il existe une échelle utilisée dans l'évaluation de ces troubles : 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ-25). Elle évalue l'impact des troubles visuels sur la qualité de vie à travers les tâches quotidiennes du patient (126). Elle n'est pas spécifique à la SEP mais est souvent utilisée dans la population âgée.

Il n'existe pas de thérapeutique médicamenteuse pour ces troubles de la vision. Tout comme les autres symptômes, cette déficience visuelle chronique doit être détectée pour proposer une prise en charge adéquate. Elle consiste en un programme de rééducation et de réadaptation dans le cadre des structures associatives adaptées aux personnes déficientes sensorielles. La rééducation associe des professionnels multidisciplinaires comme l'ophtalmologiste pour le diagnostic et les prescriptions, l'orthoptiste pour une rééducation spécifique en fonction des symptômes, l'opticien qui réalise les aides optiques, le psychologue, l'assistant social, l'ergothérapeute... Chaque professionnel apporte sa solution dans le but de favoriser l'autonomie du patient.

## IV.6 Troubles cognitifs

Les patients atteints de SEP rencontrent des difficultés cognitives. Plusieurs études estiment la prévalence de ces troubles entre 40 et 65% (127–129). Ceux-ci peuvent se traduire par une atteinte de la mémoire principalement, mais également de l'attention, des capacités visuospatiales, de la vitesse de traitement des informations, et des fonctions d'exécution (130).

Il faut toutefois souligner qu'il existe une grande disparité entre les patients. Dans une étude sur 291 adultes atteints de SEP, la fréquence des différents troubles cognitifs est estimée à :

- 54-56% pour la mémoire visuelle,
- 29-34% pour la mémoire verbale,
- 22% pour les capacités visuospatiales,
- 27-51% pour la vitesse de traitement de l'information,
- 15-28% pour les fonctions exécutives (131).

Amato et al. ont décrit que 20% des patients avec des troubles cognitifs peuvent développer au moins une forme de démence légère (132).

Nous observons que le déficit de la vitesse de traitement des informations et de mémoire sont les séquelles neuropsychologiques les plus fréquentes dans cette maladie. Ce déficit peut entraîner des troubles anxiodépressifs chez le patient du fait de sa prise de conscience vis-à-vis de ce déficit. Ils sont d'autant plus importants lorsqu'ils sont associés à l'évolution ou à la gravité de la maladie.

Ces troubles cognitifs peuvent grandement impacter la qualité de vie d'un patient, suite à une difficulté d'exécution des tâches nécessaires pour son emploi, ses relations sociales ou ses loisirs (133). Plus le patient est atteint dans ses fonctions cognitives, plus il est difficile pour lui de maintenir un travail. Il est contraint à modifier son statut occupationnel, en diminuant le nombre d'heures travaillées ou en changeant de poste de travail par exemple. Le patient doit s'adapter au fur et à mesure à ses situations physique et cognitive : cette évolution peut engendrer une perte d'estime de soi dans le temps.

L'incidence des difficultés cognitives sur la qualité de vie (QDV) du patient n'est plus à démontrer, Ces troubles doivent être pris en compte dès le début de la maladie avec une évaluation adaptée. Des tests de cognition existent et sont réalisés dans la majorité des cas par les psychologues ou par les neuropsychologues.

Il existe par exemple la BCcogSEP qui est une batterie de plusieurs tests évaluant les troubles cognitifs des patients SEP (134), ou bien le SDMT (Symbol Digit Modalities Test) qui évalue les fonctions d'attention, de perception visuospatiale, de la mémoire de travail et de la vitesse psychomotrice (135). Les résultats reflètent une estimation subjective du statut cognitif du patient à un instant T donné dans leur maladie. Ils permettent également d'adapter les conseils au patient ou aux aidants dans la gestion

du quotidien. C'est également un moyen pour les équipes soignantes d'adapter leur rythme d'intervention dans les soins éducatifs par exemple car il est impossible pour le patient de s'adapter au rythme de l'équipe.

## IV.7 Troubles anxiodépressifs

Les troubles anxiodépressifs sont souvent présents dans les maladies chroniques. Dans la SEP, les patients peuvent présenter ces troubles au tout début de la maladie, dès l'annonce du diagnostic. Leur apparition est favorisée par des facteurs de risque psychosociaux (tels qu'une capacité d'adaptation inadéquate, un soutien social insuffisant) ou par des processus biologiques liés à la SEP (tels que des modifications dans les voies immunologiques et inflammatoires) (136, 137).

Il est important de détecter ces troubles précocement dans la maladie car ils peuvent être pris en charge. Ces troubles peuvent altérer non seulement la QDV du patient mais également son adhésion au processus de traitement (138, 139).

Les taux de prévalence des risques d'anxiété et de dépression dans la SEP varient de 14 % à 54 % selon les études (140,141). Cette différence est due à une variabilité méthodologique comme l'utilisation d'auto-évaluations de qualité différente.

Les traitements utilisés dans cette prise en charge sont les anxiolytiques, les antidépresseurs comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline, et les tricycliques qui peuvent également aider les patients.

Outre les thérapeutiques médicamenteuses, d'autres thérapies non pharmacologiques sont employées comme la thérapie comportementale et cognitive, ciblée sur les processus étiopathologiques qui sont responsables de l'apparition et du maintien du trouble. Il existe sept classes de processus (éviter l'expérience et la désactivation comportementale, stratégies de régulation des émotions, croyances métacognitives dysfonctionnelles, sentiment d'inopérance et faible sentiment d'efficacité personnelle, écarts entre les sois, ruminations mentales, intolérance à l'incertitude) (142).

Un suivi par un psychiatre est parfois important car la maladie évolue, tout comme les symptômes. Ce suivi permet non seulement une adaptation du traitement mais aussi une surveillance des rechutes qui peuvent engendrer des conséquences psychologiques importantes.

## IV.8 Troubles pelvi-périnéaux

Les troubles pelvi-périnéaux regroupent à la fois les troubles vésico-sphinctériens (TVS), les troubles ano-rectaux (TAR) et les troubles génito-sexuels (TGS). Parmi tous les symptômes provoqués dans la SEP, les TVS et TAR représentent le troisième symptôme le plus gênant après la fatigue et la mobilité selon les patients (143).



## IV.8.1 Troubles vésico-sphinctériens

### IV.8.1.1 EPIDEMIOLOGIE DES TVS DANS LA SEP

Les TVS ont une prévalence majeure dans la SEP. Ils sont quasi-systématiques et apparaissent avec une moyenne de six ans après le début des symptômes neurologiques. Ils affectent plus de 80% des patients au cours de l'évolution de la maladie (144).

### IV.8.1.2 LES SYMPTOMES

La prévalence des symptômes de TVS est variable selon les études (entre 37 et 99% des patients) (145) et se caractérise dans la majorité des cas par :

- Un syndrome d'hyperactivité vésicale (due à une hyperactivité du détrusor) avec une urgenturie,
- Une pollakiurie associée parfois à une incontinence urinaire par urgenturie.

Une rétention urinaire chronique peut également être présente chez 25% des patients (144,145). Elle est provoquée le plus souvent par une dyssynergie vésico-sphinctérienne ou une hypocontractilité du détrusor (146).

Ces troubles nécessitent une surveillance spécifique de la part des équipes de neuro-urologie car ils sont responsables de complications uronéphrologiques, même si elles sont moins fréquentes que chez les blessés médullaires. Les complications les plus souvent rencontrées sont les infections urinaires symptomatiques ou asymptomatiques. Les dilatations pyélocalicielles font également partie des complications dans cette pathologie (146).

De Seze et al. ont également mis en avant en 2014 un sur-risque de cancer de la vessie chez les patients atteints de SEP, porteurs d'une sonde à demeure au long cours et traités par immunosuppresseurs (145).

### IV.8.1.3 LES TRAITEMENTS

Les TVS sont souvent la première plainte exprimée par les patients en pratique clinique en neuro-urologie. Ils altèrent fortement la qualité de vie de ces patients en raison de leur retentissement fonctionnel sur les différentes activités de la vie quotidienne, qu'elles soient professionnelles, sociales, sexuelles...

L'arsenal thérapeutique des TVS repose sur le traitement des causes qui les engendrent :

- **L'hyperactivité du détrusor** : les médicaments utilisés sont les anticholinergiques comme l'oxybutinine (Ditropan®), le trospium (Ceris®) et le

flavoxane (Urispas®) (147). Lorsque ces traitements per-os ne sont pas suffisamment efficaces, l'utilisation de la toxine botulinique en injection intra-détrusorienne par endoscopie est indiquée (148). Dans ce cas, l'apprentissage et la maîtrise du geste de l'autosondage (AS) propre à travers un programme d'éducation thérapeutique doit précéder ce traitement (149). Dans certaines situations, lorsqu'il existe des contre-indications à certains traitements (par exemple, une contre-indication aux anticholinergiques dans le cadre de glaucomes à angle fermé), la stimulation périphérique du nerf tibial postérieur (SPI) peut être proposée (147).

- **La dyssynergie vésico-sphinctérienne** : les médicaments utilisés sont les alpha-bloquants comme l'alfuzosine (Zatral®) et la tamsulosine (Omix®, Josir®) (150). Lorsque ces traitements per-os ne sont pas suffisamment efficaces, l'utilisation de la toxine botulinique en injection intra-sphinctérienne peut être proposée. Ce traitement n'a pas l'AMM dans cette indication et n'est utilisée que par les équipes spécialisées en neuro-urologie.
- **L'hypocontractilité du détrusor** : à ce jour, aucun traitement médicamenteux n'existe pour ce symptôme, et l'un des traitements le plus utilisé n'est autre que l'apprentissage du geste de l'autosondage (AS) à travers un programme d'éducation thérapeutique (151). La neuromodulation sacrée est peu utilisée chez la SEP car elle nécessite l'implantation d'un stimulateur qui contre-indique la réalisation ultérieure d'IRM. D'autre part, elle est indiquée principalement dans les formes stables récurrentes-rémittentes et sans poussée depuis au moins 2 ans (152, 153).

La prise en charge de ces TVS est bien appréhendée grâce aux recommandations pour le diagnostic initial et le suivi des neuro-vessies de la SEP, ainsi que l'algorithme de prise en charge dans leur évaluation neuro-urologique (154). Ces guides de bonnes pratiques sont validés par le *Groupe d'étude de neuro-urologie de langue française* (GENULF) pour la Suisse, la Belgique et la France. Ils favorisent une prise en charge standardisée diagnostique, thérapeutique mais également du suivi (144).

#### IV.8.1.4 LES OUTILS D'ÉVALUATION

Parallèlement à ces recommandations, les équipes disposent de nombreux outils d'évaluation de la sévérité des TVS utilisés pour d'autres pathologies que la SEP comme :

- Urinary Symptom Profile (USP), qui évalue à la fois l'intensité et la fréquence des troubles urinaires (155).
- Neurogenic Bladder Symptom Score (NBSS), qui évalue l'intensité, la fréquence et les conséquences des troubles urinaires du patient au travers de 24 questions (156).

De même, il existe des questionnaires de la qualité de vie adaptés à la SEP, comme :

- SF-QUALIVEEN® avec 8 questions qui évaluent la gêne, les craintes, le vécu et les contraintes (157).

Dans le chapitre précédent sur les traitements, nous avons déjà évoqué l'existence des différents programmes d'éducation thérapeutique à l'autosondage (AS) qui sont validés par les différentes Agences Régionales de Santé (ARS). Ces programmes sont absolument nécessaires à la bonne prise en charge du patient dans ce domaine.

L'AS est le mode mictionnel préconisé dans les rétentions d'urines, qu'elles soient aiguës ou chroniques. Lors de l'apprentissage de ce soin, les équipes doivent procéder à des évaluations au préalable. Pour aider les équipes, des outils ont été créés pour évaluer les obstacles potentiels à la réalisation de ce soin, mais également à leur maintien dans le temps (techniques, difficultés, acceptation, adhérence et satisfaction) :

- Le Pencil and Paper Test (PP-Test) permet une évaluation au préalable de l'apprentissage du geste technique et des capacités fonctionnelles et cognitives du patient. Les résultats donnent une valeur prédictive de la faisabilité de l'autosondage (158).
- Intermittent Catheterization Difficulty Questionnaire (ICDQ) évalue l'intensité et la fréquence des difficultés liées à l'AS (159).
- Intermittent Catheterization Acceptance Test (ICAT) apprécie l'acceptation du patient envers le geste lui-même ainsi que l'acceptation du regard des autres vis-à-vis de ce soin (160).
- Intermittent Catheterization Adherence Scale (ICAS) apprécie le niveau d'adhérence des patients : faible, moyenne et forte adhérence (161).
- Intermittent Catheterization Satisfaction Questionnaire (InCaSaQ) cote le degré de satisfaction du patient (de « pas du tout » à « très satisfait »), de l'emballage à la lubrification du dispositif, ainsi qu'après le geste technique (162).

Les patients atteints de SEP présentent des degrés de handicap différents, qu'ils soient physiques et/ou psychologiques. Ces outils orientent les équipes soignantes dans leur prise en charge car certains patients peuvent nécessiter d'un temps plus important dans l'accompagnement gestuel, psychologique ou d'une autre thérapeutique.

## IV.8.2 Troubles génito-sexuels (TGS)

### IV.8.2.1 EPIDEMIOLOGIE DES TGS DANS LA SEP

La SEP est une maladie neurologique du jeune adulte diagnostiquée entre 20 et 40 ans dans 70% des cas (2), ce qui concerne la période la plus active de leur vie sexuelle.

Les TGS sont difficiles à évaluer, que ce soit dans la population générale ou dans la SEP. En effet, ils sont d'origine multifactorielle (âge, sexe, éducation, maladie...) et appartiennent à un domaine très intime et encore tabou à évoquer. Néanmoins, les équipes de Zorzon et al, ainsi que celles de Wright et al., ont démontré que les TGS sont plus fréquents chez les personnes atteintes de SEP que dans la population générale (163, 164).

Selon les études et en fonction de la forme clinique de la population étudiée, la prévalence des TGS varie. Pour les hommes, elle est estimée entre 50 et 73%, et chez les femmes, entre 45 et 70% (Zorzon et al. (165) ; Demirikiran et al. (166)).

#### IV.8.2.2 LES SYMPTOMES

Les TGS sont classés en trois catégories selon Foley et al. d'après leur article sur la validation du questionnaire MSISQ-19 (167) :

- Les TGS primaires sont liés à l'atteinte du système nerveux central.
- Les TGS secondaires sont créés par les autres symptômes tels que les TVS, la spasticité, la fatigue, les troubles anorectaux...
- Les TGS tertiaires sont davantage liés aux problèmes psychosociaux ou culturels en rapport direct avec l'intimité du malade, et peuvent avoir un impact thymique important (par exemple la perte d'estime de soi).

Les symptômes des TGS sont différents chez l'homme et chez la femme dans la SEP. Les hommes souffrent le plus souvent de troubles de l'érection (incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection suffisante permettant un rapport sexuel), une baisse du désir, des difficultés d'atteindre l'orgasme et des troubles de l'éjaculation (168). Les femmes sont plus susceptibles de signaler une diminution de la libido, ou une hypoesthésie de la région génitale, une diminution de l'orgasme et une sécheresse vaginale responsables de dyspareunies (168, 169, 170).

#### IV.8.2.3 LES TRAITEMENTS

Les difficultés d'appréhension de ces troubles rendent difficile leur prise en charge, qui reste essentiellement médicale à ce jour.

Chez la femme, les traitements utilisés sont symptomatiques. Pour pallier un défaut de lubrification, les ovules vaginaux, les crèmes aux œstrogènes ou les gels lubrifiants sont conseillés et prescrits.

Chez l'homme, les troubles de l'érection sont traités par du Vardenafil (Levitra®), le Tadalafil (Cialis®) ou le Sildénafil (Viagra®) (171). Ces traitements per-os ont l'AMM dans cette indication, mais des contre-indications existent, notamment cardiovasculaires. Lorsque ces traitements sont contre-indiqués ou inefficaces, des injections intra-caverneuses peuvent être proposées, par Alprostadil (Edex®), ou par

Papavérine® Renaudin (172). Ces traitements sont remboursés à 100% lorsque les troubles érectiles sont liés à une atteinte organique définie et grave. Dans le cas contraire, les remboursements restent à hauteur de 30%.

Il est nécessaire que le médecin spécialiste réalise des tests au préalable pour décider et expliquer la dose à utiliser pour le patient. Il montre en parallèle les zones à injecter et enseigne au patient à réaliser ce geste. Tous les services ne disposent cependant pas de soignants paramédicaux dans l'éducation de ce geste technique.

Il existe également des dispositifs médicaux comme des pompes à vide, connues sous le nom de Vacuum®, qui aident le patient à obtenir une érection de façon mécanique, ou encore des anneaux dont l'utilisation permet de maintenir l'érection (173). Ce dispositif a l'avantage d'obtenir une érection en moins de 2 minutes sans stimulation nécessaire et est un traitement non pharmacologique.

Le second dispositif médical est un implant pénien. Il est composé de 3 éléments : un réservoir de sérum physiologique (placé dans l'abdomen), une pompe (placée dans le scrotum) et deux cylindres gonflables (placés dans les corps caverneux). L'activation de la circulation du sérum physiologique du réservoir vers les cylindres par la pompe donne une érection de manière mécanique (174). C'est un traitement invasif et est souvent considéré comme de dernier recours car il nécessite une intervention chirurgicale avec un forage des corps caverneux. Cette solution apporte néanmoins une solution supplémentaire en cas d'échec des traitements précédents.

Pour une meilleure efficacité, ces traitements peuvent s'accompagner d'une prise en charge psychologique en parallèle, comme par exemple la thérapie cognitivo-comportementale qui a démontré son efficacité (175), ou la thérapie de couple.

Le domaine des TGS est de plus en plus étudié ces dernières années par les paramédicaux. Les psychologues et les infirmiers souhaitent intervenir dans ce domaine et se spécialisent à travers les formations universitaires. Celles-ci facilitent le rôle proactif des soignants dans l'abord de ce sujet, permettant aux patients une meilleure prise en charge de leurs TGS.

#### IV.8.2.4 LES OUTILS D'EVALUATION

Les équipes disposent d'outils d'évaluation validés en français dans le dépistage des TGS comme :

- The International Index of Erectile Function (IIEF15) pour les hommes (176).
- The Female Sexual Function Index (FSFI) pour les femmes (177).

### IV.8.3 Troubles ano-rectaux

Si dans la population générale, les troubles anorectaux (TAR) s'observent avec une fréquence non négligeable, de l'ordre de 2 à 20 % pour la constipation (178) et de 2 % pour l'incontinence fécale (179), ils sont encore plus fréquents chez les patients atteints de SEP, car observés dans près de deux tiers des cas (180).

#### IV.8.3.1 EPIDEMIOLOGIE DES TAR DANS LA SEP

Tout comme les TGS, la prévalence des TAR dans la SEP est très variable en fonction des populations de SEP étudiées et des définitions employées. 68% des patients SEP ont au moins un trouble anorectal. Les symptômes les plus rapportés sont une constipation dans plus de 40 % des cas, une incontinence anale 1 fois par trimestre dans 51% des cas, et dans 25% des cas, un épisode d'incontinence fécale par semaine (180).

Ces chiffres sont probablement sous-estimés, surtout en ce qui concerne la constipation. En effet, la constipation, non spécifique de la SEP, peut également être d'origine iatrogène induite par les traitements symptomatiques de la maladie (180).

La constipation peut aussi être ancienne, préexistante à la maladie neurologique et aggravée par celle-ci. La restriction des apports hydriques, fréquente du fait des troubles urinaires associés, et la diminution d'exercice physique chez tous les patients avec un handicap moteur aggravent les troubles du transit.

Parmi les SEP avec des symptômes urinaires, 2/3 présenteraient également des TAR (181). L'incontinence fécale est présente dans 51% des cas, la constipation dans 43% des cas (182), et ces deux symptômes peuvent coexister (183). En 1994, Wald n'a pas retrouvé de corrélation entre l'existence des troubles digestifs et l'âge, le sexe ou la durée d'évolution de la SEP (184), alors qu'en 1996, Chia et al. puis Bakke et al. ont retrouvé une corrélation entre les TAR, la sévérité et la durée de la maladie (185, 186).

#### IV.8.3.2 LES SYMPTOMES

##### IV.8.3.2.1 LA CONSTIPATION

- Définition

Il existe de nombreuses définitions de la constipation. L'OMS a défini la constipation par moins de 3 selles par semaine ; le dictionnaire *Larousse de la langue française (consulté en Mars 2021)* donne comme définition : « rareté ou difficulté de l'évacuation des matières fécales ». Ces définitions ne permettent pas d'appréhender la sévérité, le mécanisme, ou la chronicité de ce trouble. Par conséquent, elles ne sont pas suffisamment complètes dans l'appréciation de la constipation.

En France, les sociétés savantes telles que la Société Nationale de Colo-Proctologie (SNCP), le Groupe Français de Neuro-Gastroentérologie (GFNG), et la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) ont contribué à la réalisation des recommandations pour la pratique clinique des soignants (RPC). Les experts ont donné comme définition : « un désordre digestif complexe qui correspond à une insatisfaction lors de la défécation, due soit à des selles peu fréquentes, soit à une difficulté pour exonérer, soit les deux » (187).

Il existe d'autres définitions de la constipation fonctionnelle comme les critères de Rome. Ils sont établis par un comité international d'experts et ont évolué au cours du temps sous le nom de critères de Rome I, II, III, et IV. La classification de Rome IV définit comme critères la présence de deux ou plusieurs des symptômes ci-dessous depuis au moins 6 mois (188) :

- Selles peu fréquentes (moins de 3 selles par semaine),
- Effort pendant la défécation,
- Selles dures ou grumeleuses,
- Sensation d'évacuation incomplète,
- Sensation de blocage ou d'obstruction anorectale,
- Utilisation de manœuvres digitales pour faciliter l'évacuation des selles (pour au moins une selle sur quatre),
- A rarement des selles molles sans l'utilisation de laxatifs.

La classification des symptômes de Rome IV permet une définition claire de la constipation chronique, elle facilite son application en pratique clinique mais également lors des protocoles de recherche.

- Les causes de la constipation

Deux mécanismes interviennent dans la constipation : le transit colique et la défécation. Un des mécanismes incriminés est la diminution de la motricité colique par atteinte du système nerveux autonome avec une augmentation du temps de transit intestinal (180). Elle peut être associée à des anomalies de la fonction rectale : troubles sensitifs du canal anal et de l'ampoule rectale, perturbations du contrôle volontaire de la défécation, dysfonctionnement par hypertonie des muscles du plancher pelvien et du sphincter externe, prolapsus sigmoïdo-rectal, hémorroïdes, fissure anale. Enfin, des difficultés de transferts (passage du fauteuil roulant sur les toilettes) ou la peur des fuites fécales sous traitement peuvent être à l'origine d'une constipation "entretenu" par le patient. Un trouble du transit peut entraîner à lui seul une constipation, il peut s'accompagner d'une dyschésie, c'est-à-dire un trouble de l'évacuation rectale.

Dans la SEP, d'autres causes d'ordre neurologique peuvent également intervenir dans la constipation :

- Une dyssynergie recto-sphinctérienne (185) et une faiblesse du réflexe recto-anal inhibiteur (189),

- Une augmentation de la capacité rectale (189),
- Des troubles de la sensibilité anorectale (190).

Les nombreux symptômes provoqués dans la SEP impliquent de nombreux traitements pour les patients, en plus du traitement de fond. Les différents traitements consommés dans le cadre de ces symptômes comme pour la douleur, la dépression, les TVS... font partie des médicaments avec les principaux agents pharmacologiques ayant des propriétés constipantes, comme des analgésiques (opiacés), des antipsychotiques et antidépresseurs, des antidiarrhéiques (loperamide), des anticholinergiques (oxybutirine)... Ces traitements sont nécessaires à un maintien de la qualité de vie (QDV) des patients.

#### *IV.8.3.2.2 INCONTINENCE FECALE*

- Définition

L'incontinence fécale (IF) est définie par l'International Continence Society comme "la perte involontaire de selles liquides ou solides qui constitue un problème social ou hygiénique" (191).

Une IF est dite passive lorsqu'elle se produit sans que le patient en soit conscient, alors que l'IF impérieuse est accompagnée d'un degré variable d'urgence défécatoire.

- Les causes de l'IF

Dans la SEP, l'incontinence se manifeste le plus souvent par des fuites de selles incontrôlées, épisodiques sur urgence défécatoire ou encore passive. D'autres troubles spécifiques à cette maladie s'y ajoutent, tels que :

- Les troubles de la sensibilité anorectale (190),
- Une augmentation de la durée des réflexes inhibiteurs recto-anaux,
- Une altération de la contraction volontaire anale (192),
- Une altération de la compliance rectale (193),
- Un fécalome.

L'incontinence fécale permanente n'est observée que chez des patients présentant une atteinte cognitive sévère, avec un comportement de type « frontal ». Enfin, une dépendance importante pour les transferts sur les toilettes (nécessité d'une tierce personne) peut être à l'origine d'une incontinence, malgré une sensation de besoin et des possibilités de défécation volontaire conservées. En effet, lors du besoin défécatoire, le patient ne peut alors pas se rendre seul aux toilettes et doit attendre la présence de la tierce personne parfois plusieurs heures plus tard, occasionnant une incontinence fécale dans l'intervalle. L'incontinence fécale est quasiment toujours secondaire à un trouble du transit et à une constipation.



### IV.8.3.3 LES TRAITEMENTS

Le traitement des TAR est complexe car ils sont multifactoriels et l'implication des différents traitements symptomatiques évoquée précédemment rend d'autant plus difficile la prise en charge de ces troubles.

Des recommandations des sociétés savantes existent :

- Piche T et al. en 2007 : Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte (187),
- Lacy BE, Mearin F et al. en 2016 : Recommandations sur les troubles fonctionnels intestinaux avec en plus un chapitre sur la prise en charge de la constipation induite par les opioïdes (194),
- Vitton V et al. en 2017 : RPC de la prise en charge de la constipation (195),
- Mion F et al. en 2018 : Conseil de pratique de la constipation (195).

En 2013, un groupe d'experts européen avait émis un consensus de prise en charge des TAR par pallier, traitements du moins invasifs vers le plus invasifs (196). Ce groupe s'intéressait au départ dans l'utilisation des lavements par irrigation colique transanale dans les différentes populations mais avait abouti à cette proposition, ce qui traduit la complexité du traitement TAR mais surtout le respect des paliers de prise en charge pour une efficacité optimale des résultats (Figure 8).

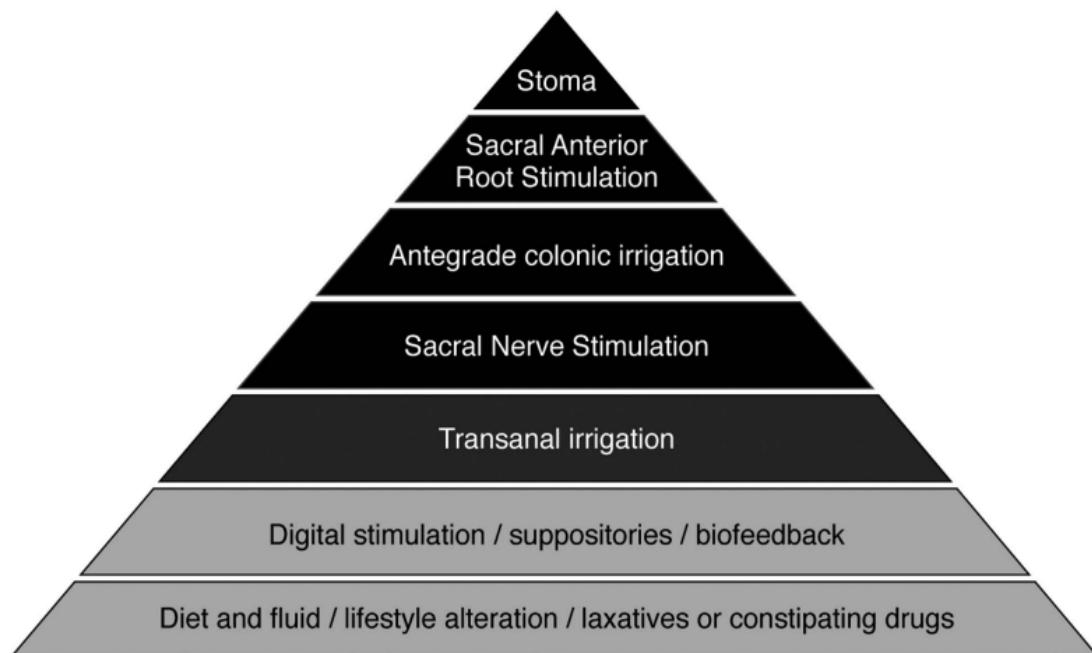


Figure 8 : Consensus d'experts européen de prise en charge des TAR en 2013 (194)

Ce schéma de prise en charge est adopté depuis par les différentes équipes spécialisées en France. Nous allons décliner les différentes possibilités de ces traitements.

### **Traitements médicamenteux associés aux règles hygiéno-diététiques**

- Arrêt des traitements provoquant une constipation secondaire (si possibilité).
- Modification de l'hygiène défécatoire (par exemple : adopter une position défécatoire adéquate, se présenter aux toilettes après un repas pour promouvoir une régularité des réflexes gastro-intestinaux, avoir de meilleures conditions environnementales défécatoires possibles).
- Application des règles hygiéno-diététiques (par exemple : augmenter l'apport en fibres avec un objectif de 25g par jour, consommer des eaux riches en magnésium qui ont un effet laxatif important).
- Prescription des laxatifs osmotiques et des laxatifs de lest en première intention.
- Prescription des laxatifs lubrifiants ou des laxatifs stimulants, sans oublier les laxatifs locaux (par exemple : les suppositoires d'Eductyl®).

L'efficacité de ces traitements de première ligne nécessite en parallèle un temps accordé à l'accompagnement du patient en termes de :

- Compréhension du processus,
  - Adaptation des traitements au quotidien par le patient,
  - Efficacité des éléments introduits (règles hygiéno-diététiques, les traitements par laxatifs...),
  - Evaluation globale des symptômes dans le temps (197, 198).
- 
- **Les massages abdominaux** peuvent être combinés à ces traitements. Leur efficacité sur le score de constipation, sur la réduction du temps moyen de défécation et sur une meilleure évacuation des selles a été démontrée dans la SEP à travers 2 études comparatives (199, 200).
  - **La rééducation périnéale par biofeedback** vise un changement comportemental par une prise de conscience et une meilleure connaissance du fonctionnement anorectal. Il existe très peu d'études menées sur cette technique dans la SEP car sa procédure n'est pas encore standardisée. Néanmoins, chez les patients atteints de SEP avec un handicap moins lourd, elle semble être efficace à la fois sur la constipation et sur l'IF quand le travail cible la dyssynergie anorectale (201, 202).
  - L'utilisation d'un **tampon obturateur anal** peut être conseillée chez les patients atteints de SEP avec une IF légère : gaz et/ou soiling (le soiling correspond à une perte de petite quantité de selles moulées retrouvée dans les sous-

vêtements des patients). Elle nécessite une préparation colique et rectale au préalable, comme un régime alimentaire spécifique, l'utilisation d'un suppositoire (Eductyl® par exemple). Ces préparations permettent une efficacité optimale du tampon obturateur. Cette solution palliative permet une tranquillité d'esprit du patient lors d'une sortie par exemple (203).

- **L'irrigation colique transanale** est une technique d'irrigation rétrograde par le biais d'une sonde intra rectale maintenue par un ballonnet. Elle est reliée à une poche contenant un volume d'eau tiède qui sera injecté. Le retrait de la sonde favorise l'élimination de l'eau injectée et des matières fécales. Cette technique a montré son efficacité dans la SEP en améliorant les symptômes et le temps passé sur les toilettes (204).
- **La neuromodulation** consiste soit en une stimulation directe de la racine sacrée S2-S3, soit une stimulation périphérique du nerf tibial postérieur (SPI).

La neuromodulation sacrée est peu utilisée dans la SEP car elle nécessite l'implantation d'un stimulateur qui contre-indique la réalisation ultérieure d'IRM. D'autre part, elle est indiquée principalement dans les formes stables récurrentes-rémittentes et sans poussée depuis au moins 2 ans (153).

La SPI a l'avantage d'être une stimulation externe : elle s'effectue sur la face interne de la cheville. Son efficacité a été démontrée pour les TVS dans la SEP mais sans étude contrôlée pour les TAR (205).

- **La chirurgie** comme l'appendicostomie, l'intervention de Malone chez les enfants, ou encore la coecostomie chez les adultes permet une irrigation antérograde. Ce traitement est proposé pour la constipation et/ou l'IF si échec des autres traitements, mais aussi pour une diminution du temps de prise en charge des TAR (206) car bien souvent, l'efficacité de la prise en charge nécessite plusieurs combinaisons de traitements et donc d'un temps allongé qui fatigue davantage les patients. Il faut néanmoins noter que les patients neurologiques sont plus susceptibles de développer des complications telles que les hernies digestives avec cette chirurgie (206).

#### IV.8.3.4 IMPACT SUR LA QUALITE DE VIE

L'OMS a défini en 1993 la QDV comme « la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est donc un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement » (207).

Ce concept subjectif et évolutif de QDV prend tout son sens dans la SEP. De nombreuses études ont démontré l'impact des symptômes sur la diminution de la QDV

des patients atteints de SEP comme : la dépression (94, 206), l'anxiété (206, 207), la fatigue (94, 100), la douleur (208, 209), les troubles moteurs (210, 211), le sommeil (212, 213), les TVS (214, 215), les TGS (216)...

Quant aux TAR, l'impact psychologique est plus significatif dans la SEP que par rapport à la population générale (217). De plus, la constipation ou l'IF correspondent à un sujet tabou, sous-diagnostiqué car non évoqué par les patients et peu interrogé par les soignants (218, 219). L'utilisation des méthodes palliatives comme les protections anatomiques, les tampons obturateurs... engendre un coût et des contraintes économiques en plus des autres contraintes déjà existantes pour les patients (220).

Les troubles de la continence comme l'incontinence fécale s'accompagnent régulièrement d'une perte d'estime de soi chez les patients. Elles s'escortent d'autres troubles impactant les composantes de la santé des patients sur le plan physique et mental dont la QDV (221).

L'évaluation de la QDV est souvent prise en compte dans les études dans la SEP. Deux auto-questionnaires multidimensionnels ont été spécifiquement validés pour cette population de patients : le MusiQoL et la qualité de vie SEP-59 (222, 223).

#### IV.8.3.5 LES DIFFICULTES D'EVALUATION

La prise en charge des TAR est complexe malgré les recommandations car elles peuvent être multifactorielles et secondaires avec plusieurs causes possibles (maladie, traitements, handicap...). De ce fait, elle nécessite une évaluation spécifique pour mieux appréhender et quantifier les différents symptômes.

Au quotidien, outre l'entretien médical, l'utilisation d'une échelle d'évaluation est une pratique clinique courante dans les services spécialisés dans l'évaluation des TAR.

Dans la majorité des cas, l'évaluation des TAR se concentre sur 2 domaines, les symptômes et la QDV. L'évaluation des symptômes favorise la compréhension des troubles, et la QDV grade l'impact fonctionnel et psychologique des troubles. Cet impact est à la fois personnel et totalement dépendant du patient. Nous allons voir les questionnaires existants en distinguant ceux des symptômes et ceux de la QDV.

- **Les symptômes :**

- L'échelle de Bristol est une échelle visuelle facilement utilisable, qui permet une qualification très rapide des selles en 7 types (224).
- Le Cleveland Clinic et le FIQL (Fecal Incontinence Quality of Life scale) sont des questionnaires de symptômes (225, 226).
- Le Neurogenic Bowel Dysfunction score (NBD) est un questionnaire le plus fréquemment utilisé par les équipes spécialisées lors de la prise en charge des

TAR, comme lors de l'apprentissage du lavement colique trans-anal par exemple (227).

- **La qualité de vie :**

- La Qualité de Vie SEP-59, questionnaire de 59 questions dont une seule porte sur la gêne des TVS et des TAR sur la vie sociale des patients (223).
- Le questionnaire MusiQoL (Multiple sclerosis Quality of Life questionnaire) est un questionnaire validé pour les patients SEP. Il comprend 9 domaines avec 31 items dont 3 portant sur les symptômes. Le questionnaire donne l'état de bien-être du patient, de ses relations sociales, familiales, professionnelles, sentimentales et sexuelles, ainsi que sa satisfaction de l'organisation du système de soin le concernant (222).
- Le QoL-BM mesure, qui a la particularité de s'intéresser à l'impact des symptômes des TAR sur la qualité de vie des patients (228).

Nous constatons que les questionnaires de symptômes cités ci-dessus ne sont pas spécifiques à la SEP car ils sont construits et validés dans les populations autres que les patients SEP. Concernant les questionnaires destinés à l'évaluation de la QDV spécifique pour les patients SEP, ils sont destinés à une évaluation plus globale de l'impact de la maladie sur le patient dans les différents domaines.

Ces échelles ou questionnaires sont utilisés par les équipes à défaut de disposer de ceux validés spécifiquement dans la SEP, ou de ceux validés dans la SEP mais non spécifiques aux symptômes recherchés.

## V. PROBLEMATIQUE

La SEP fait partie de la liste des 30 maladies reconnues comme affections de longue durée (ALD 30), et le caractère chronique de cette pathologie explique en lui-même la nécessité de sa prise en charge au long cours.

La SEP est une maladie évolutive : au cours de la vie, les symptômes peuvent se modifier, s'aggraver ou au contraire s'améliorer, entraînant un changement des traitements thérapeutiques qu'ils soient pharmacologiques ou non.

La prévalence des TAR est importante chez ces patients mais est probablement sous-estimée, du fait de la non association par le patient entre ces troubles et leur maladie de SEP. Les TAR peuvent être des conséquences directes de la SEP, ou bien être secondaires au handicap induit, ou encore liées à une iatrogénie médicamenteuse.

La modification nécessaire des traitements au cours du temps pour s'adapter aux besoins du patient implique une variation possible et importante des effets secondaires sur les TAR. Nous connaissons les effets secondaires des traitements anticholinergiques, antalgiques, auxquels se rajoutent les réponses physiologiques individuelles, les régimes et les règles hygiéno-diététiques personnelles. De ce fait, le dépistage des TAR est difficile et la prise en charge complexe. En effet, elle nécessite une évaluation spécifique, une modification et une adaptation fréquente et continue des traitements proposés.

La pléthore de symptômes existants implique de nombreux spécialistes intervenants. En France, il existe peu de centres experts en Neuro-urologie s'impliquant dans la prise en charge spécifique des troubles pelvi-périnéologiques. Par conséquent, les TAR sont moins bien pris en charge alors qu'il s'agit du 3<sup>ème</sup> symptôme le plus gênant dans la SEP. Les symptômes des TAR sont clairement identifiés dans la SEP, à savoir la constipation et l'incontinence fécale dont la prévalence est importante, ce qui impacte grandement la qualité de vie de ces patients.

Des outils d'évaluation existent pour chaque symptôme dans cette maladie, car ils sont nécessaires dans l'évaluation au quotidien pour les soignants. Ils sont indispensables dans la prise en charge des patients en matière de :

- Compréhension des symptômes,
- Quantification des symptômes,
- Révélation de l'existence de certains symptômes (troubles de la déglutition), ou facilitation de l'expression d'un trouble (TAR),
- Impact des troubles,
- Evaluation de l'efficacité du traitement...

Malgré l'existence des échelles de constipation et de l'incontinence fécale validées dans la population générale, elles ne sont pas toujours adaptées et pertinentes pour cette population de patients.

Concernant les TAR, il n'existe à l'heure actuelle aucun outil quantitatif, pertinent, efficace, validé pour l'évaluation des symptômes anorectaux de la SEP. Il n'existe pas non plus de référentiel ni de Gold Standard permettant une évaluation des TAR dans la SEP aidant à la prise en charge thérapeutique. Cette évaluation est pourtant indispensable car elle permet un suivi de l'évolution des troubles, qu'elle soit favorable ou défavorable, et permettrait d'évaluer l'efficacité du traitement.

De plus, il existe dans cette population un certain lien appelé « cross-talk » entre la vessie et le rectum. La persistance d'un dysfonctionnement anorectal entraîne un mauvais contrôle de la vessie neurogène. De ce fait, l'équilibre vésico-sphinctérien dépend de l'équilibre anorectal, il en découle que la prise en charge des TVS impose une prise en charge des TAR. Ainsi, l'évaluation des troubles intestinaux dans la SEP est plus que nécessaire. Cet outil de mesure est extrêmement important dans la compréhension des troubles, son évolution, son évaluation après l'introduction des traitements ainsi que de son suivi.

***L'objectif principal de cette étude est la création et la validation d'un questionnaire multidimensionnel de symptômes des troubles anorectaux ainsi que leur impact sur la qualité de vie des patients dans la sclérose en plaques.***

Ce questionnaire répondra aux critères de validation psychométrique usuelle (229), à savoir :

- La validité d'apparence,
- La validité du contenu,
- La validité contre critère,
- La validité interne,
- La fidélité test-retest.

***Les objectifs secondaires à évaluer sont :***

Les corrélations du score global avec :

- Un score de cotation du handicap spécifique à la population des patients SEP (EDSS = Expanded Disability Status Scale) (106),
- Une échelle « Patient Global Impression of Severity » (PGI-S) des troubles anorectaux qui permet une évaluation globale du ressenti du patient en termes de sévérité de ses troubles anorectaux (230),
- Un questionnaire d'évaluation de la sévérité de la fonction cognitive : le SDMT (Symbol Digit Modality Test) (135),
- Une échelle NBD (Neurologic Bowel Dysfunction) qui est utilisée comme le « Gold-Standard » de l'évaluation de symptômes des troubles anorectaux (227).

Ces paramètres seront mis en corrélation aux réponses et au score global du questionnaire construit, notamment la qualité de vie anorectale.

Ce questionnaire créé permettra une meilleure compréhension de ces troubles en favorisant l'expression d'un trouble souvent considéré comme tabou ou gênant lorsque le patient l'exprime de vive voix dans une unité non spécifiquement dédiée.

L'évaluation de l'impact des TAR sur la QDV des patients orientera la prise en charge en vue d'une amélioration du confort et d'autres symptômes comme les troubles vésico-sphinctériens et les troubles génito-sexuels.

L'intérêt d'un tel questionnaire serait aussi d'évaluer, de manière quantitative, la persistance de dysfonctionnement des symptômes à distance des soins. La compliance au traitement à court, moyen et long terme découlerait de cette évaluation spécifique pour un meilleur suivi et une optimisation des stratégies thérapeutiques.

Le questionnaire validé fera l'objet d'une publication d'un article en anglais, dans une revue à comité de relecture.

Parallèlement à cet article, nous travaillons sur un deuxième article qui décrit la non adéquation du questionnaire : le Neurogenic Bowel Dysfunction score (NBD) (227). Nous avons expliqué dans un chapitre précédent que ce score est utilisé actuellement par les équipes spécialisées dans l'évaluation des TAR dans la SEP, à défaut de disposer d'un questionnaire spécifique à cette population. Il est considéré comme le Gold Standard de l'évaluation des TAR chez le patient neurologique, alors qu'il a été validé dans la population des blessés médullaires. Cet article en anglais sera soumis à une revue à comité de relecture.

Un troisième article est également envisagé, nous nous intéresserons à la typologie des TAR ainsi que leur interrelation avec le handicap et l'évolution clinique des patients atteints de SEP. Cet article en français sera également soumis à une revue à comité de relecture.



### I. INTRODUCTION

A l'heure actuelle, nous ne disposons pas de questionnaire spécifique dans l'évaluation des troubles anorectaux dans la population des patients atteints de la sclérose en plaques. Pour répondre à cette problématique, l'objectif principal de cette recherche est de construire et valider un questionnaire multidimensionnel afin de disposer d'un outil d'évaluation des troubles anorectaux dans la SEP en termes de symptomatologie et de qualité de vie : le Questionnaire-Symptômes des Troubles Ano-Rectaux de la Sclérose En Plaques (Q-STAR-SEP).

### II. ELABORATION DU CAHIER DES CHARGES DU QUESTIONNAIRE

Dans le respect de la construction d'un questionnaire selon les recommandations, un cahier des charges a été élaboré avec les critères spécifiques et incontournables. Nous déclinons dans ce chapitre le processus d'élaboration de ce questionnaire.

#### II.1 Population cible

Le questionnaire STAR-SEP est un questionnaire dédié spécifiquement aux patients majeurs, atteints de la SEP quelle que soit sa forme, diagnostiquée selon les critères révisés de Mc Donald 2017, et ayant ou non des troubles anorectaux.

#### II.2 Type du questionnaire

Le questionnaire STAR-SEP sera un auto-questionnaire multidimensionnel, court, rapide et reproductible.

La première grande partie du questionnaire évaluera plusieurs domaines :

- La constipation,
- La dyschésie,
- L'incontinence fécale,
- Les traitements essayés auparavant par le patient.

La deuxième partie du questionnaire évaluera l'impact des TAR sur la qualité de vie du patient.

La construction des différents items regroupés en domaines permettant d'explorer les deux dimensions (sévérité des symptômes et retentissement fonctionnel sur la QDV) devront être validés durant la phase d'analyse psychométrique du questionnaire.

Une trentaine d'items sont envisagés, et le dispositif de réponse sera de type échelle de Likert à quatre modalités de réponse cotées de 0 à 3.

Le questionnaire STAR-SEP répondra à l'ensemble des critères de validation psychométrique d'une échelle d'évaluation décrite par les recommandations pratiques de Fermanian (229).

## II.3 Nombre de centres participants

Il s'agit d'une étude prospective non interventionnelle et multicentrique. 8 centres au niveau national ont accepté de participer à la validation clinique du questionnaire.

### **Centres recruteurs :**

- Hôpital Tenon (Paris), service de Neuro-Urologie et d'Explorations périnéales,
- Hôpital Raymond-Poincaré (Paris), service de Neuro-Urologie,
- Hôpital Rothschild (Paris), service de Neuro-Urologie,
- Hôpital Henry Gabriel (Lyon), service de Neuro-Urologie,
- Centre Mutualiste de Rééducation et de Réadaptation fonctionnelles de Kerape (Ploemeur), Service d'hospitalisation de MPR Neurologique adulte,
- Hôpital Rangueil, Service de Médecine Physique et de réadaptation (Toulouse),
- Centre Hopale, service de MPR Neurologique (Arras),
- Centre hospitalier de Perpignan, Pôle Santé Roussillon (Perpignan).

## II.4 Elaboration du questionnaire STAR-SEP

### II.4.1 Inventaire des items

- **La première étape** : La revue de littérature a été réalisée afin de recenser les publications spécifiques sur l'évaluation des TAR, et notamment à la recherche d'un questionnaire existant faisant office de Gold standard. Le deuxième objectif de cette revue de littérature était d'obtenir les principaux thèmes à explorer.

Les thèmes recensés dans la littérature ont permis la modélisation des questions afin de construire un guide d'entretien servant à l'étape suivante (Annexe 1).

En parallèle à cette étape, un collectif d'experts dans le domaine des troubles vésico-sphinctériens et troubles anorectaux a été constitué.

Le panel d'experts était composé au maximum de 9 personnes : 2 médecins membres du GENULF, 6 médecins spécialistes de la Neuro-Urologie, ainsi que l'investigateur principal.

La méthode du panel d'experts a été retenue pour deux raisons : la faisabilité de l'organisation de réunions du panel d'experts et le souhait d'échanges entre les experts. Ces deux points sont incompatibles avec la méthode Delphi qui prévoit une recherche de consensus organisée autour d'échanges de courriers individuels, sans discussion directe entre experts.

- **La deuxième étape** est l'entretien qualitatif auprès des patients.

Vingt patients ont été consultés dans le service de Neuro-Urologie de l'hôpital Tenon par l'investigateur principal de l'étude. Sur la base du volontariat et après leur consultation prévue, les entretiens semi-dirigés se sont déroulés en deux temps. Le premier consiste à répondre à des questions prédéfinies par l'investigateur (Annexe 1). Puis dans un second temps, lors d'un entretien libre, les patients expriment leur ressenti face aux troubles anorectaux (gène, difficultés, regard des autres, problèmes sociaux et financiers...).

A la fin de ces entretiens, une banque d'items et de dimensions a été constituée, permettant la détermination du modèle conceptuel V0 du Q-STAR-SEP (Annexe 2).

- **La troisième étape** : A l'issue d'une réunion avec le collectif des experts, et en prenant en compte des entretiens qualitatifs des patients interrogés, nous avons validé le vocabulaire utilisé, la méthode de réponse choisie, les items retenus ainsi que les dimensions regroupant les items et qui constituent le questionnaire.

Le groupe d'experts a également validé les critères d'inclusion et de non inclusion, ainsi que la méthode choisie pour tester la fidélité du questionnaire. Dans cette étude, la fidélité a été étudiée par la méthode Test-Retest.

Nous avons donc obtenu une version test V1 du Q-STAR-SEP (Annexe 3) qui a servi à l'étude de faisabilité après l'autorisation du Comité de Protection des Personnes (CPP).

Pour faciliter la compréhension du patient lors du remplissage du questionnaire, un petit glossaire a également été fourni. Le patient devait lire attentivement les précisions avant de répondre.

Ce processus de construction du questionnaire est résumé dans la Figure 9 ci-après :

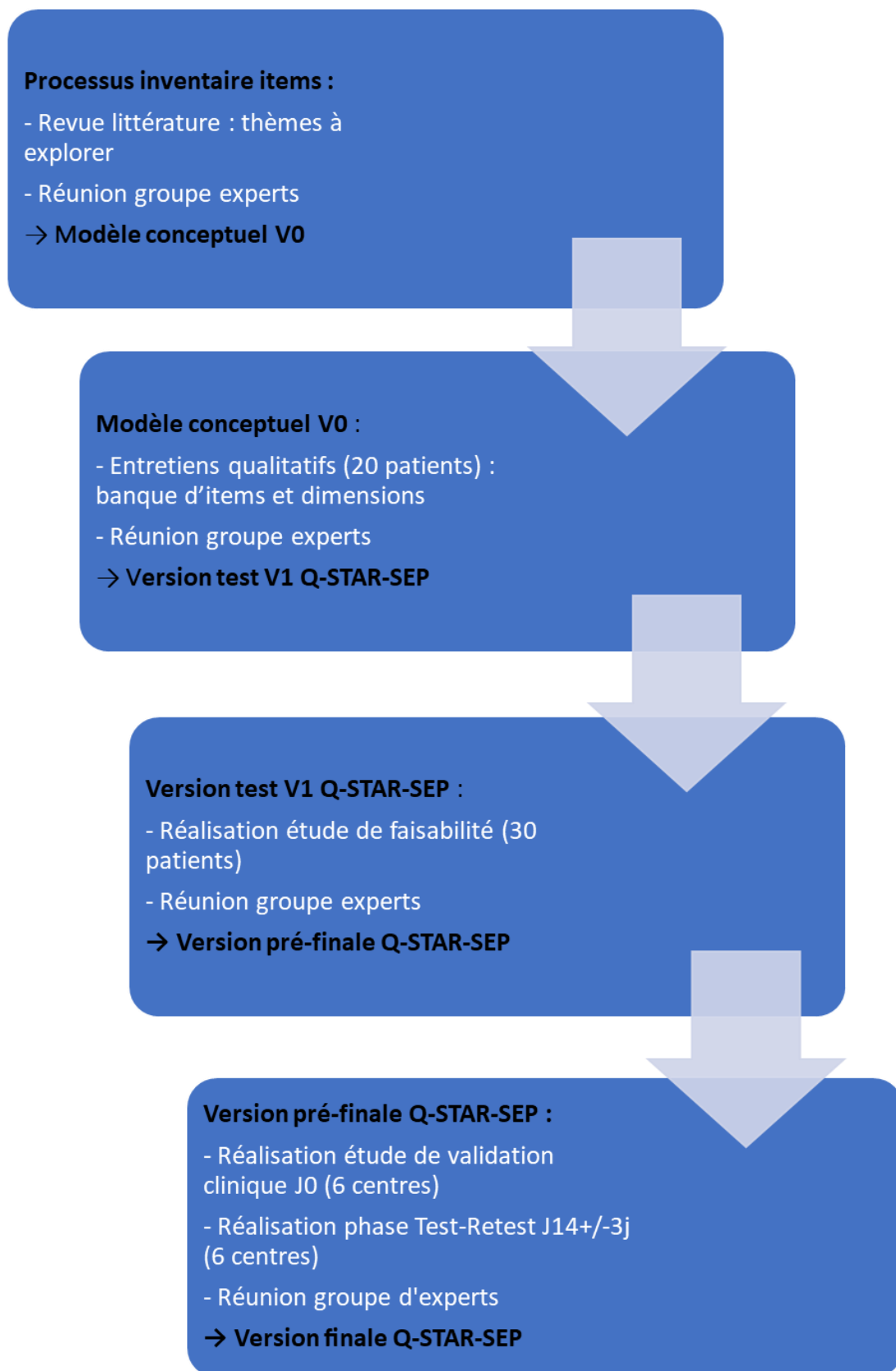


Figure 9 : Processus de construction et validation du questionnaire STAR-SEP

## II.4.2 Demande d'autorisation au Comité de Protection des Personnes

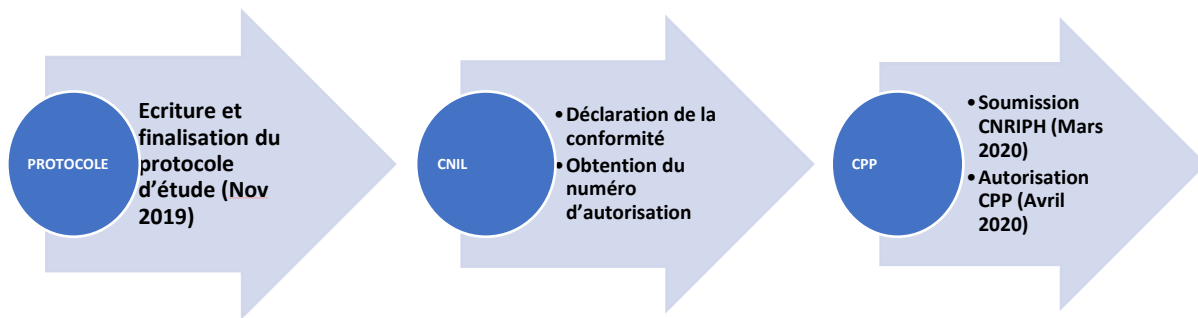


Figure 10 : Processus de demande d'autorisation CPP

La Figure 10 résume les étapes de demandes d'autorisations auprès des différents comités dans les recherches cliniques. L'obtention du premier avis favorable avec remarques non bloquantes et non suspensives du CPP en avril 2020 a permis de démarrer l'étude de faisabilité en mai et début juin 2020 (Annexe 4).

## II.4.3 Etude de faisabilité du questionnaire

La faisabilité du questionnaire version test V1 du Q-STAR-SEP a été évaluée via une étude conduite au sein de l'hôpital Tenon. Pour cela, les infirmiers (IDE) participant ont soumis le questionnaire à 30 patients SEP avec les mêmes critères d'inclusion et de non inclusion décrits dans l'étude.

Après un entretien explicatif avec l'IDE, les patients ont rempli le questionnaire STAR-SEP ainsi qu'une grille d'évaluation du questionnaire (Annexe 5). Ils ont complété seuls cette dernière.

La grille d'évaluation consistait en une série de questions évaluant la compréhension et l'acceptation des items du Q-STAR-SEP, auxquelles les patients devaient choisir une réponse entre « parfaite », « bonne », « moyenne » ou « mauvaise ». Puis, ils ont répondu à une dernière question de manière globale sur la pertinence du questionnaire avec comme réponses possibles « pas du tout », « un peu », « beaucoup », « énormément ».

L'étude de faisabilité a été ainsi réalisée sur l'acceptabilité, la compréhension et la pertinence du questionnaire.

Une deuxième réunion avec le groupe d'experts a permis de valider les résultats de l'étude de faisabilité. Nous avons obtenu à travers cette validation une version pré-finale V2 du Q-STAR-SEP qui a été utilisée dans l'étape suivante (Annexe 6).

## II.5 Etude de validation clinique du questionnaire STAR-SEP

### II.5.1 Mise en œuvre de l'étude

A partir de mi-juin 2020, tout le matériel de l'étude a été envoyé par voie postale aux différents centres : classeur investigateur, enveloppes préimprimées, enveloppe kraft pour le retour des notices d'information et de non-opposition.

La mise en place de l'étude s'est déroulée de fin juin 2020 à juillet 2020 uniquement par visio-conférence. Les premiers centres ont commencé leur recrutement après la mise en place de l'étude.

Chaque centre a recruté les patients soit lors des consultations déjà organisées, soit au décours d'hospitalisations.

Une Newsletter a également été créée : <https://qstar-newsletter.jimdofree.com> afin de donner une vision globale aux différents centres de l'avancée de l'étude ainsi que de l'évolution des recrutements de chaque site.

### II.5.2 Critères d'éligibilité

- Les critères d'inclusion étaient :

- Patients > 18 ans et bénéficiant d'une protection sociale ou ayant droit,
- Diagnostic de SEP selon les critères révisés de Mac Donald de 2017.

- Les critères de non-inclusion étaient :

- Patients mineurs,
- Femmes enceintes,
- Patients ne sachant pas lire ou ne comprenant pas le français,
- Poussée de SEP durant la participation du sujet à l'étude (entre J0 et J14).

### II.5.3 Identification des sujets

Dans le cadre de cette recherche, les sujets seront identifiés de la façon suivante :

- Numéro du centre (exemple : Centre 1, Centre 2...),
- Initiales Nom - Prénom (par exemple : DUPONT Jeanne = D J ; DUPONT Jean Jacques = D J J),
- Numéro d'ordre de sélection de la personne dans le centre.

Par exemple : 1\_DJ\_1 = Dupont Jeanne, 1<sup>ère</sup> patiente incluse dans le centre 1 ;  
2\_DJJ\_1 = Dupont Jean-Jacques 1er patient inclus dans le centre 2.

Cette référence est unique et a été conservée pendant toute la durée de la recherche.

## II.5.4 Déroulement pratique pour le patient

### **Consultation initiale et passation n°1 ou J0 :**

Au décours d'une consultation ou lors d'une hospitalisation traditionnelle dans le service participant, une information éclairée de l'étude a été expliquée au patient de manière standardisée. Tous les patients ont lu la lettre d'information sur le déroulement de l'étude, et le médecin a répondu aux questions éventuelles du patient s'il le souhaitait (Annexe 7).

Les critères d'inclusion ont été vérifiés. Après recueil du consentement du patient, le médecin lui a attribué un numéro de patient dans le centre en question. Un cahier d'observation a été complété avec les différents critères nécessaires pour toute inclusion à l'étude par le médecin investigateur (Annexe 8). Comme pour tout patient atteint de SEP lors du suivi, le médecin évalue le handicap fonctionnel du patient par l'échelle EDSS (Annexe 9).

Le questionnaire STAR-SEP a été donné par le médecin aux patients répondant aux critères de sélection et acceptant de participer à l'étude, à la fin de cette consultation.

Le questionnaire a été rempli par le patient au décours de cet entretien, dans une salle dédiée, au calme. Il a été recueilli après l'entretien avec l'IDE.

Le temps de passation du questionnaire STAR-SEP, c'est-à-dire entre le moment où le patient a commencé à répondre et le moment où il a rendu son questionnaire sera mesuré par l'IDE.

Le patient a renseigné également (de manière habituelle dans l'évaluation des troubles pelvi-périnéaux) :

- Le questionnaire Patient Global Impression of Severity (PGI-S) (231) (Annexe 10),
- Le questionnaire Neurologic Bowel Dysfunction (NBD) (Annexe 11).

Pour terminer, l'IDE a fait passer le Symbole Digit Modality Test (SDMT) (Annexe 12). Il s'agit d'un test permettant une évaluation des fonctions cognitives (attention, perception visuospatiale, mémoire de travail et vitesse psychomotrice). Il a été validé dans la population de SEP et est réalisé en moins de 5 minutes.

→ **Pour les patients venant en consultation**, l'IDE a remis au patient une enveloppe préimprimée avec les coordonnées du service bien identifiées sur l'enveloppe, ainsi que le questionnaire n°2 identifié au préalable du numéro du patient ainsi que de la date prévisionnelle du questionnaire à J14.

L'IDE a donné les explications nécessaires au remplissage du questionnaire au domicile et a précisé qu'un appel téléphonique du service serait fait à J14 ( $\pm 3$

jours) pour rappeler au patient le remplissage du questionnaire, ainsi que 2 questions à répondre lors de l'appel.

→ **Pour les patients hospitalisés** dans les centres de rééducation neurologique, le médecin coordonnateur a procédé de la même façon qu'avec les patients de consultation. Le patient a eu un temps dédié au remplissage du questionnaire durant son hospitalisation.

### **Passation n°2 à J14 ± 3 jours :**

A J14 (± 3 jours), un appel téléphonique de l'IDE a été passé aux patients inclus en consultation externe lors du J0.

L'objectif de cet appel était de rappeler au patient qu'il devait remplir le 2<sup>ème</sup> questionnaire et l'envoyer dans l'enveloppe fournie, puis il devait répondre à 2 questions :

- Le patient a-t-il eu une poussée de SEP entre le premier questionnaire et le deuxième questionnaire ?
- Le patient a-t-il modifié son traitement pour des troubles urinaires, des troubles anorectaux, des douleurs... ?

Si le patient n'avait pas rempli son questionnaire à J14, il devait remplacer la date déjà indiquée par la date à laquelle il a rempli son questionnaire.

Pour les patients inclus lors d'une hospitalisation et toujours hospitalisés à J14, le questionnaire leur a été proposé à J14.

Pour les patients inclus lors d'une hospitalisation et qui sont sortis du service d'hospitalisation avant le J14, lors de la sortie d'hospitalisation, l'IDE a procédé comme pour les patients inclus en consultation.

La durée de participation à la phase clinique de la validation pour un patient était de 14 jours minimum et 18 jours au maximum.

## **II.6 Aspects statistiques**

### **II.6.1 Description statistique des données**

- Les caractéristiques initiales de patients ont été recueillies : âge, sexe, forme de la SEP, nombre d'années d'évolution de la SEP.
- La version test du questionnaire sera effectuée par une étude de faisabilité. Cette étude a été réalisée auprès de 30 patients SEP pour tester la compréhension, l'acceptation ainsi que la pertinence du questionnaire. La compréhension et l'acceptation devait être considérée comme « bonne ou très bonne » pour chaque item du questionnaire, puis la pertinence du



questionnaire devait être évaluée majoritairement comme « beaucoup ou énormément ».

- Les différents paramètres psychométriques étaient :
  - **La validité d'apparence et la validité du contenu** données par le panel d'experts choisis au préalable (urologues, MPR (médecins de la médecine physique et de réadaptation) spécialisés en neuro-urologie).
  - **La validité contre critère** par une validité concomitante : bien que non validée dans la SEP, le score NBD, qui est communément utilisé dans les troubles ano-rectaux d'étiologie neurologique sera réalisé de manière concomitante au Q-STAR afin de déterminer cette validité contre critère.
  - **La validité interne** évaluée par le calcul du coefficient alpha de Cronbach, permettant de s'assurer que chaque item correspond bien au domaine exploré. Ce coefficient alpha devait être supérieur à 0,7 afin d'obtenir une validité interne bonne ou très bonne.
  - **La fidélité test retest** évaluée grâce au calcul du coefficient de corrélation intra classe (ICC). Pour le calcul de ce paramètre, 2 questionnaires identiques devraient être remplis à 14 jours ( $\pm$  3 jours) d'intervalle par le patient, afin de s'assurer de la reproductibilité du test. Le premier questionnaire a été rempli au moment de la consultation d'inclusion et le second à J14 à son domicile, qu'il devait renvoyer au centre investigateur grâce à une enveloppe préimbrée avec l'adresse du centre. Afin de pouvoir conclure à une reproductibilité bonne ou très bonne, cet ICC devra être supérieur à 0,7. Une fois ces 3 paramètres validés, nous avons obtenu la version finale du questionnaire.
- Par ailleurs, les questions présentant un effet plancher (plus de la moitié des réponses au score minimum) ou un effet plafond (plus de la moitié des réponses au score maximum) supérieur à 50% ont été discutées par le panel d'experts afin de déterminer la conduite à tenir, car ces questions étaient par conséquent non discriminantes.

## II.6.2 Analyses statistiques secondaires

- Une régression logistique multivariée en pas à pas descendant a été réalisée afin de réduire, si possible, le nombre d'items composant la version finale du questionnaire.
- Afin de se prémunir d'un nombre de patients insuffisants pour pouvoir réaliser cette analyse, il était nécessaire d'inclure au minimum 10 patients par item. Le questionnaire devant être court et rapidement réalisable, un minimum de 200 patients devait être inclus afin de pouvoir réaliser toutes les analyses statistiques souhaitées.

Dans le cadre des objectifs secondaires, plusieurs paramètres ont été mis en corrélation aux réponses et au score global du questionnaire :

- Un score de cotation du handicap spécifique à la population des patients SEP (EDSS),
- Une échelle PGI-S des troubles anorectaux (Patient Global Impression of Severity) permettant une évaluation globale du ressenti du patient en termes de sévérité de ses troubles anorectaux,
- Un questionnaire d'évaluation de la sévérité de la fonction cognitive : le SDMT (Symbol Digit Modality Test).

L'ensemble des items composant la version finale du questionnaire (avant puis après une éventuelle réduction d'items) ont permis de déterminer un score global tel que :

Le nombre d'item  $x$  (0 à 3), soit le mode numérique de réponse à l'échelle Likert).

En fonction de la pertinence et si cela est possible, un cut-off du score global pouvait être éventuellement déterminé.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (version 3.3.2).

## CHAPITRE 3 : RÉSULTATS

Nous abordons dans ce chapitre les résultats des différentes phases de notre recherche, et en premier lieu les résultats de l'étude de faisabilité.

Bien que l'étude de faisabilité soit réalisée après la « validité du contenu », regroupant à la fois la revue de la littérature, des entretiens qualitatifs ainsi que la modélisation du questionnaire, nous présentons les résultats de l'étude de faisabilité en premier pour une meilleure compréhension des éléments de validation du questionnaire.

### I. ÉTUDE DE FAISABILITÉ

#### I.1 Dérroulement de l'étude

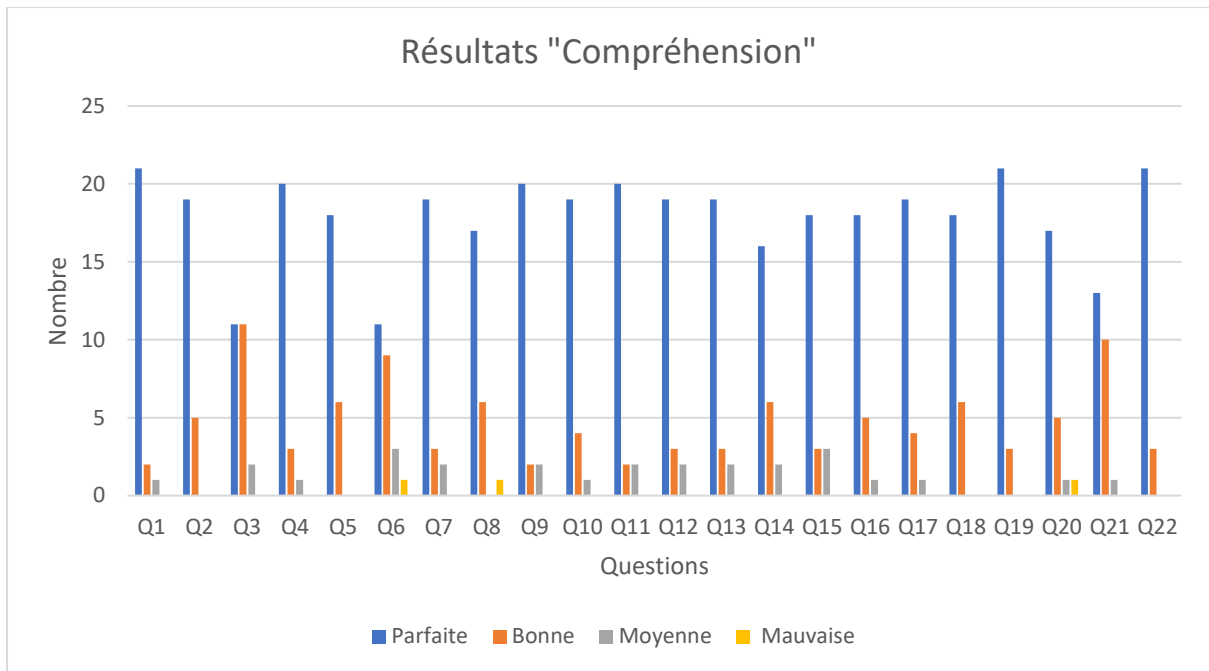
L'étude de faisabilité est réalisée dans un seul centre de l'étude, celui de l'investigateur principal dans la période de mai 2020 à mi-juin 2020, après l'obtention du premier avis favorable du CPP. Cette organisation tient compte des contraintes du moment, à savoir le contexte sanitaire, le chamboulement des organisations des services, ainsi que la praticité du traitement des données.

L'étude de la faisabilité du questionnaire est faite avec la version test V1 du STAR-SEP (Annexe 3). Pour cette étude, les IDE participant à l'étude soumettent le questionnaire à 30 patients SEP volontaires, avec les mêmes critères d'inclusion et de non inclusion décrits dans l'étude.

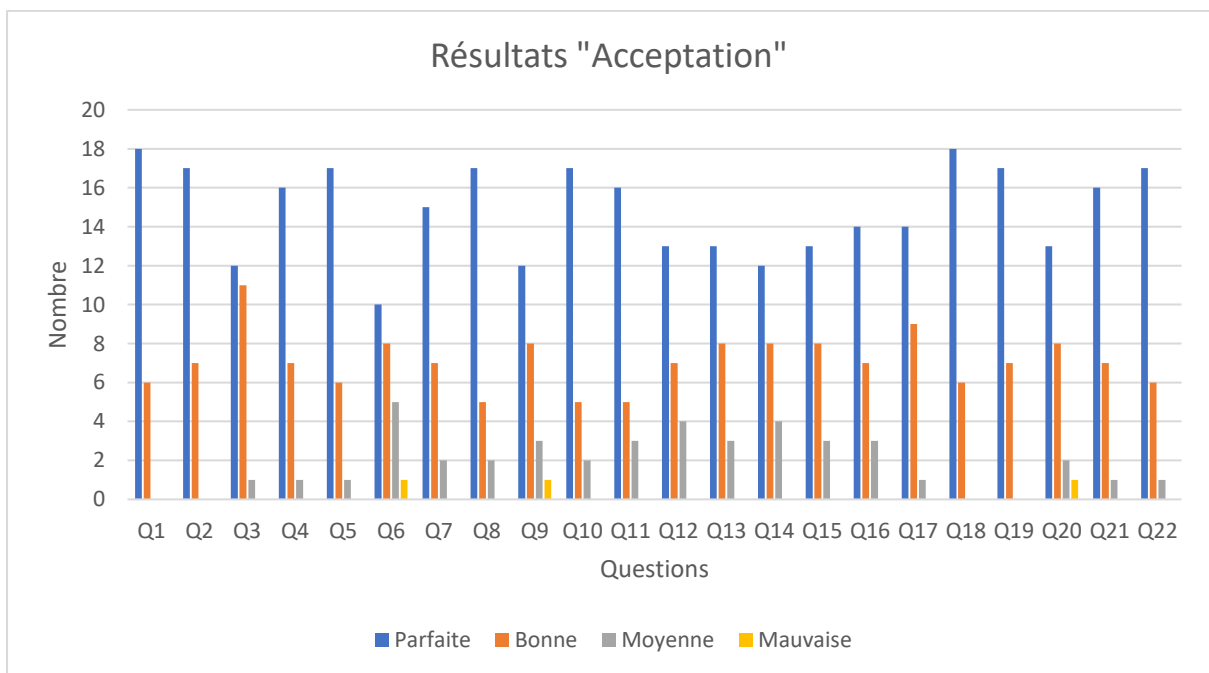
Après entretien explicatif par l'IDE, les patients disposent du questionnaire STAR-SEP ainsi que d'une grille d'évaluation. Ils complètent seuls celle-ci, puis l'IDE vérifie si toutes les questions ont été prises en compte et s'il n'y a pas d'oubli de réponses sur la grille avant de libérer le patient.

#### I.2 Résultats de l'étude de faisabilité

Trente patients atteints de SEP ont participé à cette étude. Leurs résultats sont pris en compte et sont ensuite examinés par le groupe d'experts de l'étude. Ils sont déclinés dans la Figure 11 pour la compréhension des items du Q-STAR-SEP V1, Figure 12 pour l'acceptation des items, et Figure 13 pour la pertinence du questionnaire. Les résultats chiffrés sont consultables en Annexe 12.



**Figure 11 : Résultats de l'étude de faisabilité sur la compréhension**



**Figure 12 : Résultats de l'étude de faisabilité sur l'acceptation**

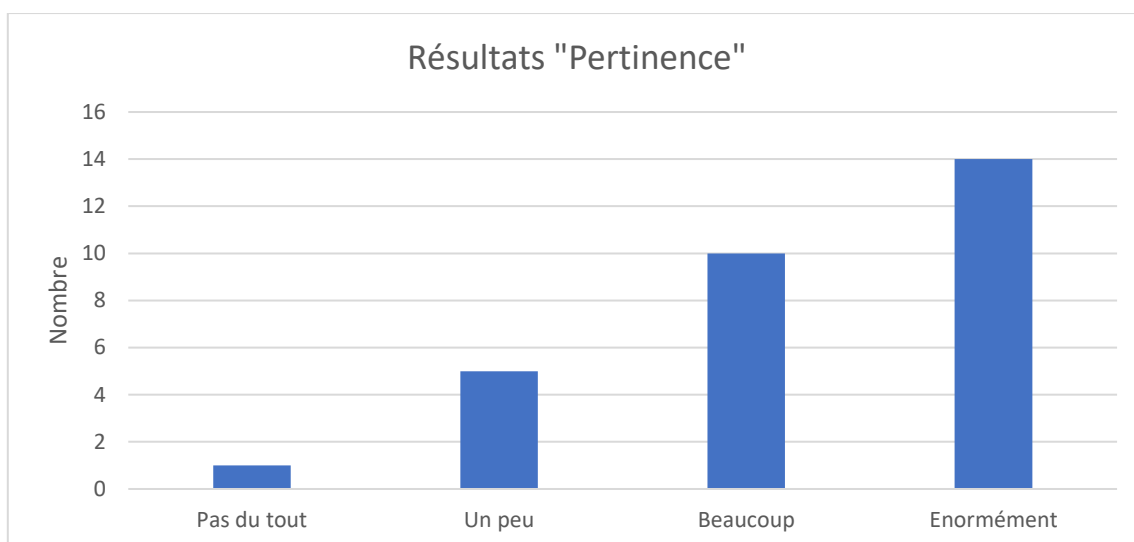


Figure 13 : Résultats de l'étude de faisabilité sur la pertinence

En binarisant les réponses en 2 groupes, avec les réponses « parfaite + bonne » puis « moyenne + mauvaise » pour les domaines de compréhension et acceptation, et « beaucoup + énormément » puis « un peu + pas du tout » pour le domaine de la pertinence du questionnaire, nous obtenons en pourcentage les résultats des 3 domaines évalués : TABLEAU 2 sur la compréhension, TABLEAU 3 sur l'acceptation, et TABLEAU 4 sur la pertinence.

Questions	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11
<b>Nbre parfaite + Bonne</b>	96.7%	100.0%	93.3%	96.7%	100.0%	86.7%	93.3%	96.7%	93.3%	96.7%	93.3%
Nbre moyenne + mauvaise	3.3%	0.0%	6.7%	3.3%	0.0%	13.3%	6.7%	3.3%	6.7%	3.3%	6.7%
Questions	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Q17	Q18	Q19	Q20	Q21	Q22
<b>Nbre parfaite + Bonne</b>	93.3%	93.3%	93.3%	90.0%	96.7%	96.7%	100.0%	100.0%	93.3%	96.7%	100.0%
Nbre moyenne + mauvaise	6.7%	6.7%	6.7%	10.0%	3.3%	3.3%	0.0%	0.0%	6.7%	3.3%	0.0%

Tableau 2 : Résultats ANALYTIQUES ETUDE DE FAISABILITE « COMPREHENSION »

Questions	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11
<b>Nbre parfaite + Bonne</b>	100.0%	100.0%	96.7%	96.7%	96.7%	80.0%	93.3%	93.3%	86.7%	93.3%	90.0%
Nbre moyenne + mauvaise	0.0%	0.0%	3.3%	3.3%	3.3%	20.0%	6.7%	6.7%	13.3%	6.7%	10.0%
Questions	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Q17	Q18	Q19	Q20	Q21	Q22
<b>Nbre parfaite + Bonne</b>	86.7%	90.0%	86.7%	90.0%	90.0%	96.7%	100.0%	100.0%	90.0%	96.7%	96.7%
Nbre moyenne + mauvaise	13.3%	10.0%	13.3%	10.0%	10.0%	3.3%	0.0%	0.0%	10.0%	3.3%	3.3%

Tableau 3 : Résultats analytiques ETUDE DE FAISABILITE « ACCEPTATION »

Question	Pertinence questionnaire
<b>Nbre Beaucoup + Enormément</b>	<b>80.00%</b>
Nbre Un peu + Pas du tout	20.00%

Tableau 4 : Résultats ANALYTIQUES ETUDE DE FAISABILITE « PERTINENCE »

Les résultats obtenus sont très satisfaisants. La compréhension est très bonne, tout comme l'acceptation de la formulation des questions. Seul le 6<sup>ème</sup> item sur l'existence d'un prolapsus rectal ou vaginal lors de la défécation obtient un pourcentage inférieur aux autres, mais reste néanmoins à 80% d'acceptation et 86 % de compréhension. 4/5<sup>ème</sup> des patients interrogés trouve le questionnaire pertinent. Après discussion, le groupe du panel d'experts a décidé de garder l'item 6 qui permet de préciser le degré de la dyschésie.

Cette validation des résultats de l'étude de faisabilité par le panel d'experts, ainsi que le maintien de la totalité des items nous donnent une version pré-finale V2 du questionnaire STAR-SEP.

La version pré-finale du Q-STAR-SEP sera utilisée par les différents centres participants dans la phase de la validation clinique du questionnaire.

## II. VALIDITÉ D'APPARENCE ET VALIDITÉ DU CONTENU

La validité du contenu est réalisée dans la première phase de l'étude, à savoir :

- Une revue de la littérature,
- La réalisation des entretiens qualitatifs,
- La modélisation du questionnaire par un collectif d'experts.

### II.1 Revue de la littérature

Une revue de la littérature en anglais et en français sur les différents moteurs de recherche bibliographiques a été réalisée (Pubmed, Cochrane, Google Scholar, Cinhal) avec les termes suivants : troubles anorectaux et SEP, troubles anorectaux neurologiques, constipation et SEP, incontinence fécale et SEP, échelles d'évaluation troubles anorectaux, validation psychométrique, troubles anorectaux et qualité de vie, qualité de vie et SEP. En anglais, les termes utilisés et associés sont : multiple sclerosis, MS, bowel dysfunction, bowel disorders, neurologic bowel dysfunction, anorectal disorders, constipation, faecal incontinence, evaluation, questionnaire, tool, psychometric validation.

Cette revue de la littérature a dégagé des thèmes à explorer avec le patient :

- Constipation
- Dyschésie
- Incontinence fécale
- Impériosité
- Douleur
- Saignement
- Exonération
- Traitements médicamenteux
- Lavements
- Protections anatomiques
- Coût
- Régimes alimentaires / règles hygiéno-diététique
- Rééducation anorectale / rééducation par biofeedback
- Massage abdominal
- Impact qualité de vie

Cette liste d'items a permis la construction d'un guide d'entretien de douze questions ouvertes et fermées, puis une dernière question qui favorise l'expression libre du patient pour compléter l'entretien (Annexe 1).

## II.2 Entretiens qualitatifs

Les entretiens qualitatifs sont réalisés par l'investigateur principal dans le service de Neuro-Urologie à l'hôpital Tenon, à Paris, sur la période de novembre 2018 à février 2019. Vingt patients atteints de SEP tout venant, sur la base du volontariat et après leur consultation prévue dans le service, se sont vus proposer et ont accepté cet entretien.

Les entretiens semi-dirigés se déroulent en deux temps, de manière stéréotypée, conduits par l'investigateur principal de l'étude, avec l'utilisation du guide d'entretien (Annexe 1). Les patients répondent dans un premier temps à des questions prédéfinies par l'investigateur. Puis, dans un second temps, lors d'un entretien libre, les patients expriment leur ressenti face aux troubles anorectaux (gène, difficultés, regard des autres, problèmes sociaux et financiers...). Le but de cet entretien est de recueillir le verbatim des patients sur leur vécu, leur perception de la maladie et des symptômes, leurs croyances, leurs connaissances, mais également leur motivation, leurs attentes puis leur ressenti sur l'impact des TAR sur leur qualité de vie.

Les résultats de ces entretiens ont permis la constitution d'une banque d'items pour définir les dimensions. Celles qui ont été dégagées donnent un modèle conceptuel V0 du Q-STAR-SEP avec 25 questions (Annexe 2).

### II.3 Modélisation du questionnaire

Un collectif d'experts est sollicité et a pour objectif une pré-construction du questionnaire.

Dans le cadre des TAR dans la SEP, les questions formulées sont artificiellement et logiquement regroupées autour de 2 dimensions très classiques de symptômes qui sont présents dans la population de SEP, avec d'une part la constipation et la dyschésie, et d'autre part l'incontinence fécale.

Une autre dimension consiste à évaluer les méthodes et les traitements déjà utilisés par les patients, que ce soit pour traiter la constipation et/ou l'incontinence fécale, mais aussi pour l'exonération des selles. Pour la dernière dimension, une échelle globale de la qualité de vie est utilisée comme comparateur à ces TAR.

La validité d'apparence est obtenue à travers la validation du collectif d'experts sur la formulation, la longueur et le nombre de questions. Ce collectif d'experts a également validé les modalités de réponses qui sont ici une échelle de Likert à 4 réponses (0, 1, 2 et 3). Toutefois, les domaines explorés ne sont pas identiques, c'est pourquoi les modalités de réponses ne le sont pas non plus. Nous avons pris en compte la pertinence clinique, la compréhension et la traduction physique pour le patient.

De ce fait, les réponses (0, 1, 2 et 3) traduisent à la fois :

- Une graduation des symptômes → jamais, rarement, parfois, souvent.
- Une fréquence → jamais, moins d'une fois par mois, moins d'une fois par semaine, plus d'une fois par semaine.
- Une cotation de temps court → plus de 15 minutes, entre 5 et 15 minutes, entre 1 et 5 minutes, moins d'une minute.

Le modèle conceptuel V0 a été discuté et réajusté dans le panel d'experts. Le consensus question par question a été recherché, et nous obtenons ainsi la version test V1 du questionnaire STAR-SEP constitué de 22 questions. C'est un auto-questionnaire qui est composé de 4 dimensions (la constipation et la dyschésie, l'incontinence fécale, les traitements, et enfin la qualité de vie) (Annexe 3).

Cette version V1 du questionnaire STAR-SEP est utilisée dans l'étude de faisabilité, et la validation des résultats statistiques par le groupe d'experts a admis :

→ La version V2 du questionnaire, appelée également une version pré-finale de STAR-SEP (Annexe 6).



### III. VALIDITÉ INTERNE DU QUESTIONNAIRE

Le schéma prévisionnel de départ est le suivant : 8 centres avec une inclusion de 25 patients chacun, et 200 patients minimum avec les 2 questionnaires remplis (J0 et J14 +/- 3J) étaient attendus dans le traitement statistique de cette étude.

De fin juin 2020 à mi-avril 2021, 6 centres sur 8 étaient actifs et 231 patients sont inclus dans l'étude. Un déséquilibre sur les recrutements a été noté, et certains centres ont dû recruter plus que les 25 patients prévus pour compenser les centres non actifs.

#### III.1 Description de la population

Pour l'étude de validation clinique du questionnaire, 240 patients atteints de SEP ont donné leur consentement pour participer à cette étude de fin juin 2020 à mi-avril 2021. 9 patients avec les données manquantes dès la première visite n'ont pas été inclus dans l'analyse statistique. 231 patients au total ont participé à cette étude et leur données descriptives sont étayées dans le tableau qui suit (Tableau 5) :

<b>Population</b>	N = 231
Age, Moyenne (sd)	49,4 (12,0)
<b>Sexe, n (%)</b>	
Hommes	61 (26,4)
Femmes	170 (73,6)
<b>Type d'inclusion, n (%)</b>	
Hospitalisation	55 (23,8)
Consultation	176 (76,2)
<b>Forme de SEP, n (%)</b>	
Primaire progressive	41 (17,8)
Secondairement progressive	59 (25,5)
Rémittente récurrente	131 (56,7)
Nombre d'années diagnostic SEP, Moyenne (sd)	14,6 (10,6)
EDSS, Moyenne (sd)	4,6 (1,8)

Tableau 5 : Description de la population de l'étude de validation

Ces données descriptives nous renseignent sur plusieurs points, à savoir :

- L'âge jeune des patients (Figure 14, Figure 15),

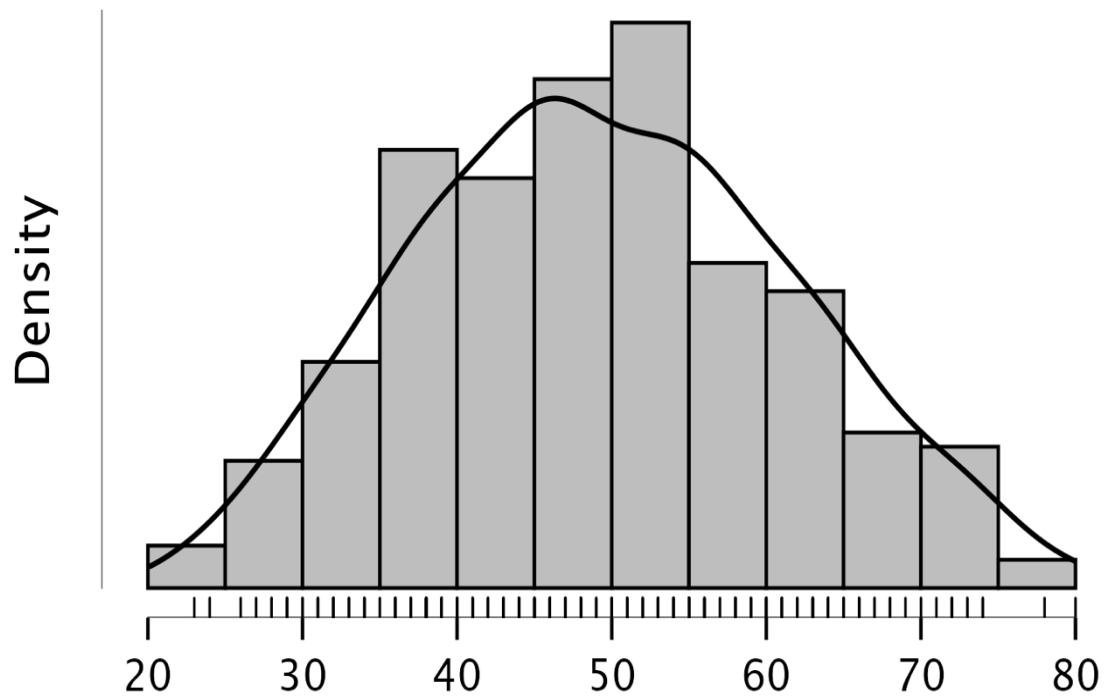


Figure 14 : Distribution des âges de la population étudiée

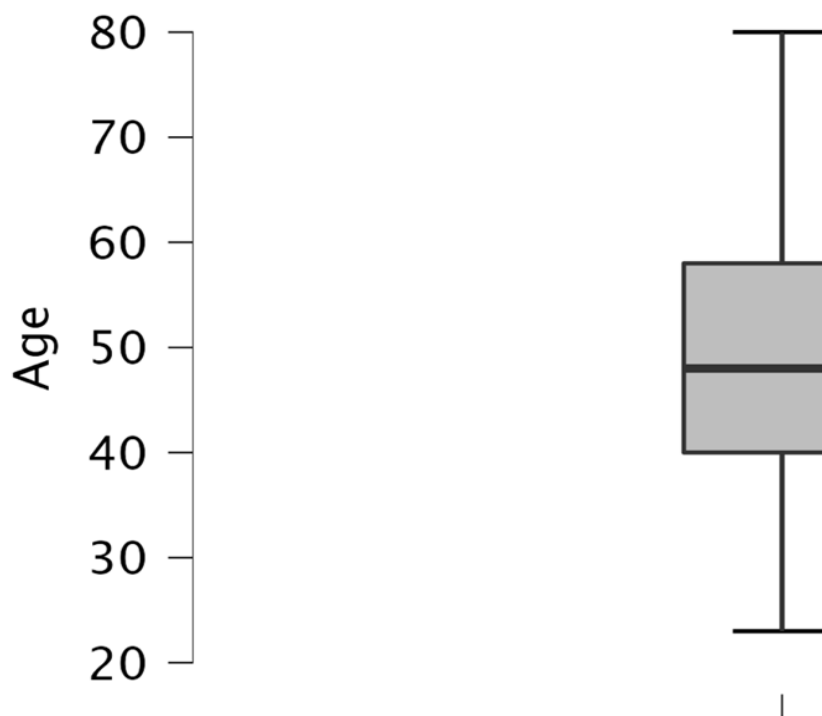


Figure 15 : Moyenne d'âge de la population étudiée

- Le sexe ratio reflète bien les données épidémiologiques de la population des SEP, c'est-à-dire 1/3 d'hommes et 2/3 de femmes (Figure 16) ;

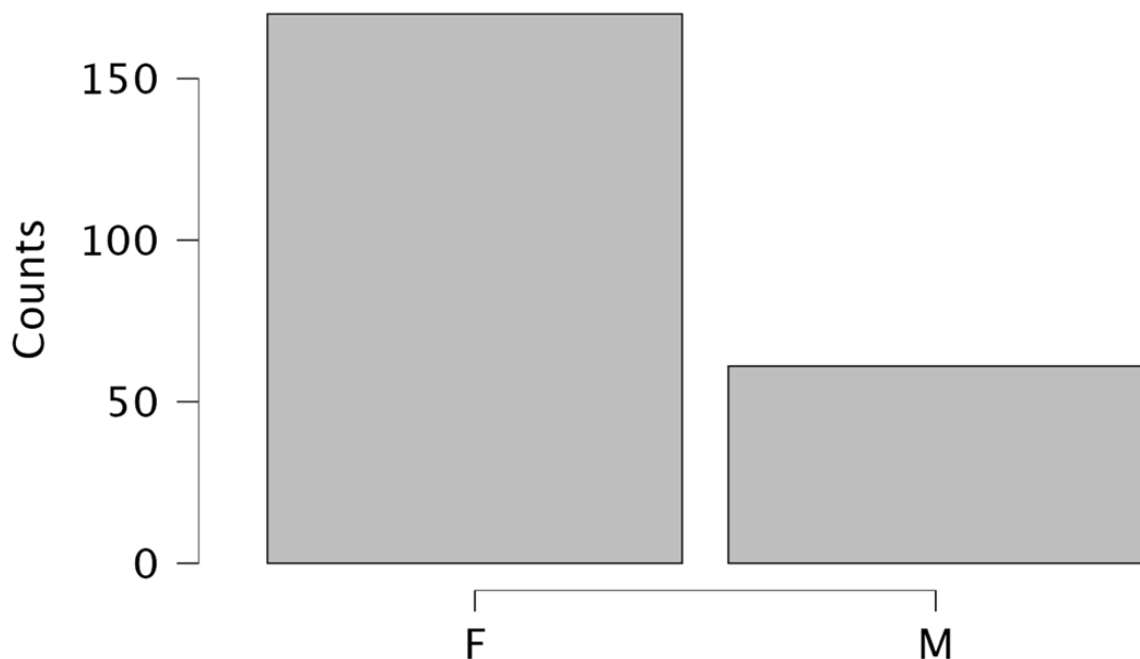


Figure 16 : Répartition des sexes de la population étudiée

- Les différentes formes de SEP sont bien représentées dans la population participante. Chez les hommes, la répartition du nombre est assez homogène dans les 3 formes de la maladie. Par contre, plus de la moitié des femmes incluses dans l'étude ont une forme rémittente récurrente, et moins de 20% ont une forme primaire progressive (Figure 17).

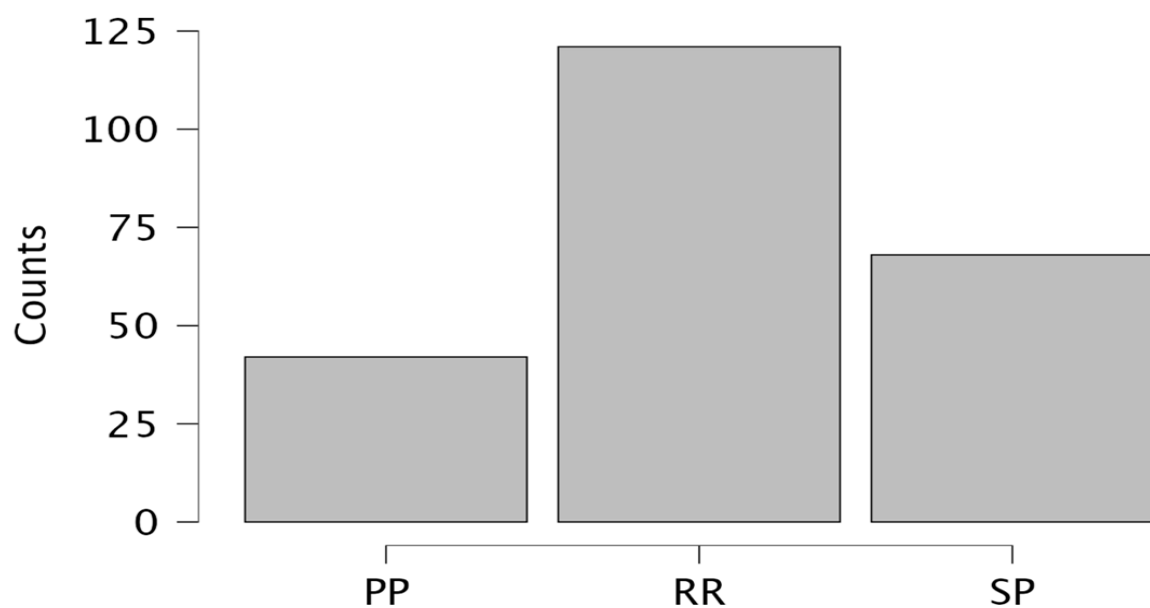


Figure 17 : Répartition des formes de SEP de la population étudiée

- La moyenne du nombre d'années de diagnostic SEP est de 14 ans (Figure 18),

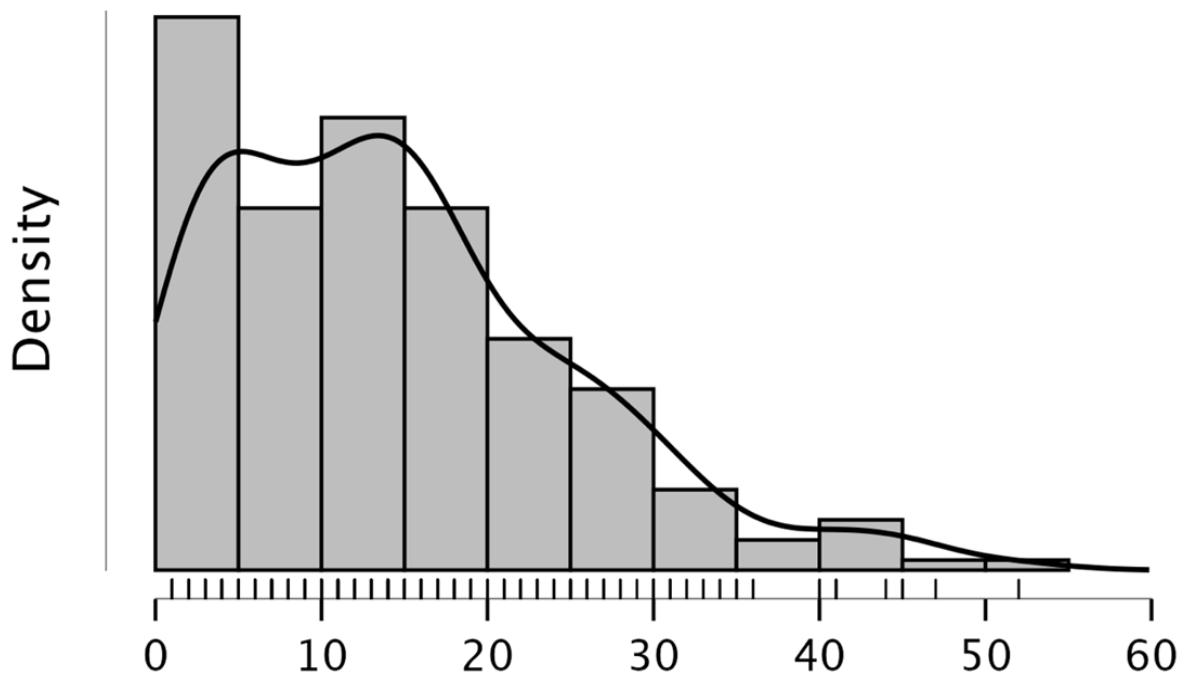


Figure 18 : Distribution du nombre d'année de SEP de la population étudiée

- La moyenne de l'EDSS est de 4,6,
- Un recrutement plus spécifique dans les secteurs de consultation qui représente un peu plus de  $\frac{3}{4}$  de la population de cette étude.

Après traitement statistique des données, une réunion avec les experts a eu lieu pour :

- Prendre connaissance des résultats statistiques,
- Discuter des items avec un effet plafond et/ou un effet plancher,
- Connaître la pertinence du maintien ou non des items concernés,
- Valider le questionnaire final.

### III.2 Résultats statistiques du Q-STAR-SEP

La version pré-finale du questionnaire est composée de 22 questions relevant de 4 dimensions :

- Dimension des symptômes de la constipation et de la dyschésie (9 items),
- Dimension des symptômes de l'incontinence (8 items),
- Dimension des traitements déjà utilisés (4 items),

- Dimension de la qualité de vie (1 item).

Lors de l'étude de validation, 6 items ont montré un effet plancher (plus de la moitié des réponses au score minimum). Ces items ont été discutés par le panel d'experts car ils étaient par conséquent non discriminants.

Parmi eux, 3 items ont été exclus après une réunion d'experts. Ces 3 items correspondent à un saignement au niveau anal lors de la défécation, à la sensation d'un prolapsus rectal ou vaginal pendant la défécation, et à la consistance des selles (liquide) responsables de l'incontinence fécale. Pour ce dernier item, la version finale contient déjà une deuxième question sur la consistance des selles (molles). Le regroupement des 2 questions en une seule avec la même formulation semble cohérent (molles ou liquides).

L'item sur l'existence d'un prolapsus rectal ou vaginal lors de la défécation donnait des résultats moins satisfaisants dans l'étude de faisabilité. Le panel d'experts a néanmoins maintenu cet item dans la phase de validation. L'effet plancher des résultats sur cet item confirme son retrait malgré l'importance accordée par le groupe d'experts sur le degré de la dyschésie à travers ce dernier.

Les 3 autres items sont laissés dans la version finale du questionnaire. Après discussion, le groupe d'experts considère que ces 3 items ont une pertinence clinique significativement importante.

Le premier item concerne la fréquence des selles. Il est très important car il reflète le premier symptôme des TAR : la constipation.

Le deuxième item évalue la présence des douleurs lors de la défécation. Les traitements utilisés pour les TAR servent à améliorer les symptômes de la constipation ou l'incontinence fécale, mais les patients peuvent parfois garder des douleurs anorectales. Elles sont l'expression probable d'une dyschésie importante ou celles des neuropathies de la SEP.

Le dernier item fait partie des questions sur la contrainte des traitements déjà utilisés, principalement l'utilisation d'un lavement. L'effet plancher sur cette question est probablement la traduction d'un recrutement de patients encore valides et autonomes pour cette étude, comme le montre une moyenne de l'EDSS à 4,5. De ce fait, l'utilisation des lavements n'est pas nécessaire. Néanmoins, la pratique clinique montre un taux d'utilisation de lavements plus important chez les patients avec un EDSS plus élevé et en sont dépendants, d'où l'importance de garder cette question dans la version finale du questionnaire.

### III.3 Résultats de la validité interne

La validité interne est donnée par le calcul du coefficient alpha de Cronbach, permettant de s'assurer que chaque item correspond bien au domaine exploré. Ce coefficient alpha doit être supérieur à 0,7 afin d'obtenir une validité interne bonne ou très bonne.

Avec la réduction et le regroupement des items, et les échanges entre les membres du collectif d'experts, il a été décidé de rassembler les items de symptômes en un seul et même domaine. Ainsi, les domaines de constipation, de la dyschésie et de l'incontinence ont été regroupés comme faisant partie d'un domaine unique de symptômes des TAR.

Nous obtenons un questionnaire STAR composé de trois domaines : un domaine de symptômes, un domaine de traitements et un domaine de la qualité de vie, dont les résultats sont présentés ci-dessous (Tableau 6).

QSTAR	N = 231	Alpha de Cronbach
Score total, moyenne (sd)	17,1 (9,2)	<b>0,84</b>
Domaine des symptômes, moyenne (sd)	12,8 (6,7)	<b>0.79</b>
Domaine des traitements, moyenne (sd)	3,1 (2,8)	<b>0,64</b>
Qualité de vie, moyenne (sd)	1,2 (0,9)	NA*

**Tableau 6 : Résultats d'alpha de Cronbach par domaine**

NA\* : l'alpha de Cronbach n'est pas calculable car l'item qualité de vie ne comporte qu'une seule question.

Pour notre questionnaire Q-STAR, nous obtenons un coefficient alpha de Cronbach à  $\alpha = 0,84$  sur l'ensemble du questionnaire, traduisant une très bonne validité interne.

#### IV. VALIDITÉ CONTRE CRITÈRE

La validité contre critère est réalisée par l'évaluation simultanée du Q-STAR et le NBD. Le NBD est une échelle d'évaluation des fonctions digestives du patient neurologique et plus spécifiquement chez les blessés médullaires. Il est donc considéré comme un « Gold-standard » dans l'évaluation des symptômes des TAR des patients neurologiques. Il est le questionnaire le mieux adapté dans la validité contre critère.

Le NBD est composé de 10 questions dont les modalités de réponses varient de 2 à 4, et de 0 à 13 pour les cotations.

Le score varie de 0 à 47 (score maximal des 10 questions). L'interprétation du score est la suivante :

- De 0 à 6 : atteinte très minime,
- De 7 à 9 : atteinte minime,
- De 10 à 13 : atteinte modérée et 3/4 des patients dans cette zone ont un retentissement sur leur qualité de vie,
- De 14 et plus : atteinte sévère et 9/10 des patients dans cette zone ont un retentissement sur leur qualité de vie.

#### IV.1 : Résultats du NBD

Dans ce questionnaire, la population étudiée de notre étude évalue ses TAR à 86% comme étant très minimales et minimales (Figure 19 et Figure 20).

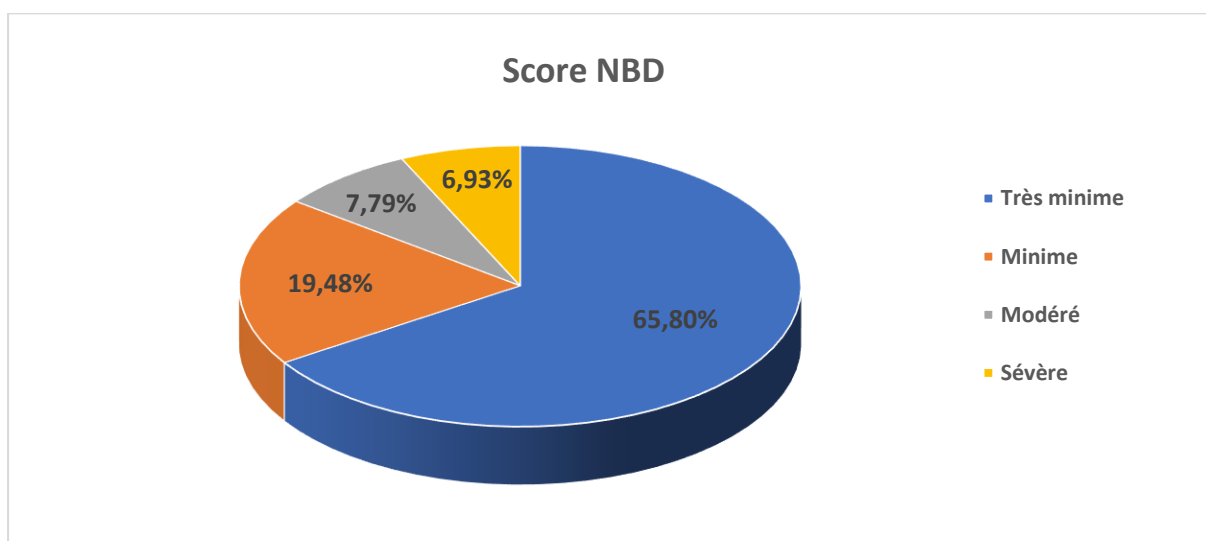


Figure 19 : Résultats NBD

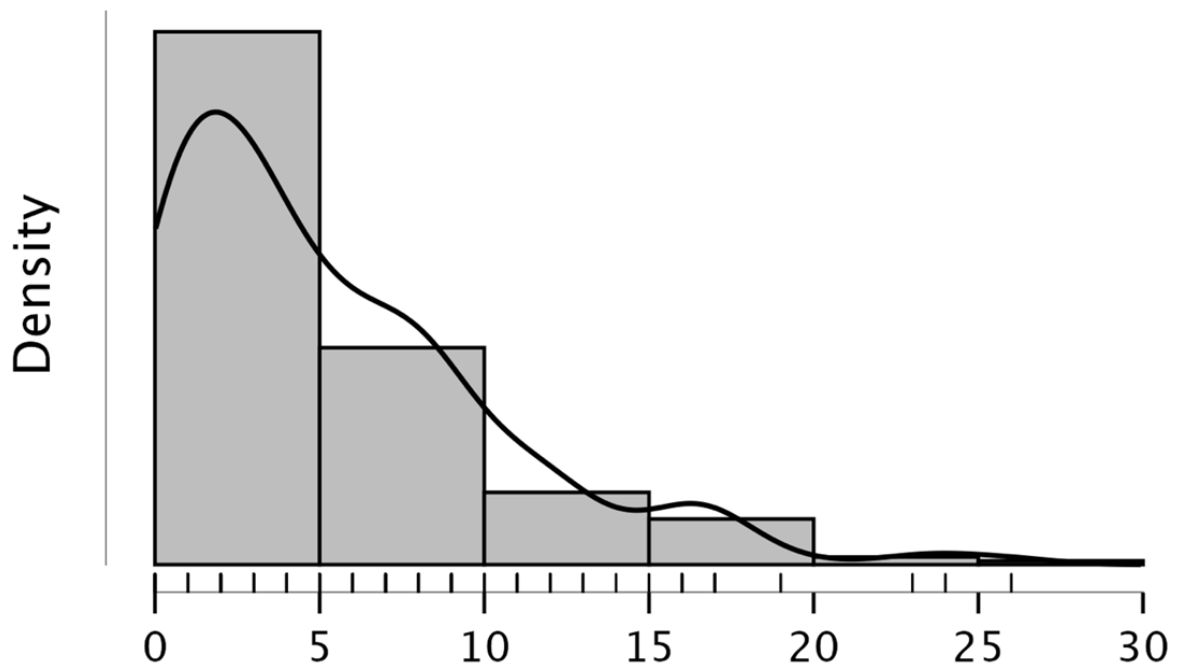


Figure 20 : Distribution NBD

#### IV.2 : Corrélation NBD et Q-STAR-SEP

La validité contre critère est donnée par le coefficient de corrélation de Pearson. Nous obtenons une corrélation positive et forte pour les domaines de symptômes et de qualité de vie, ainsi que pour le score total du QSTAR. Nous observons néanmoins une corrélation positive mais un peu plus faible entre le NBD et le domaine de traitement et de la QDV du QSTAR.

Les résultats des données sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 7 et Tableau 8) :

QSTAR	Corrélation NBD (coefficient de Pearson)
Score total	<b>0.69</b> ( $p < 0.001$ )
Domaine des symptômes	<b>0.67</b> ( $p < 0.001$ )
Domaine des traitements	<b>0.51</b> ( $p < 0.001$ )
Qualité de vie	<b>0.57</b> ( $p < 0.001$ )

Tableau 7 : Résultats corrélation QSTAR et NBD



Pearson's Correlations

Variable		Age	Q19_QdV	Q-STAR_ScoreTot	score-constip	score-IF	Tot_Symp	score-trait	Score_NBD	SDMT	EDSS
1. Age	Pearson's r	—									
	p-value	—									
2. Q19_QdV	Pearson's r	-0.049	—								
	p-value	0.459	—								
3. Q-STAR_ScoreTot	Pearson's r	0.037	0.742	—							
	p-value	0.579	< .001	—							
4. score-constip	Pearson's r	-0.096	0.600	0.804	—						
	p-value	0.148	< .001	< .001	—						
5. score-IF	Pearson's r	0.092	0.578	0.791	0.373	—					
	p-value	0.164	< .001	< .001	< .001	—					
6. Tot_Symp	Pearson's r	-0.003	0.711	0.962	0.831	0.825	—				
	p-value	0.963	< .001	< .001	< .001	< .001	—				
7. score-trait	Pearson's r	0.118	0.579	0.771	0.485	0.459	0.569	—			
	p-value	0.073	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	—			
8. Score_NBD	Pearson's r	-0.012	0.573	0.692	0.526	0.591	0.674	0.514	—		
	p-value	0.859	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	—		
9. SDMT	Pearson's r	-0.366	-0.086	-0.076	-0.041	-0.031	-0.043	-0.128	-0.073	—	
	p-value	< .001	0.193	0.252	0.539	0.644	0.515	0.051	0.268	—	
10. EDSS	Pearson's r	0.415	0.236	0.247	0.185	0.138	0.195	0.291	0.183	-0.342	—
	p-value	< .001	< .001	< .001	0.005	0.036	0.003	< .001	0.005	< .001	—
11. Q-Star_TempS_V1	Pearson's r	0.293	0.047	0.121	0.078	0.089	0.101	0.129	0.101	-0.458	0.131
	p-value	< .001	0.475	0.067	0.235	0.179	0.126	0.051	0.125	< .001	0.047

Tableau 8 : Résultats corrélation ensemble des domaines QSTAR et NBD

## V. FIDÉLITÉ TEST RETEST

Le test-retest est utilisé pour rechercher la fidélité du questionnaire. Ici, le patient s'autoévalue à 2 reprises, à 14 jours d'intervalle. Son état doit rester inchangé durant ce laps de temps. Les résultats de cette phase de l'étude sont donnés par la passation n°2 à J14 (+/- 3 jours) du questionnaire pré-finale STAR-SEP V2.

### V.1 Déroulement pratique

- A J14 (+/- 3 jours), l'infirmier effectue un appel téléphonique aux patients inclus en consultation externe lors du J0.

Lors de cet appel, il est rappelé au patient la nécessité de renseigner le questionnaire seul, à un moment calme de la journée, et de l'envoyer dans l'enveloppe préparée et préimprimée qui lui a été confiée. Il répondra également aux 2 questions :

- Le patient a-t-il eu une poussée de SEP entre le premier questionnaire et le deuxième questionnaire ?
- Le patient a-t-il modifié son traitement pour troubles urinaires, troubles anorectaux, douleurs... ?

Les patients ayant eu une poussée de SEP durant les 14 jours entre le premier et le deuxième questionnaire sont exclus de l'analyse statistique de la phase « Retest ». Il en est de même pour les patients ayant modifiés leurs traitements durant ce laps de temps. Notre étude a estimé que ces deux éléments peuvent avoir un impact sur les TAR. De ce fait, les analyses des deux questionnaires ne peuvent pas être prises en compte. Seules les données du premier questionnaire sont prises en compte dans l'analyse statistique.

- Pour les patients inclus lors d'une hospitalisation et toujours hospitalisés à J14 : Le questionnaire leur a été proposé à J14 avec identification préalable du numéro du cahier d'observation. Le patient a rempli seul le questionnaire à un moment calme de la journée.
- Pour les patients inclus lors d'une hospitalisation et qui sont sortis du service d'hospitalisation avant J14 : Lors de la sortie d'hospitalisation, comme pour les patients inclus en consultation, le patient a reçu les mêmes informations avec la remise d'une enveloppe préimbrée et le questionnaire. Pour respecter la même procédure pour tous les patients inclus, l'infirmier a procédé à un appel téléphonique à J14 (+/- 3 jours) et a vérifié les points demandés.

## V.2 Résultats des retours des questionnaires

L'ensemble des retours attendus à 100% est de 231 questionnaires. Nous avons obtenu 200 questionnaires aux données analysables, ce qui représente un taux de 87%. Les caractéristiques des données non prises en comptes dans l'analyse statistique du test-retest sont détaillées dans le Tableau 9.

<b>Caractéristiques des patients sans V2</b>	<b>N = 31</b>	<b>% = 13</b>
Poussée de SEP entre V1 et V2	3	1%
Modification traitement TAR entre V1 et V2	5	2%
V2 hors délais et questionnaire incomplet (J14 +/- 3J)	4	2%
Pas de retour V2	19	8%

**Tableau 9 : Caractéristiques des patients non pris en comptes pour le Test-Retest**

Les raisons des données manquantes sont principalement les non-retours du second questionnaire à un taux de 8%. Nous observons secondairement celles liées à l'évolution de la maladie : 3 patients avec une poussée de SEP et 5 patients avec la nécessité de modification de leurs traitements pour les TAR. Enfin, 2% de patients ont

renvoyé le second questionnaire au-delà des J14 +/- 3 jours, avec le questionnaire non répondu dans sa totalité.

### V.3 Description de la population Test-Retest

200 patients ont suivi la procédure de l'étude et ont renvoyé le questionnaire rempli. Leurs données sont prises en compte dans l'analyse statistique de la phase test-retest. Elles sont déclinées dans le Tableau 10 suivant :

<b>Population</b>	N = 200
Age, Moyenne (sd)	49.1 (11,8)
<b>Sexe, n (%)</b>	
Hommes	56 (28)
Femmes	144 (72)
<b>Type d'inclusion, n (%)</b>	
Hospitalisation	47 (23,5)
Consultation	153 (76,5)
Nombre d'années diagnostic SEP, Moyenne (sd)	14.5 (10,5)
EDSS, Moyenne (sd)	4.6 (1,8)

Tableau 10 : Description de la population de la phase Test-Retest

Nous ne notons aucune différence dans ces descriptions par rapport à celles des 231 patients de la première visite car il s'agit pratiquement de la même population, à la différence des 31 données manquantes dans cette phase. Les mêmes résultats concernent :

- L'âge,
- Nous retrouvons 2% de plus d'hommes dans la population des retours du deuxième questionnaire,
- Le recrutement reste identique en termes de pourcentage que ce soit en hospitalisation ou en consultation,
- La moyenne du nombre d'années de diagnostic SEP est de 14 ans,
- La moyenne de l'EDSS est de 4.

## V.4 Résultats statistiques de la fidélité test-retest

Le calcul statistique utilisé pour la reproductibilité du questionnaire est le calcul du coefficient de corrélation intra classe (ICC). L'ICC de notre étude est donné dans le Tableau 9. D'une manière générale, il renseigne sur la fiabilité des évaluations, et dans le cadre de cette étude, il compare la variabilité des deux questionnaires d'un même patient à la variation totale de l'ensemble des questionnaires et de tous les patients.

Plus un ICC est élevé (proche de 1), plus il existe une grande similitude entre les valeurs d'un même groupe. A contrario, un ICC faible (proche de 0) signifie l'inverse. Par convention, il est admis que le coefficient de corrélation intra classe est :

- Très bon si  $ICC \geq 0,91$ ,
- Bon si  $0,90 \leq ICC \leq 0,71$ ,
- Modéré si  $0,70 \leq ICC \leq 0,51$ ,
- Médiocre si  $0,50 \leq ICC \leq 0,31$ ,
- Très mauvais ou nul si  $ICC \leq 0,30$ .

Les résultats de l'ICC du score total du questionnaire STAR-SEP est de 0,89, et les 3 sous domaines ont un ICC supérieur à 0,7 chacun. Nous obtenons de bons résultats selon les valeurs de référence de l'ICC, ce qui signifie une bonne fidélité et reproductibilité du questionnaire STAR-SEP (Tableau 11).

<b>QSTAR</b>	<b>Coefficient de corrélation intra classe = ICC</b>
Score total	0,89
Domaine des symptômes	0,87
Domaine des traitements	0,79
Qualité de vie	0,79

Tableau 11 : Résultats ICC du Test-Retest

Tous ces résultats ont permis au panel d'experts de valider le questionnaire final. Ce dernier est composé de 19 questions dans sa totalité, et sa répartition se décline comme suit (Annexe 13) :

- 14 questions sur les symptômes,
- 4 questions sur l'utilisation des traitements,
- 1 question sur l'impact des troubles anorectaux sur la qualité de vie du patient.

## VI. RESULTATS STATISTIQUES SECONDAIRES

Dans ce chapitre, nous donnons les résultats des différentes évaluations complémentaires réalisées en parallèle du questionnaire STAR-SEP, de manière individuelle et spécifique au questionnaire, mais également en mettant en lumière l'existence ou non des interrelations avec les différents domaines du questionnaire STAR-SEP, et plus spécifiquement avec le domaine de la qualité de vie.

Nous souhaitons connaître si les éléments comme le handicap fonctionnel évalué par l'**EDSS**, l'impression globale du patient de la sévérité de leurs TAR à travers le **PGI-S**, ou encore les troubles cognitifs à travers le **SDMT** ont un impact sur la QDV des TAR des patients dans notre étude. En effet, cet impact est souvent décrit à travers les différents symptômes provoqués dans la SEP.

### **Spécificité des figures avec la QDV :**

- QDV 0 = pas du tout gêné par les TAR,
- QDV 1 = un peu gêné par les TAR,
- QDV 2 = beaucoup gêné par les TAR,
- QDV 3 = énormément gêné par les TAR.

### VI.1 Expanded Disability Status Scale (EDSS)

#### VI.1.1 Résultats EDSS

L'EDSS est une échelle de cotation du système fonctionnel chez les patients atteints de SEP. Elle va de 0 à 10. Le chiffre le plus bas, donc 0, représente un examen neurologique normal. La cotation commence à 1, et à partir de 1, l'échelle augmente tous les 0,5 points. 10 représente le décès du patient lié à sa pathologie de SEP.

L'analyse des résultats de notre population montre un EDSS assez hétérogène allant de 1 à 8,5 avec une concentration plus importante entre 5 et 7 (Figure 21).

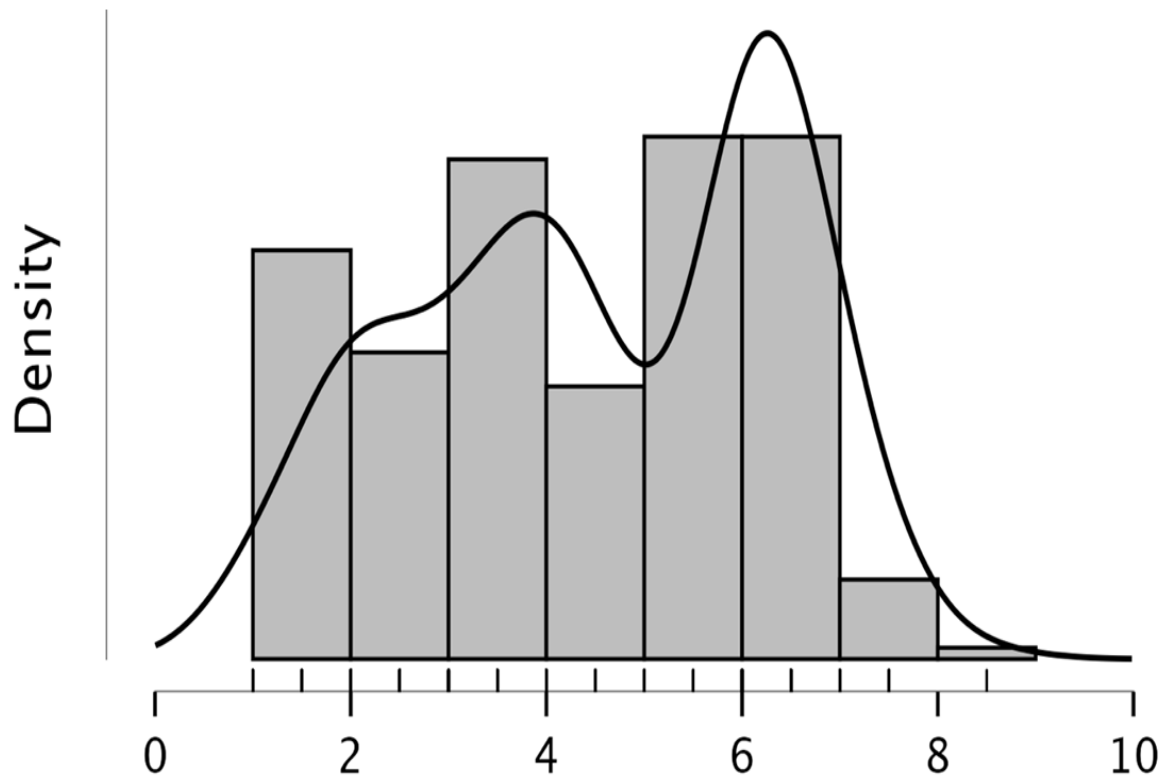


Figure 21 : Distribution EDSS

La population la plus valide avec un EDSS coté de 0 à 5 représente 57 % de la totalité de la population dans l'étude, et 43 % ont un EDSS coté de 5,5 jusqu'à 8,5. Nous notons néanmoins que 19% de notre population a un EDSS à 6.

#### VI.1.2 : Corrélation EDSS et QDV TAR

Il existe une corrélation entre EDSS et la QDV des TAR, plus l'indice fonctionnel par l'EDSS est élevé, plus la QDV anorectale est altérée (Tableau 12).

Pearson's Correlations

Variable		Age	Q19_QdV	Q-STAR_ScoreTot	score-constip	score-IF	Tot_Symp	score-trait	Score_NBD	SDMT	EDSS
1. Age	Pearson's r	—									
	p-value	—									
2. Q19_QdV	Pearson's r	-0.049	—								
	p-value	0.459	—								
3. Q-STAR_ScoreTot	Pearson's r	0.037	0.742	—							
	p-value	0.579	< .001	—							
4. score-constip	Pearson's r	-0.096	0.600	0.804	—						
	p-value	0.148	< .001	< .001	—						
5. score-IF	Pearson's r	0.092	0.578	0.791	0.373	—					
	p-value	0.164	< .001	< .001	< .001	—					
6. Tot_Symp	Pearson's r	-0.003	0.711	0.962	0.831	0.825	—				
	p-value	0.963	< .001	< .001	< .001	< .001	—				
7. score-trait	Pearson's r	0.118	0.579	0.771	0.485	0.459	0.569	—			
	p-value	0.073	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	—			
8. Score_NBD	Pearson's r	-0.012	0.573	0.692	0.526	0.591	0.674	0.514	—		
	p-value	0.859	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	—		
9. SDMT	Pearson's r	-0.366	-0.086	-0.076	-0.041	-0.031	-0.043	-0.128	-0.073	—	
	p-value	< .001	0.193	0.252	0.539	0.644	0.515	0.051	0.268	—	
10. EDSS	Pearson's r	0.415	0.236	0.247	0.185	0.138	0.195	0.291	0.183	-0.342	—
	p-value	< .001	< .001	< .001	0.005	0.036	0.003	< .001	0.005	< .001	—
11. Q-Star_TempS_V1	Pearson's r	0.293	0.047	0.121	0.078	0.089	0.101	0.129	0.101	-0.458	0.131
	p-value	< .001	0.475	0.067	0.235	0.179	0.126	0.051	0.125	< .001	0.047

Tableau 12 : Corrélacion EDSS et QDV TAR

## VI.2 Patient global impression of severity (PGI-Sévérité)

### VI.2.1 Résultats PGI-Sévérité

Le PGI-Sévérité est une échelle qui évalue l'impression globale du patient sur la sévérité de son problème. Dans le cadre de cette étude, il s'agit des troubles anorectaux. Il existe 4 modalités de réponses :

- Normal,
- Léger,
- Modéré,
- Sévère.

Les résultats sont représentés par la Figure 22. Presque 14% des patients confirment que l'état de leurs troubles digestifs est sévère, et 34,6% estiment qu'il est modéré. Mais d'une manière générale, nous constatons que la moitié de la population de notre étude se situe dans la zone des « léger » et « normal » (51,5%), avec l'autre moitié dans la zone des « modéré » et « sévère ».

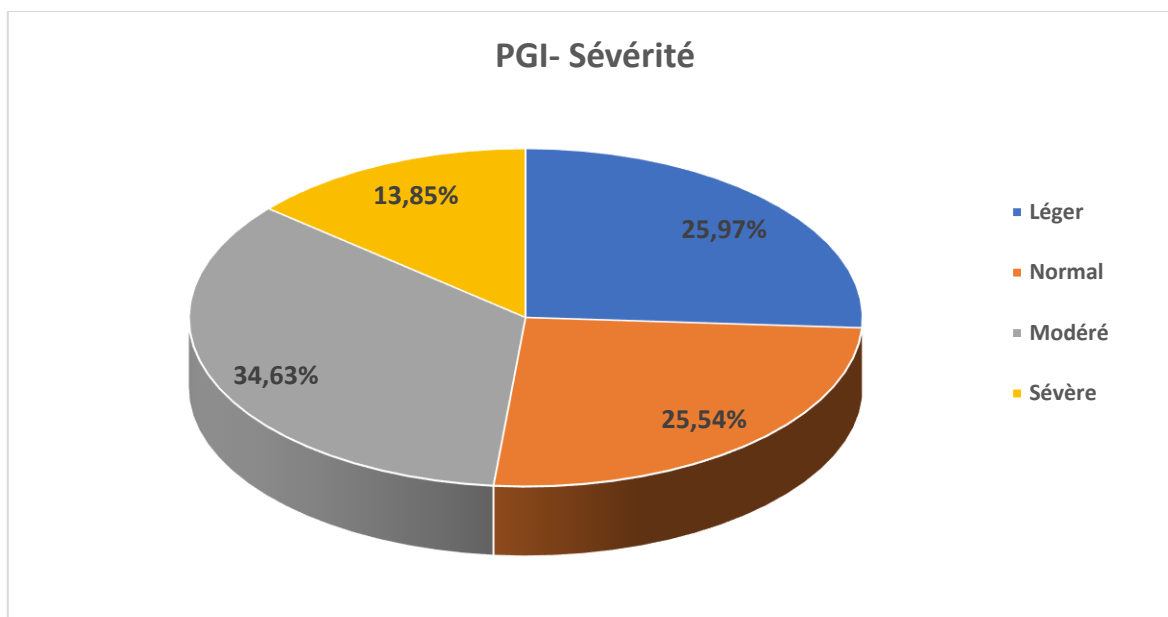


Figure 22 : Résultats PGI-Sévérité

### VI.2.2 Corrélation PGI-Sévérité et Q-STAR

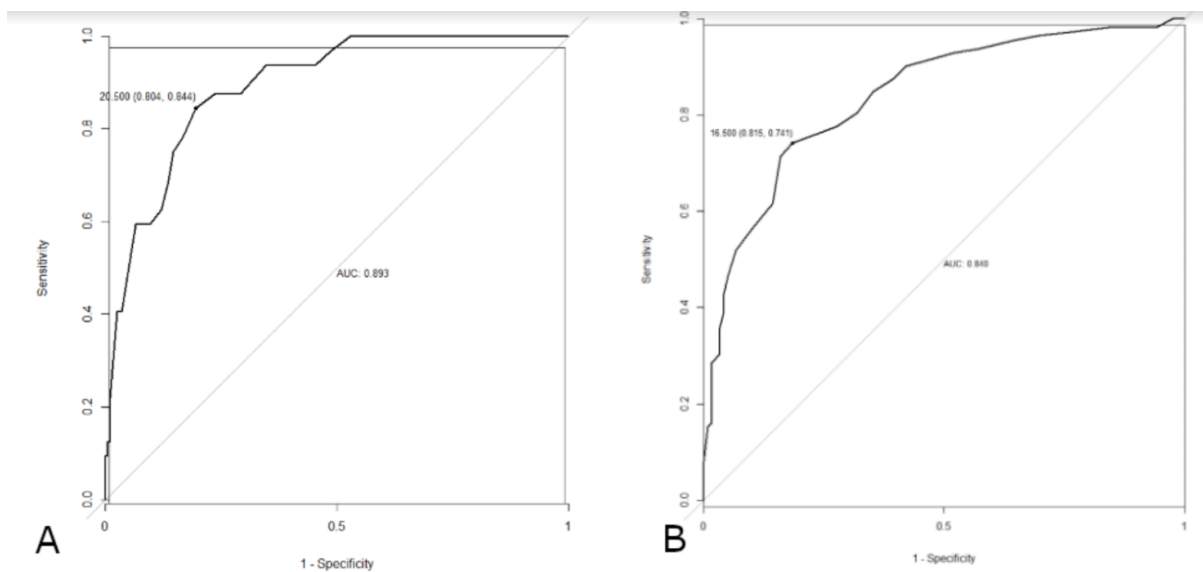
Pour déterminer les scores seuils, nous avons créé deux variables binaires à partir de l'PGI-S. Une variable considérant comme grave versus modérée + légère + normale, et une variable considérant comme grave + modérée versus légère + normale. Les seuils du Q-STAR ont été déterminés à l'aide de courbes ROC pour chaque variable. La qualité de l'ajustement de la prédiction a été établie en calculant la courbe AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristic). Une AUROC > 0,7 est un signe de bonne adéquation (Figure 23).

Les résultats des catégories Q-STAR et PGI-S sont présentés dans le tableau 13. Les scores seuils et les résultats des analyses ROC sont présentés dans la figure 23. Le seuil des troubles anorectaux sévères est estimé à  $\geq 21$  (AUROC = 0,89, IC 95 % = [0,84 ; 0,94]), un score compris entre 17 et 20 indique un état modéré, et un score  $\leq 16$  indique un état léger.

PGI-S category	STAR-Q score Mean $\pm$ sd	STAR-Q Median [Q1;Q3]	Minor dysfunction (STAR-Q : 0-16)	Moderate dysfunction (STAR-Q : 17-20)	Severe dysfunction (STAR-Q $\geq 21$ )	Total
Severe	28.0 $\pm$ 7.3	29 [22.75 ; 32]	1.5% (n=2)	9.1% (n=3)	40.9% (n=27)	32
Moderate	19.2 $\pm$ 7.3	19 [14 ; 24.25]	22.7% (n=30)	57.6% (n=19)	47.0% (n=31)	80
Mild and unpresent	11.6 $\pm$ 6.2	11 [7 ; 16]	75.7% (n=100)	33.3% (n=11)	12.1% (n=8)	119
<b>Total</b>			132 (57.1%)	33 (14.3%)	66 (28.6%)	231

Tableau 13 : Q-STAR SCORE VERSUS PGI-S IMPACTE PAR LES TROUBLES ANORECTAUX





**Figure 23 : ANALYSE PAR COURBE ROC**

### VI.2.3 Corrélation PGI-Sévérité et QDV TAR

Après corrélation du PGI-Sévérité à l'évaluation de la QDV des TAR de notre population, les résultats sont explicités dans la Figure 24.

20% de notre population ne sont pas du tout gênés sur le plan anorectal car ils ne sont pas sévèrement atteints. Les autres caractéristiques des patients nous révèlent que :

- 4% ont des troubles peu sévères mais sont beaucoup gênés,
- 16% ont des troubles modérés mais sont beaucoup et énormément gênés,
- 12% ont des troubles sévères et sont beaucoup et énormément gênés,
- 2% ont des troubles sévères mais sont peu gênés.

Les résultats montrent que la QDV n'est pas très affectée quand les patients estiment que leurs symptômes ne sont pas très sévères (léger, normal et modéré).

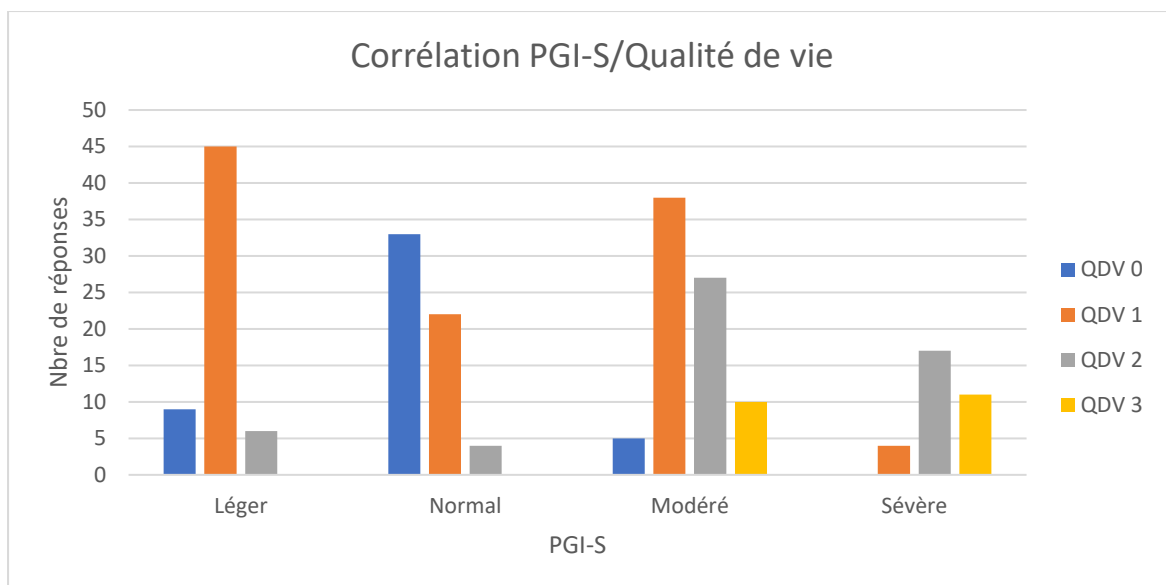


Figure 24 : Corrélation PGI-S et QDV TAR

### VI.3 Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Le SDMT est un test validé dans la SEP qui permet une évaluation en 5 minutes des fonctions cognitives du patient (attention, perception visuospatiale, mémoire de travail et vitesse psychomotrice). Le test est chronométré (90 secondes), et le patient doit substituer des chiffres correspondant aux symboles tout en ayant une contrainte de temps. La personne qui chronomètre doit noter les bonnes réponses données par le patient.

Le score maximal est de 110 bonnes réponses. Au-dessus de 55 bonnes réponses, les fonctions cognitives sont préservées. Sinon, il est conseillé d'orienter le patient vers un bilan neuropsychologique plus complet.

#### VI.3.1 Résultats SDMT

Les résultats indiquent une atteinte des fonctions cognitives dans plus de 4/5<sup>ème</sup> des patients évalués (Figure 25).

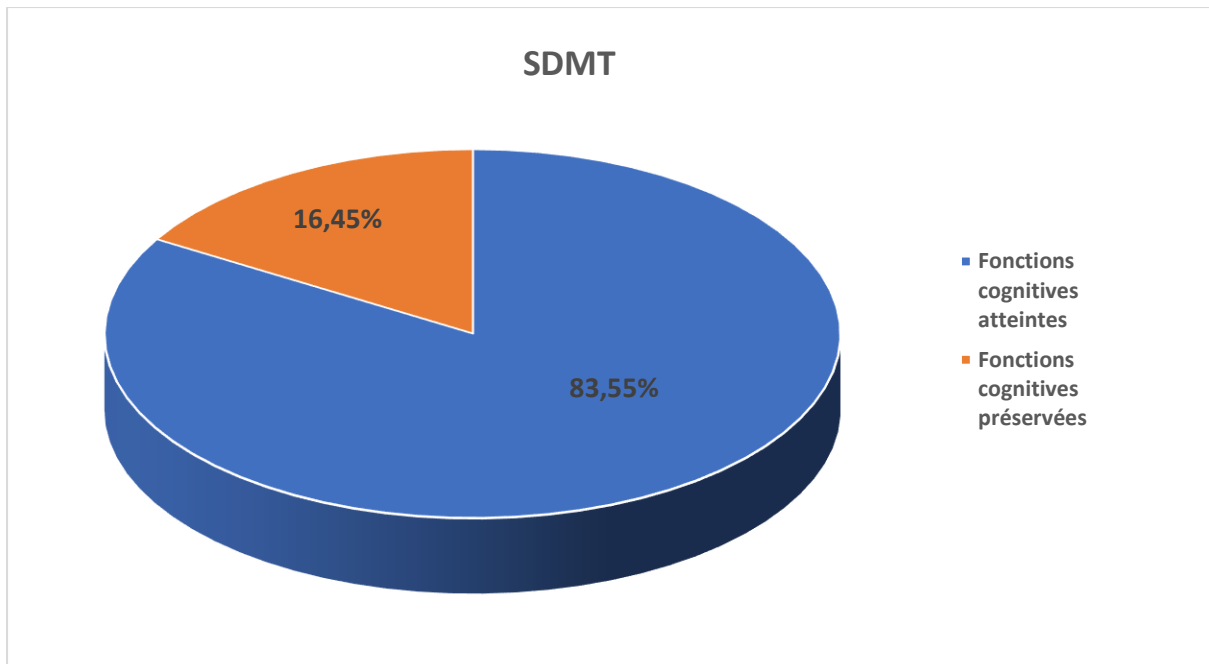


Figure 25 : Résultats SDMT

### VI.3.2 Corrélation SDMT et QDV TAR

En corrélant le SDMT à l'évaluation de la QDV des TAR de notre population, nous obtenons les résultats visibles dans le Tableau 15.

Comme attendu, Il n'existe pas de corrélation entre les résultats de l'évaluation des fonctions cognitives et la QDV anorectale dans notre population, en revanche comme habituellement retrouvé, le SDMT est corrélé avec l'âge du sujet donc probablement corrélé avec la durée de la Sclérose En Plaques.

Pearson's Correlations

Variable		Age	Q19_QdV	Q-STAR_ScoreTot	score-constip	score-IF	Tot_Symp	score-trait	Score_NBD	SDMT	EDSS
1. Age	Pearson's r	—									
	p-value	—									
2. Q19_QdV	Pearson's r	-0.049	—								
	p-value	0.459	—								
3. Q-STAR_ScoreTot	Pearson's r	0.037	0.742	—							
	p-value	0.579	< .001	—							
4. score-constip	Pearson's r	-0.096	0.600	0.804	—						
	p-value	0.148	< .001	< .001	—						
5. score-IF	Pearson's r	0.092	0.578	0.791	0.373	—					
	p-value	0.164	< .001	< .001	< .001	—					
6. Tot_Symp	Pearson's r	-0.003	0.711	0.962	0.831	0.825	—				
	p-value	0.963	< .001	< .001	< .001	< .001	—				
7. score-trait	Pearson's r	0.118	0.579	0.771	0.485	0.459	0.569	—			
	p-value	0.073	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	—			
8. Score_NBD	Pearson's r	-0.012	0.573	0.692	0.526	0.591	0.674	0.514	—		
	p-value	0.859	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	—		
9. SDMT	Pearson's r	-0.366	-0.086	-0.076	-0.041	-0.031	-0.043	-0.128	-0.073	—	
	p-value	< .001	0.193	0.252	0.539	0.644	0.515	0.051	0.268	—	
10. EDSS	Pearson's r	0.415	0.236	0.247	0.185	0.138	0.195	0.291	0.183	-0.342	—
	p-value	< .001	< .001	< .001	0.005	0.036	0.003	< .001	0.005	< .001	< .001
11. Q-Star_TempS_V1	Pearson's r	0.293	0.047	0.121	0.078	0.089	0.101	0.129	0.101	-0.458	0.131
	p-value	< .001	0.475	0.067	0.235	0.179	0.126	0.051	0.125	< .001	0.047

Tableau 14 : Corrélation SDMT et QDV TAR

## VI.4 Neurologic Bowel Dysfunction et qualité de vie des troubles anorectaux

Nous avons déjà montré les résultats du NBD dans un chapitre précédent car dans cette étude, le NBD est utilisé comme élément de validité contre-critère par rapport à STAR-SEP.

Pour rappel, nous observons une corrélation positive mais plus faible entre le NBD et la QDV du QSTAR comme le montre le Tableau 15.

QSTAR	Corrélation NBD (coefficient de Pearson)
Score total	0.69 (p < 0.001)
Domaine des symptômes	0.67 (p < 0.001)
Domaine des traitements	0.51 (p < 0.001)
Qualité de vie	0.57 (p < 0.001)

Tableau 15 : Corrélation NBD et QDV TAR

## VI.5 Le temps du remplissage Q-STAR

Le temps passé à remplir le questionnaire par le patient lors de la première visite est chronométré par les équipes.

Pour une bonne compréhension des résultats, nous avons regroupé ce temps dans 2 intervalles :

- Moins de 5 minutes,
- Plus de 5 minutes.

Nous observons que 68% des patients ont rempli le questionnaire en moins de 5 minutes (Figure 26).

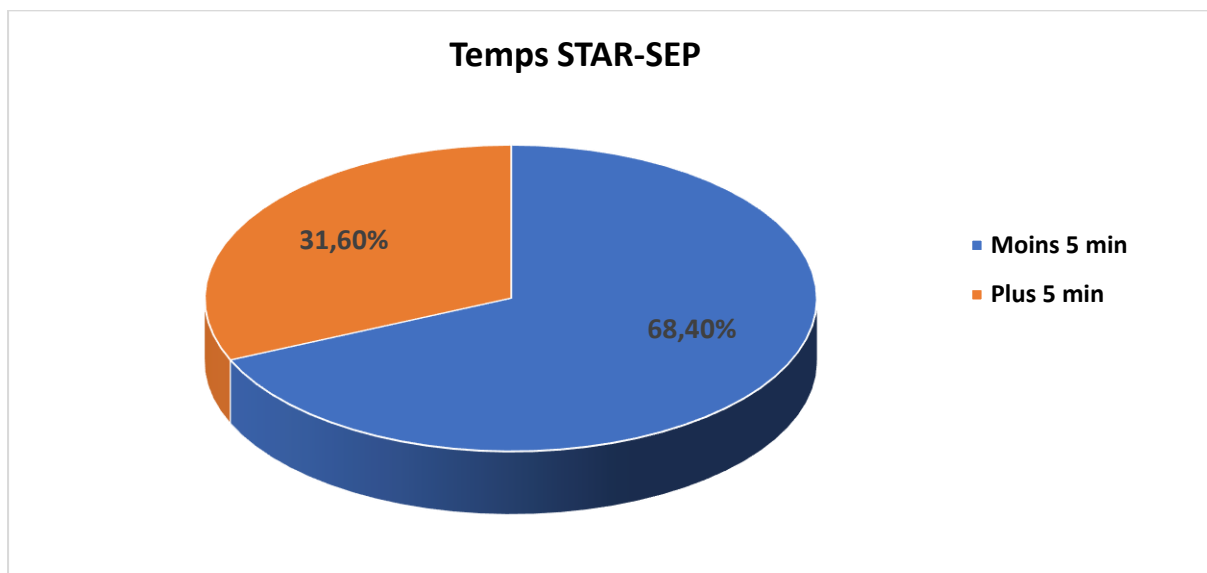


Figure 26 : Résultats du temps de remplissage questionnaire STAR-SEP

## CHAPITRE 4 : DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Nous allons discuter dans cette partie des différentes données de notre étude.

### I. LES QUESTIONNAIRES ET LEUR VALIDATION

#### I.1 Généralités des questionnaires

Les questionnaires sont très souvent utilisés dans la pratique clinique ainsi que dans les travaux scientifiques comme la recherche, traduisant l'importance de leur intérêt. Nous avons vu dans les premiers chapitres qu'il existe de nombreux questionnaires et des échelles pour évaluer les différents symptômes et/ou la qualité de vie, facilitant les prises en charge des patients.

Pour autant, tous les questionnaires ne s'équivalent pas car ils ne possèdent pas toujours de bons critères psychométriques, tels que la validité, la fidélité, et la sensibilité au changement. De plus, il est également important de vérifier au sein de quelle population le questionnaire a été validé car l'utilisation d'un questionnaire généraliste ou non spécifique ne donne pas de résultats fiables.

Partant de ce principe, dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de questionnaire représentant un « Gold-standard » dans l'évaluation des troubles anorectaux dans la population des patients atteints de sclérose en plaques. Nous avons vu précédemment que le questionnaire NBD est utilisé mais il est seulement validé chez les patients blessés médullaires. La construction et la validation d'un questionnaire adapté à l'évaluation des troubles anorectaux dans la population des patients SEP est incontournable quant à l'importance et à l'impact de leurs symptômes sur leur qualité de vie.

#### I.2 La construction du QSTAR

Nous nous sommes basés sur la mise au point de Fermanian de 2005 portant sur la : « *Validation des échelles d'évaluation en médecine physique et de réadaptation : comment apprécier correctement leurs qualités psychométriques* » (229) pour construire les différentes étapes de création et de validation du questionnaire QSTAR dans le but d'obtenir un questionnaire de bonnes qualités psychométriques.

Comme dans toute étude clinique, la construction d'un questionnaire nécessite à la fois du temps et de l'organisation. Nous ne reprenons pas dans ce sous chapitre le déroulé de la construction mais il nous semble important d'évoquer les points clés dans la construction du QSTAR.

La rédaction d'un cahier des charges a permis un bon déroulement de l'étude. Plus le cahier des charges est détaillé, moins il y a d'oublis, cela a ainsi favorisé l'organisation des différentes étapes de construction du QSTAR.

Un rétroplanning avait également été contributif au respect du timing, de l'entretien qualitatif auprès des patients jusqu'à l'étude de faisabilité. Le respect des étapes de la construction du questionnaire, du modèle conceptuel à la version pré-finale du QSTAR avec le panel d'experts a également été décisif dans l'avancement de l'étude.

Au départ, 8 centres au niveau national ont accepté de participer à la validation de la version pré-finale du QSTAR. La multiplicité des centres diminue le nombre d'inclusion de patients par centre, ce qui réduit normalement le temps des inclusions donc de l'étude de validation. Au final, 6 centres sont actifs avec des inclusions très inéquitables. Cela nécessite une compensation de recrutement de certains d'entre eux afin d'atteindre le nombre de patients attendus pour la significativité des données statistiques, et ceci peut être un biais pour l'interprétation statistique sur l'effet centre. Pour autant, notre étude ne prend pas en compte les données socio-économiques, le niveau d'étude... dans les analyses, et un petit glossaire a permis une compréhension facile pour le remplissage du questionnaire.

Les  $\frac{3}{4}$  des patients inclus sont vus en consultation soit pour la première fois, soit en consultation de suivi, et le dernier  $\frac{1}{4}$  représentent des patients en hospitalisation classique et/ou en HDJ. Ce sont les recrutements attendus compte tenu de notre spécialité car la Neuro-Urologie existe dans les consultations et les HDJ, mais pour l'hospitalisation classique, elle est dans la plupart des cas incluse dans les services de rééducation et de réadaptation fonctionnelle.

Il est important de souligner que la phase d'inclusion de la validation clinique du questionnaire s'est déroulée durant les 2 premières vagues de Covid-19, ce qui pourrait expliquer en partie des centres non actifs avec des modifications des structures d'accueil des services durant la phase pandémique. Il y a eu une grande volonté des centres participatifs dans les inclusions des patients en vue de finaliser le QSTAR.

### I.3 Questionnaire STAR et les autres questionnaires

Cette étude est réalisée dans le but de construire et de valider un questionnaire spécifique dans la prise en charge des TAR chez les patients atteints de SEP. La validation du QSTAR lui donne une place prépondérante dans l'évaluation des TAR dans la SEP.

Les équipes disposent maintenant d'un outil spécifiquement validé pour leur utilisation au quotidien. QSTAR peut être proposé lors des consultations en Neuro-Urologie, de manière systématique, au même titre que les questionnaires sur les TVS et TGS dans l'objectif d'une évaluation globale du handicap périnéal. Le questionnaire peut également être proposé dans les services d'hospitalisation classique de Neurologie

par exemple, ce qui favorise l'expression des patients atteints de SEP sur ce problème (s'il existe), ce qui permet à l'équipe de proposer une prise en charge adaptée.

Les équipes de rééducation et de Neuro-Urologie peuvent utiliser le QSTAR comme un outil d'évaluation de l'efficacité d'un traitement. Il peut être donné au patient pour un remplissage à domicile avant le début d'un traitement ou avant une consultation, le questionnaire sera de ce fait complété et ramené dans le service. Également, QSTAR peut être fourni dès l'accueil de la consultation, ce qui permet au patient de le remplir en salle d'attente, avant la consultation.

QSTAR est composé de 3 domaines distincts qui sont la constipation et/ou dyschésie, les traitements, et enfin la QDV. Nous pouvons utiliser QSTAR à la fois dans :

- L'évaluation des symptômes et/ou une dyschésie,
- Le suivi de l'évolution des symptômes,
- L'impact des traitements prescrits sur les symptômes,
- L'évaluation de la QDV anorectale du patient,
- L'impact des traitements prescrits sur la QDV du patient.

Bien que QSTAR dispose de plusieurs domaines d'évaluation, il peut être complété par d'autres questionnaires comme le PGI sévérité pour apprécier davantage le ressenti du malade. Un patient avec un symptôme clinique que nous considérons comme léger peut le percevoir comme très sévère, étant donné que tout dépend du vécu et de l'histoire personnelle du patient.

## II. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION DE L'ETUDE

Nous sommes conscients que les caractéristiques de notre population ne font pas partie des données principales, mais il nous semblait important de les analyser afin de bien connaître leur représentativité et l'existence ou non d'une spécificité dans notre recrutement. Par la suite, nous verrons les données secondaires telles que l'EDSS, le PGI-S, le SDMT, et pour terminer, le QSTAR avec le NBD qui représentent notre objectif principal.

La population des 231 patients inclus dans l'étude de la validation du questionnaire STAR est représentative des populations décrites dans l'épidémiologie de la SEP avec quelques disparités :

- **Le sex-ratio** : avec 26,4% d'hommes et 73,6% de femmes inclus dans l'étude, nous obtenons une répartition d'environ 1/3 d'hommes et 2/3 de femmes, ce qui correspond au sex-ratio de cette population (2).
- **Les formes cliniques de la SEP** : notre population recrutée représente un peu plus de la moitié des patients rémittents récurrents (56,7%), ce qui est loin des 85% décrits par des études épidémiologiques (27). Cela s'explique par le fait que seulement 1/4 des patients sont inclus lors d'une hospitalisation et 3/4 en consultation, reflétant l'activité des centres participants. De plus, il n'y a pas de



données précisant le taux de « primo-consultant », et il est probable que les patients soient suivis de manière récurrente dans ces services, avec une évolution de la maladie déjà présente. Cette probabilité explique le taux de 25,5% de patients avec la forme secondairement progressive. La dernière forme de primaire progressive représente 17,8%.

- La moyenne du nombre d'années de diagnostic SEP est de 14 ans, ce qui confirme que la majorité des patients participant ne sont pas que les « primo consultants », mais sont suivis dans les services participant à l'étude au moment de leur consultation.

La répartition de la population dans la phase test-retest est la même que celle dans la phase initiale, ainsi que leurs caractéristiques.

Trente et un patients n'ont pas participé à la phase test-retest (13%). Ce sont des schémas attendus dans cette étude car la SEP est une maladie évolutive, et malgré un temps assez court entre les deux questionnaires, les modifications de traitement et/ou de la maladie sont possibles. Le nombre de questionnaires non retournés malgré nos sollicitations est de 19, soit 8%. Dans l'ensemble, nous pouvons dire que pour la phase test-retest, le taux des répondants reste très élevé, à 87%.

### III. RESULTATS DES DONNEES SECONDAIRES RECUEILLIES

#### III.1 EDSS

Dans notre étude, la moyenne de l'EDSS est à 4,6. Les patients sont scorés comme étant valides, moins atteints sur le plan moteur et avec un périmètre de marche possible et une autonomie conservée pour les activités de la vie quotidienne.

La population la plus valide avec un EDSS coté de 0 à 5 représente 57 % de la totalité de la population dans l'étude, et 43 % ont un EDSS coté de 5,5 jusqu'à 8,5.

Nous notons néanmoins que presque 1/5<sup>ème</sup> de notre population a un EDSS à 6. Cette cotation indique qu'une utilisation d'une aide technique unilatérale (comme une canne, une canne anglaise ou une béquille) est nécessaire, de manière constante ou intermittente, et les patients peuvent parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire.

Le tiers restant de la population de notre étude est dépendant d'une tierce personne pour les activités de la vie au quotidien car la mobilité se réduit à une marche de 5 mètres au maximum et avec aide. Ces patients sont essentiellement confinés au fauteuil roulant et y restent jusqu'à 12 heures par jour.

La corrélation avec les données de la QDV de ce groupe de patients avec une atteinte fonctionnelle sévère ne démontre pas d'impact important sur leur QDV. Il peut être surprenant de constater que les patients avec un EDSS élevé ont une QDV qui s'en

retrouve moins impactée que ceux ayant un EDSS moyen (EDSS = 6). Une hypothèse explicative de ce constat est que les patients les plus dépendants physiquement sont également dépendants de tous les soins et traitements, et qu'ils ont très probablement une prise en charge par des IDE, des aides-soignants ou des équipes de soins au domicile. En effet, leur TAR sont régulés par des lavements et ces soins sont gérés par les équipes à domicile. Le patient lui-même n'a pas besoin de réaliser ces gestes techniques, ce qui peut expliquer la non-atteinte ou le fait d'être peu gêné dans leur QDV.

Parallèlement à cela, 11% de notre population avec un EDSS à 6 cotent l'impact sur la QDV comme étant beaucoup ou énormément gênée. Ce sont les patients qui sont encore autonome pour certains gestes de la vie quotidienne, et qui effectuent quelques pas avec une aide technique. Contrairement au groupe précédent, du fait que ces patients gardent une certaine autonomie, ils ne sont pas dépendants d'un IDE au domicile pour les aider, et ils réalisent eux-mêmes leurs soins (lavements, injections, et probablement réalisation des auto sondages...). Nous savons que plus de 80% des patients atteints de SEP ont des troubles vésico-sphinctériens associés à leurs TAR, et les effets secondaires des traitements pour ces TVS aggravent la constipation préexistante de ces patients (144).

Ces contraintes de soins sont parfois majorées par d'autres symptômes comme la douleur lors de l'immobilité liée au fait de devoir rester sur les toilettes pendant plus d'une demi-heure pour les lavements, les douleurs abdominales induites par l'inefficacité des traitements des TAR, la fatigue liée aux séquences de soins... Ceci peut tout à fait traduire l'impact important de leur gêne.

### III.2 PGI Sévérité

Presque la moitié des patients de notre étude estiment que la sévérité de leurs troubles anorectaux est légère voire normale. Nous savons que la constipation dans la population générale peut atteindre les 20% (180) ; nos patients peuvent ainsi avoir une constipation préexistante et ils n'ont pas atteint le stade d'être gêné par ce trouble. A l'inverse, l'autre moitié des patients considèrent leur TAR comme modéré ( $\frac{1}{4}$  des patients) et sévère ( $\frac{1}{4}$  des patients). Une des limites de notre étude est de ne pas disposer des antécédents anorectaux de ces patients. Il serait intéressant de connaître le statut anorectal antérieur de ceux considérant leurs troubles comme « sévères » pour comprendre si ces derniers sont préexistants et s'ils se sont aggravés avec la maladie ou bien s'il s'agit de troubles débutants au décours de la SEP.

La corrélation entre le score PGI-S et la QDV évaluée avec le Q-STAR donne des résultats très variés et intéressants pour comprendre notre population d'étude (Figure 24).

20% de notre population n'est pas du tout gênée sur le plan anorectal car elle n'est pas sévèrement atteinte. Ces résultats logiques nous confirment que les patients atteints de SEP n'ont pas tous des troubles anorectaux. Ce constat peut être approfondi en associant les autres caractéristiques comme le statut fonctionnel du

patient, le nombre d'années dans la maladie, le type de SEP... En effet, Chia et al. ainsi que Bakke et al. ont retrouvé dans leurs études que la sévérité et la durée de la maladie majorent les TAR (184, 185). Toutefois, 2% des patients indiquent que leurs troubles sont sévères mais qu'ils sont peu gênés, et que leur QDV est peu impactée. Là encore, nous n'avons pas toutes les données pour affirmer que ce sont peut-être ces patients qui utilisent des irrigations coliques transanales réalisées par une IDE au domicile de façon régulière, et qui donnent des résultats satisfaisants pour les patients en termes de symptômes ressentis.

Par ailleurs, une partie de la population note l'impact des TAR sur leur QDV (cotée comme beaucoup ou énormément gênée), alors que 4% de ces patients ont des troubles peu sévères sur le PGI-S. En effet, les TAR concernent à la fois la constipation et l'IF, et une constipation mal équilibrée peut engendrer une IF. D'une manière générale, la constipation peut être prise en charge de différentes façons en fonction des expériences personnelles, et les thérapeutiques sont nombreuses et variées. Nous disposons des remèdes traditionnels transmis de génération en génération, des breuvages trouvés sur Internet, jusqu'à la vente en libre-service de traitements sans avoir besoin d'une ordonnance. Tout ce pan de traitements peut aider occasionnellement à soigner une constipation transitoire ou situationnelle (comme lors d'un voyage). Nous pouvons comprendre que malgré ces possibilités de traitements, le patient peut être très gêné car le traitement symptomatique ne répond pas à une thérapeutique globale.

Nous notons que  $\frac{1}{4}$  de notre population possède des TAR modérés à sévères, et qu'ils se retrouvent très gênés par ces troubles. Cette situation souligne ce que nous avons évoqué précédemment, mais des éléments nous manquent pour savoir s'il s'agit d'une situation ancienne ou récente.

Les derniers résultats statistiques de corrélation entre Q-STAR et PGI-S ont permis de déterminer 3 catégories pour Q-STAR. Les symptômes sont légers lorsque c'est  $\leq 16$ , modéré quand c'est compris entre 17 et 20, et sévères quand c'est  $\geq 21$ . En plus de l'utilisation des différents sous-scores du Q-STAR, ces cut-off peuvent faciliter la lecture rapide des professionnels, l'interprétation ainsi que le suivi clinique des troubles anorectaux des patients SEP.

### III.3 SDMT

Le SDMT a été utilisé pour évaluer des difficultés cognitives dans la population de notre étude. Les résultats dénotent un écart significatif des deux groupes de patients. Dans notre population, 83% ont des fonctions cognitives atteintes, alors que la prévalence estimée de ces troubles se situe entre 40 et 65% (127,129). Ceci rejoint les analyses du chapitre « des troubles cognitifs » quant à l'importance de l'évaluation de ces troubles dans la SEP et dans la compréhension de la population d'étude.

Plus de  $\frac{4}{5}$ <sup>ème</sup> de nos patients d'étude nécessiteraient un bilan neuropsychologique plus complet, afin de déterminer avec précision le degré et le type de troubles cognitifs atteints.

La distribution est hétérogène sur l'impact de la QDV anorectale. Nous notons néanmoins qu'il n'est pas en corrélation avec une atteinte des fonctions cognitives dans notre étude.

### III.4 Q-STAR-SEP et NBD

A notre connaissance, QSTAR est le premier questionnaire validé pour évaluer les troubles anorectaux chez les patients souffrant de SEP. Ce nouveau questionnaire est facilement compris et accepté par les patients, et le temps de remplissage du questionnaire est inférieur à 5 minutes.

Le QSTAR a montré de très bonnes propriétés psychométriques pour tous les domaines et pour le score total avec un très bon coefficient  $\alpha$  de Cronbach dans chaque sous-domaine, et pour le score total ( $\alpha = 0,84$ ). STAR-Q a également une très bonne reproductibilité pour le score total (ICC = 0,89) et dans chaque domaine.

A ce jour, l'utilisation du questionnaire NBD dans l'évaluation des TAR dans la SEP est une pratique courante par les équipes de Neuro-Urologie car les équipes ne disposent pas d'autre questionnaire plus spécifique et plus adapté. Le Tableau 9 nous montre une corrélation significative entre le Q-STAR-SEP et le score total du NBD ( $\rho = 0,69$  ;  $p < 0,001$ ). Le NBD a été développé en 2006 dans une population des blessés médullaires (227) et ne devrait pas être utilisé pour la population de sclérose en plaques. En effet, le QSTAR est plus précis que le NBD, grâce à davantage de questions et un mode de réponse différent. Notre nouveau questionnaire fournit plus de détails dans les réponses des patients grâce à une échelle de Likert à quatre niveaux pour chaque item. Cette précision est très importante pour l'évaluation globale même si elle peut augmenter le temps de remplissage du questionnaire. Cependant, le temps moyen de remplissage du QSTAR est très rapide : il est de 4min27s lors de la validation. Miget et al en 2022 a démontré les différents éléments non adaptables du questionnaire NBD à l'évaluation des TAR des patients atteints de SEP (232).

De même que le NBD, de nombreux outils ou questionnaires existants et validés ne sont pas spécifiques à la SEP. D'autres questionnaires comme FiQL (226) ou le score de Cleveland (225) sont génériques et ne sont pas nécessairement adaptés aux patients atteints de SEP et à la spécificité de leurs symptômes. La population de SEP souffre de TAR complexes et associés, et peut conduire à une présentation clinique variée, combinant incontinence fécale et constipation distale (association d'incontinence fécale, constipation, dyschésie...) (180,183). De plus, ces troubles sont souvent évolutifs, tout comme la maladie elle-même, et les outils génériques peuvent ne pas fournir une évaluation suffisante et pertinente.

L'aspect multidimensionnel du QSTAR est très intéressant, grâce à ses 3 sous-domaines (symptômes, traitements et qualité de vie) qui devraient aider le praticien à caractériser les symptômes des TAR. Le questionnaire QSTAR permet non seulement de caractériser les symptômes, mais également de suivre l'efficacité des traitements et de mieux préciser leur impact sur la qualité de vie. En outre, les propriétés psychométriques permettent d'utiliser chaque sous-domaine indépendamment. Cette

particularité devrait permettre au praticien de suivre les patients au cours de l'évolution de la maladie, d'autant plus que nous connaissons la possibilité de changements de l'état neurologique dans la SEP, les variations de l'état anorectal et de l'état urinaire en fonction des poussées de SEP, et enfin les médicaments pris pour traiter l'hyperactivité vésicale.

Pour autant, nous connaissons la présence d'un lien appelé "cross-talk" entre les organes de la vessie et du rectum (233), et QSTAR peut être utile en association avec d'autres questionnaires urinaires spécifiques, comme l'USP (155) ou le NBSS (156), pour mieux explorer cette corrélation croisée.

Une maladie évolutive comme la SEP nécessite une approche fréquente et multidimensionnelle des symptômes pour améliorer la médication et les soins de santé globaux. C'est la raison pour laquelle nous avons validé chaque sous-échelle indépendamment et non pas nécessairement un score global qui n'est pas la meilleure façon d'évaluer la complexité des troubles anorectaux dans la SEP. De plus, l'interprétation indépendante de chaque sous-domaine devrait permettre une évaluation de l'impact positif ou négatif d'un nouveau traitement. Elle pourrait aider à prescrire un traitement anorectal et à l'adapter au symptôme le plus prévalent.

C'est ainsi qu'Emmanuel et al. ont développé un nouvel outil en 2020 (234) pour évaluer le traitement des TAR dans une population de blessés médullaires. L'outil MENTOR (Annexe 14) a été créé avec 3 méthodes d'évaluation correspondant à la satisfaction du patient, au score des symptômes (score NBD) et au "SAS" (Special Attention Symptom) signifiant le risque de dégradation. Cet outil permet une évaluation multimodale et apporte des précisions sur l'efficacité du traitement. Il semble être utile pour l'indication du traitement, la posologie et la prise de décision mais il n'a été validé que dans la population des blessés médullaires qui ont une évolution totalement différente de la maladie de SEP.

Si MENTOR semble apporter plus d'éléments dans la prise de décision thérapeutique, la création et la validation du QSTAR devraient permettre la réalisation d'une évaluation multidimensionnelle. Les recherches futures pourraient aboutir à un outil de prise de décision pour les patients atteints de SEP. Il s'agit d'un point clé dans l'évaluation de ces derniers, et il pourrait fournir une bonne pratique clinique pour le changement des symptômes.

D'autre part, l'impact d'autres médicaments tels que les antimuscariniques prescrits dans les troubles vésico-sphinctériens ou les analgésiques peuvent aggraver significativement la fonction intestinale, y compris la constipation et la dyschésie lors de la défécation. Il pourrait être pertinent de mesurer cet impact chez les personnes souffrant de SEP, car des alternatives ou des traitements spécifiques devraient être envisagés pour diminuer ou éviter cette aggravation des symptômes intestinaux sur la qualité de vie (235). De plus, il a déjà été démontré que certains effets secondaires des traitements prescrits sont à l'origine d'une non-observance dans les maladies chroniques (236).

Le management des TAR dans la SEP est à la fois complexe et bien spécifique. Il nécessite un investissement en temps et en connaissances de la part des soignants.

Bien qu'elles soient peu nombreuses, des unités de Neuro-Urologie existent, grâce aux formations universitaires telles que les diplômes universitaires spécifiques de la Neuro-Urologie, tout comme les médecins et les infirmiers, de plus en plus nombreux à se former dans cette discipline. Pour autant, les paramédicaux qui s'y intéressent sont ceux qui s'impliquent déjà auprès de ces patients SEP. Une grande partie de paramédicaux pourrait se perfectionner avec ces diplômes, comme ceux travaillant dans les services de Neurologie, de Gastroentérologie, de Gériatrie...

Il est évident que le domaine anorectal n'est pas très investigué par les soignants. A travers son étude en 2010, Berger a démontré, sur 130 personnes interrogées par un questionnaire dans un même hôpital (médecins, infirmiers, aides-soignants, étudiants en soins infirmiers), que 56% n'abordaient pas les problèmes anorectaux avec les patients hospitalisés dans les unités de soins. Les TAR ne sont pas considérés comme des soins techniques valorisants, au contraire, ils sont considérés comme des soins peu valorisants, légèrement tabous, qui manquent d'intérêt, et qui entravent les relations soignants-soignés avec une difficulté d'expression de part et d'autre (237). De ce fait, ces troubles ne sont pas toujours abordés et l'évaluation l'est d'autant moins.

Ce manque d'intérêt des soignants dans ce domaine peut entraver l'expression du besoin des patients. Il peut être délicat, embarrassant, difficile, voire honteux pour le patient d'évoquer ses problèmes intestinaux dans ce contexte. Pourtant, il n'a aucune difficulté à exprimer ces besoins spécifiques lorsqu'il se retrouve dans un environnement plus approprié comme dans les unités spécialisées de Neuro-Urologie, où les TAR font partie des évaluations très usuelles de la prise en charge.

Disposer d'un instrument comme le Q-STAR comme moyen de communication par l'écriture peut aider à réduire la gêne et rendre moins tabou le sujet des TAR. Le questionnaire sera le pont qui relie le soignant et le soigné sur ce domaine et donne à l'un comme à l'autre la « permission » d'aborder plus facilement et plus simplement le problème. Cet outil pourrait à terme constituer un indicateur de l'efficacité de la prise en charge des troubles anorectaux chez les patients SEP.

Enfin, l'intérêt d'un tel questionnaire serait aussi d'évaluer, de manière quantitative, la persistance de dysfonctionnement des symptômes à distance des soins. La compliance au traitement à court, moyen et long terme découlerait de cette évaluation spécifique.

Malgré l'existence des cut-off et les sous-scores du questionnaire, les limites de cette étude sont probablement le manque de mesure de la sensibilité au changement du Q-STAR. Elle permettrait de mesurer avec précision les variations en plus ou en moins des troubles anorectaux. Le temps de remplissage très court du Q-STAR (4min27s) n'est pas une réponse au manque de concentration chez les patients SEP, une short-form du questionnaire est à envisager, car les troubles de l'attention, de la vitesse de traitement des informations... sont connus dans cette population de patients (130). De plus, les TAR ne sont pas les seuls symptômes à être évalués, plus les questionnaires sont nombreux et longs, plus nous risquons d'avoir des réponses non réalistes. Néanmoins, les évaluations par questionnaire sont importantes à réaliser en parallèle

à la clinique, mais elles doivent être très rapides, simples et pertinentes pour s'adapter à la population de SEP, qui présente notamment des troubles d'attention et de fatigue.

## CHAPITRE 5 : CONCLUSION

La sclérose en plaques est une maladie neurologique centrale démyélinisante chronique, ayant pour conséquence de multiples déficits moteurs, sensitifs, viscéraux et notamment vésico-sphinctériens et anorectaux.

Si dans la population générale, les troubles anorectaux s'observent avec une fréquence non négligeable, ils sont encore plus fréquents chez les patients atteints de SEP. Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont une constipation et une incontinence anale. Cette symptomatologie est souvent non spécifique (constipation) ; leurs complications vitales sont exceptionnelles et leur traitement est limité. Leur dépistage est cependant indispensable car ils sont fréquemment liés aux troubles vésico-sphinctériens et ont des retentissements fonctionnel, psychologique et social majeurs.

Une prise en charge thérapeutique de ces symptômes nécessite une évaluation au préalable, et il n'existe à l'heure actuelle aucun outil validant, de manière quantitative, la pertinence et l'efficacité de cette évaluation de symptômes des troubles anorectaux.

Le QSTAR est le premier questionnaire multidimensionnel validé permettant une évaluation objective des troubles anorectaux chez les patients souffrant de SEP. Il constitue un outil d'évaluation mais également de surveillance des symptômes anorectaux dans cette population. Il présente de très bonnes propriétés psychométriques avec une excellente consistance interne et reproductibilité.

Ce questionnaire devrait permettre une meilleure précision des symptômes intestinaux neurogènes (constipation, incontinence), des thérapeutiques précédentes, et de l'impact des TAR sur la QDV chez les patients atteints de SEP. La compréhension des troubles dépistés par le QSTAR favorise une prise en charge personnalisée du patient.



## I. ARTICLE PRINCEPS Q-STAR

Cet article est publié en ligne et sera à paraître dans une revue.

**A new tool to investigate anorectal disorders in patients with Multiple Sclerosis: STAR-Q (Symptoms' assessmentT of AnoRectal dysfunction in MS).**

doi: 10.1016/j.purol.2023.02.006. Online ahead of print. PMID: 36906431

Authors :

Eliane Tan, Nicolas Turmel, Jacques Kerdraon, Amandine Guinet-Lacoste, Jean-Gabriel Prévinaire, Evelyne Castel-Lacanal, Alexia Even, Camille Chesnel, Claire Hentzen, Gérard Amarengo

Keywords:

Multiple sclerosis; bowel dysfunction; constipation; fecal incontinence; questionnaire; quality of life.

**Abstract**

Background: Bowel symptoms are commonly experienced by patients with Multiple sclerosis (PwMS), but no specific questionnaire validated in this population allows a rigorous assessment.

Objective: validation of a multidimensional questionnaire assessing bowel disorders in PwMS.

Methods: a prospective, multicenter study was conducted between June 2019 and April 2021. The STAR-Q (Symptoms' assessmentT of AnoRectal dysfunction Questionnaire), was built in 3 steps. First, literature review and qualitative interviews were performed to create the first version, discussed with a panel of experts. Then, a pilot study assessed comprehension, acceptance and pertinence of items. Finally, the validation study was designed to measure content validity, internal consistency reliability (alpha coefficient of Cronbach) and test–retest reliability [intra-class

correlation coefficient (ICC)]. The primary outcome was good psychometric properties with Cronbach's  $\alpha >0.7$  and ICC  $>0.7$ .

Results: We included 231 PwMS. Comprehension, acceptation and pertinence were good. STAR-Q showed a very good internal consistency reliability (Cronbach's  $\alpha =0.84$ ) and test-retest reliability (ICC =0.89). Final version of STAR-Q was composed of 3 domains corresponding in symptoms (Q1-Q14), treatment and constraints (Q15-Q18) and impact on quality of life (Q19).

Conclusions: STAR-Q presents very good psychometric properties and allows a multidimensional assessment of bowel disorders in PwMS.

## II. ARTICLE CRITIQUE DU NBD

Cet article est publié en juillet 2022 dans la revue de Spinal Cord (doi: 10.1038/s41393-022-00837-3)

### **The Neurogenic Bowel Dysfunction score (NBD) is not suitable for patients with Multiple Sclerosis.**

Gabriel Miget, Eliane Tan, Martina Pericolini, Camille Chesnel, Rebecca Haddad, Nicolas Turmel, Gérard Amarenco, Claire Hentzen

#### ABSTRACT

Study design: retrospective cohort study.

Objective: Bowel and anorectal dysfunctions are common in patients with Multiple Sclerosis (pwMS). The use of validated questionnaires is recommended in the initial assessment and patient's follow-up. The Neurogenic Bowel Dysfunction (NBD) score is the most used questionnaire but has been developed in spinal cord injured patients and has never been validated in other neurological diseases. We aimed to assess NBD's relevance in pwMS.

Settings: monocentric study in a tertiary neuro-urology department.

Methods: A retrospective study in pwMS consulting for the first time in our department, that fulfilled the NBD questionnaire between 2010 and 2021 was performed. Qualitative and quantitative answers for each question were analyzed. Content validity and internal consistency were evaluated.

Results: 135 pwMS (mean age 47.1, 58% of women) fulfilled the NBD questionnaire. Mean NBD score was 6.0 (SD 6.1) and 75% of patients had a score < 9. Content

validity analysis revealed 4 items not appropriate, 1 item with irrelevant calibration, and omission of some treatment widely used in pwMS. Internal consistency was appreciated with Cronbach's alpha = 0.48 IC 95% [0,31; 0,6].

Conclusion: NBD questionnaire lacks content validity and presents a weak internal consistency in pwMS. A specific questionnaire is therefore required in pwMS to optimize bowel management and follow-up.

## RÉFÉRENCES

1. Charcot J. Leçons sur les maladies chroniques du système nerveux. In: Tome I : Des scléroses de la moëlle épinière. 1868. p. P 232-283.
2. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2016;172(1):3-13.
3. Clark MA, Douglas M, Choi J. Biology 2e [Internet]. 2018. Disponible sur : <https://openstax.org/books/biology-2e/pages/35-1-neurons-and-glia-cells>
4. Lucchinetti CF, Bruck W, Lassmann H. Evidence for pathogenic heterogeneity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. août 2004;56(2):308-308.
5. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. mars 2018;8(3):a028936.
6. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 29 janv 1998;338(5):278-85.
7. Brochet B, Lebrun-Frenay C, Sèze J de, Defer G. La sclérose en plaques: clinique et thérapeutique. 2017.
8. Swanton JK. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 20 mars 2006;77(7):830-3.
9. Moreau T, Pasquier RD. La sclérose en plaques. 2017.
10. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. mars 1983;13(3):227-31.
11. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 août 1994;57(8):897-902.
12. Barkhof F. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1 nov 1997;120(11):2059-69.
13. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. juill 2001;50(1):121-7.
14. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. déc 2005;58(6):840-6.

15. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* févr 2011;69(2):292-302.
16. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* mars 2016;15(3):292-303.
17. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* févr 2018;17(2):162-73.
18. Defer G, Debouverie M, Edan G. La sclérose en plaques: historique, épidémiologie et pathogénie. 2019.
19. Scherer C, Dubas F. [Multiple sclerosis]. *Rev Prat.* 20 mai 2009;59(5):695-701.
20. de Morand A. Le patient atteint de sclérose en plaques. In: Guide pratique de rééducation neurologique [Internet]. Elsevier; 2010 [cité 18 juill 2021]. p. 101-64. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978229471091950002X>
21. Lublin FD, Reingold SC, National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis\*. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology.* 1 avr 1996;46(4):907-11.
22. Confavreux C. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain.* 1 avr 2003;126(4):770-82.
23. Comi G, Martinelli V. How early can we estimate transition into the progressive course from relapsing-remitting multiple sclerosis. Siva A., Kesselring J., Thompson A. London: Martin Dunitz; 1999. 19-27 p. (Frontiers in multiple sclerosis).
24. Miller D, Weinshenker B, Filippi M, Banwell B, Cohen J, Freedman M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler J.* nov 2008;14(9):1157-74.
25. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology.* 15 juill 2014;83(3):278-86.
26. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 7 févr 2008;131(3):808-17.
27. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain J Neurol.* avr 2003;126(Pt 4):770-82.

28. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. oct 2008;372(9648):1502-17.
29. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium & The Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. août 2011;476(7359):214-9.
30. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. nov 2013;45(11):1353-60.
31. Jersild C, Svejgaard A, Fog T. HL-A antigens and multiple sclerosis. *The Lancet*. juin 1972;299(7762):1240-1.
32. Académie française de sécurité sanitaire de médecine. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D—Rapport conclusions et recommandations. Paris : Académie nationale de médecine; 2012.
33. Hernández-Pedro NY, Espinosa-Ramirez G, de la Cruz VP, Pineda B, Sotelo J. Initial Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis: Innate Immune Response. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:1-15.
34. Lysandropoulos AP, Jaquiéry E, Jilek S, Pantaleo G, Schlupe M, Du Pasquier RA. Vitamin D has a direct immunomodulatory effect on CD8+ T cells of patients with early multiple sclerosis and healthy control subjects. *J Neuroimmunol*. avr 2011;233(1-2):240-4.
35. Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H, et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett*. juin 2014;570:108-13.
36. Orton SM, Wald L, Confavreux C, Vukusic S, Krohn JP, Ramagopalan SV, et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology*. 1 févr 2011;76(5):425-31.
37. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, Holmøy T, Marhardt K, Schlupe M, et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D<sub>3</sub> in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon  $\beta$ -1a. *Neurology*. 8 oct 2019;10.1212/WNL.0000000000008445.
38. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Mult Scler J*. juin 2007;13(5):610-5.
39. Hedström A, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult Scler J*. juill 2011;17(7):788-93.
40. Sakoda A, Matsushita T, Nakamura Y, Watanabe M, Shinoda K, Masaki K, et al. Environmental risk factors for multiple sclerosis in Japanese people. *Mult Scler Relat Disord*. févr 2020;38:101872.

41. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain*. 1 juin 2005;128(6):1461-5.
42. Weston M, Constantinescu CS. What role does tobacco smoking play in multiple sclerosis disability and mortality? A review of the evidence. *Neurodegener Dis Manag*. févr 2015;5(1):19-25.
43. Smith DA, Hoffman AF, David DJ, Adams CE, Gerhardt GA. Nicotine-evoked nitric oxide release in the rat hippocampal slice. *Neurosci Lett*. oct 1998;255(3):127-30.
44. Li J, Johansen C, Bronnum-Hansen H, Stenager E, Koch-Henriksen N, Olsen J. The risk of multiple sclerosis in bereaved parents: A nationwide cohort study in Denmark. *Neurology*. 9 mars 2004;62(5):726-9.
45. Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ*. 27 mars 2004;328(7442):731.
46. Artemiadis AK, Anagnostouli MC, Alexopoulos EC. Stress as a Risk Factor for Multiple Sclerosis Onset or Relapse: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):109-20.
47. Zipp F, Weil JG, Einhäupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med*. sept 1999;5(9):964-5.
48. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S. Vaccinations and the Risk of Relapse in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. févr 2001;344(5):319-26.
49. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med*. avr 2014;275(4):398-408.
50. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Antoniazzi S, Pozzi M, Clementi E, et al. No evidence of a link between multiple sclerosis and the vaccine against the human papillomavirus. *Eur J Epidemiol*. août 2013;28(8):705-7.
51. Effects of blood pressure lowering on cardiovascular risk according to baseline body-mass index: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. mars 2015;385(9971):867-74.
52. Charles MA, Eschwege E, Basdevant A. Épidémiologie de l'obésité de l'adulte en France Les études Obépi 1997–2006. *Obésité*. déc 2008;3(4):258-63.
53. Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*. 5 févr 2013;80(6):548-52.
54. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*. 10 nov 2009;73(19):1543-50.



55. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler J.* sept 2012;18(9):1334-6.
56. Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, Quintana FJ, Correale J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2015;86(1):26-31.
57. Fitzgerald KC, Munger KL, Hartung HP, Freedman MS, Montalbán X, Edan G, et al. Sodium intake and multiple sclerosis activity and progression in BENEFIT: Sodium and MS Outcomes. *Ann Neurol.* juill 2017;82(1):20-9.
58. Swank RL, Dugan BB. Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis. *The Lancet.* juill 1990;336(8706):37-9.
59. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature.* oct 2007;449(7164):811-8.
60. Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol.* oct 2010;10(10):735-44.
61. Horta-Baas G, Romero-Figueroa M del S, Montiel-Jarquín AJ, Pizano-Zárate ML, García-Mena J, Ramírez-Durán N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res.* 2017;2017:1-13.
62. Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K, Nakamura M, Matsuoka T, et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *Wilson BA, éditeur. PLOS ONE.* 14 sept 2015;10(9):e0137429.
63. Wolf H, Bogedain C, Schwarzmann F. Epstein-Barr Virus and Its Interaction with the Host. *Intervirology.* 1993;35(1-4):26-39.
64. Hsu JL, Glaser SL. Epstein–Barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncol Hematol.* avr 2000;34(1):27-53.
65. Condon LM, Cederberg LE, Rabinovitch MD, Liebo RV, Go JC, Delaney AS, et al. Age-Specific Prevalence of Epstein-Barr Virus Infection Among Minnesota Children: Effects of Race/Ethnicity and Family Environment. *Clin Infect Dis.* 15 août 2014;59(4):501-8.
66. Bray PF, Bloomer LC, Salmon VC, Bagley MH, Larsen PD. Epstein-Barr Virus Infection and Antibody Synthesis in Patients With Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 1 juill 1983;40(7):406-8.
67. Alotaibi S. Epstein-Barr Virus in Pediatric Multiple Sclerosis. *JAMA.* 21 avr 2004;291(15):1875.
68. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;NA-NA.

69. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: A meta-analysis. *Ann Neurol.* mars 2006;59(3):499-503.
70. Sriram S, Stratton CW, Yao S, Tharp A, Ding L, Bannan JD, et al. Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* juill 1999;46(1):6-14.
71. Stratton CW, Wheldon DB. Multiple sclerosis: an infectious syndrome involving Chlamydia pneumoniae. *Trends Microbiol.* nov 2006;14(11):474-9.
72. Fainardi E, Castellazzi M, Seraceni S, Granieri E, Contini C. Under the Microscope: Focus on Chlamydia pneumoniae Infection and Multiple Sclerosis. *Curr Neurovasc Res.* 1 févr 2008;5(1):60-70.
73. <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>.
74. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* mars 2019;18(3):269-85.
75. Simpson S, Wang W, Otahal P, Blizzard L, van der Mei IAF, Taylor BV. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2019;90(11):1193-200.
76. Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T. Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française. *Rev Neurol (Paris).* août 2009;165(8-9):671-5.
77. Yaouanq J, Tron I, Kerbrat A, Leray E, Hamonic S, Merienne M, et al. Register-based incidence of multiple sclerosis in Brittany (north-western France), 2000–2001. *Acta Neurol Scand.* mai 2015;131(5):321-8.
78. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler J.* sept 2007;13(8):962-7.
79. Taithe F, Tilignac C, Rieu L, Murat C, Clavelou P. Incidence of multiple sclerosis in Auvergne (French Country): a population-based study. *Mult Scler.* 2006;12(Suppl.1):S132.
80. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet.* sept 2015;386(9997):974-81.
81. Atta-ur-Rahman Prof, éditeur. Plasma Exchange for Severe Attacks in the Spectrum of Central Demyelinating Disorders. In: *Frontiers in Clinical Drug Research - CNS and Neurological Disorders* [Internet]. BENTHAM SCIENCE

PUBLISHERS; 2013 [cité 7 juill 2021]. p. 55-109. Disponible sur: <http://www.eurekaselect.com/node/116440>

82. Deschamps R, Gueguen A, Parquet N, Saheb S, Driss F, Mesnil M, et al. Plasma exchange response in 34 patients with severe optic neuritis. *J Neurol*. mai 2016;263(5):883-7.
83. Ehler J, Koball S, Sauer M, Mitzner S, Hickstein H, Benecke R, et al. Response to Therapeutic Plasma Exchange as a Rescue Treatment in Clinically Isolated Syndromes and Acute Worsening of Multiple Sclerosis: A Retrospective Analysis of 90 Patients. Ruprecht K, éditeur. *PLOS ONE*. 5 août 2015;10(8):e0134583.
84. Fazekas F, Sørensen PS, Filippi M, Ropele S, Lin X, Koelmel HW, et al. MRI results from the European Study on Intravenous Immunoglobulin in Secondary Progressive Multiple Sclerosis (ESIMS). *Mult Scler J*. août 2005;11(4):433-40.
85. Lipphardt M, Wallbach M, Koziolok MJ. Plasma Exchange or Immunoabsorption in Demyelinating Diseases: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 25 mai 2020;9(5):1597.
86. Schlupe M, Chofflon M, Kuntzer T, Du Pasquier R. [Immunomodulatory/suppressive treatments in neurology]. *Rev Med Suisse*. 4 mai 2005;1(18):1229-32.
87. Michel L, Larochelle C, Prat A. Update on treatments in multiple sclerosis. *Presse Médicale*. avr 2015;44(4):e137-51.
88. Faure S. Médicaments de la sclérose en plaques. *Actual Pharm*. mars 2016;55(554):55-9.
89. Cruickshank TM, Reyes AR, Ziman MR. A Systematic Review and Meta-Analysis of Strength Training in Individuals With Multiple Sclerosis Or Parkinson Disease. *Medicine (Baltimore)*. janv 2015;94(4):e411.
90. Kargarfard M, Etemadifar M, Baker P, Mehrabi M, Hayatbakhsh R. Effect of Aquatic Exercise Training on Fatigue and Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. oct 2012;93(10):1701-8.
91. Paltamaa J, Sjögren T, Peurala S, Heinonen A. Effects of physiotherapy interventions on balance in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med*. 2012;44(10):811-23.
92. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 1 avr 1988;45(4):435-7.
93. Minden SL, Frankel D, Hadden LS, Srinath KP, Perloff JN. Disability in elderly people with multiple sclerosis: An analysis of baseline data from the Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study. *NeuroRehabilitation*. 2004;19(1):55-67.
94. Ongagna JC, Passadori A, Pinelli J, Isner-Horobeti ME, Zaenker C, De Seze J. Difficultés ressenties au travail par les patients atteints de sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)*. nov 2015;171(11):782-6.

95. Klevan G, Jacobsen CO, Aarseth JH, Myhr KM, Nyland H, Glad S, et al. Health related quality of life in patients recently diagnosed with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* janv 2014;129(1):21-6.
96. Göksel Karatepe A, Kaya T, Günaydn R, Demirhan A, Ce P, Gedizlioğlu M. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue, and disability. *Int J Rehabil Res Int Z Rehabil Rev Int Rech Readaptation.* déc 2011;34(4):290-8.
97. HAS. MANTADIX (amantadine), dopaminergique [Consulté en juin 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1599](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1599).
98. Cohen RA, Fisher M. Amantadine Treatment of Fatigue Associated With Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 1 juin 1989;46(6):676-80.
99. Sheng P, Hou L, Wang X, Wang X, Huang C, Yu M, et al. Efficacy of Modafinil on Fatigue and Excessive Daytime Sleepiness Associated with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. Paul F, éditeur. *PLoS ONE.* 3 déc 2013;8(12):e81802.
100. Hourihan SJ. Managing fatigue in adults with multiple sclerosis. *Nurs Stand.* 24 juin 2015;29(43):51-8.
101. Ouallet JC, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurol.* oct 2004;1(4):415-57.
102. Peterson EW, Cho CC, Finlayson ML. Fear of falling and associated activity curtailment among middle aged and older adults with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* nov 2007;13(9):1168-75.
103. Nilsagård Y, Lundholm C, Denison E, Gunnarsson LG. Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis -- a longitudinal study. *Clin Rehabil.* mars 2009;23(3):259-69.
104. Abogunrin S, Martin A, Kurth H, Dinét J. Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* janv 2014;111.
105. Milinis K, Tennant A, Young CA, TONiC study group. Spasticity in multiple sclerosis: Associations with impairments and overall quality of life. *Mult Scler Relat Disord.* janv 2016;5:34-9.
106. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1 nov 1983;33(11):1444-1444.
107. Moreau T, Du Pasquier R, Léger JM, Mas JL. Sclérose en plaques. 2017. (DOIN).
108. Wissel J, Entner T. [Botulinum toxin treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis]. *Wien Klin Wochenschr.* 2001;113 Suppl 4:20-4.

109. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: Systematic review and proposed classification. *Pain*. juin 2008;137(1):96-111.
110. Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler J*. juin 1999;5(3):179-83.
111. Clifford DB, Trotter JL. Pain in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. déc 1984;41(12):1270-2.
112. Kassirer MR, Osterberg DH. Pain in chronic multiple sclerosis. *J Pain Symptom Manage*. 1987;2(2):95-7.
113. Brochet B. Les douleurs au cours de la sclérose en plaques. *Douleur Analgésie*. déc 2003;16(4):213-9.
114. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. sept 1991;84(3):197-200.
115. Indaco A, Iachetta C, Nappi C, Socci L, Carrieri PB. Chronic and acute pain syndromes in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol (Napoli)*. juin 1994;16(3):97-102.
116. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 23 juin 2015;313(24):2456.
117. De Biagi F, Heikkola LM, Nordio S, Ruhaak L. Update on Recent Developments in Communication and Swallowing in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 1 nov 2020;22(6):270-5.
118. Marchese-Ragona R, Restivo DA, Marioni G, Ottaviano G, Masiero S, Staffieri A. Evaluation of swallowing disorders in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. sept 2006;27(S4):s335-7.
119. Aghaz A, Alidad A, Hemmati E, Jadidi H, Ghelichi L. Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis and its related factors: Systematic review and meta-analysis. *Iran J Neurol*. 7 oct 2018;17(4):180-8.
120. Solaro C, Trabucco E, Signori A, Martinelli V, Radaelli M, Centonze D, et al. Depressive Symptoms Correlate with Disability and Disease Course in Multiple Sclerosis Patients: An Italian Multi-Center Study Using the Beck Depression Inventory. *Priller J, éditeur. PLOS ONE*. 15 sept 2016;11(9):e0160261.
121. Bergamaschi R, Rezzani C, Minguzzi S, Amato MP, Patti F, Marrosu MG, et al. Validation of the DYMUS questionnaire for the assessment of dysphagia in multiple sclerosis. *Funct Neurol*. sept 2009;24(3):159-62.
122. Chauvet G, Fernandez B, Camdessanche JP, Giroux P. Dépistage et typologie des troubles de la déglutition dans la sclérose en plaques. *Ann Phys Rehabil Med*. oct 2013;56:e352.

123. Donze C, Malapel L. Prise en charge des troubles neurovisuels de la sclérose en plaques. *Lett Médecine Phys Réadapt.* déc 2010;26(4):175-9.
124. Kaur P, Bennett JL. Optic Neuritis And The Neuro-Ophthalmology Of Multiple Sclerosis. In: *International Review of Neurobiology* [Internet]. Elsevier; 2007 [cité 10 juill 2021]. p. 633-63. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774207790281>
125. Sander M, Bournot I, Lelièvre F, et al. Les personnes ayant un handicap visuel: Les apports de l'enquête Handicaps-Incapacités-Dépendance. *Dress*; étude et résultats no 416. juill 2005;
126. Nordmann JP, Viala M, Sullivan K, Arnould B, Berdeaux G. Psychometric Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire ??? 25 (NEI VFQ-25) French Version: In a Population of Patients Treated for Ocular Hypertension and Glaucoma. *PharmacoEconomics.* 2004;22(3):197-206.
127. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci.* 15 juin 2006;245(1-2):41-6.
128. McKay KA, Manouchehrinia A, Berrigan L, Fisk JD, Olsson T, Hillert J. Long-term Cognitive Outcomes in Patients With Pediatric-Onset vs Adult-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 1 sept 2019;76(9):1028-34.
129. Duquin JA, Parmenter BA, Benedict RHB. Influence of recruitment and participation bias in neuropsychological research among MS patients. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* mai 2008;14(3):494-8.
130. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments: *Curr Opin Neurol.* juin 2003;16(3):283-8.
131. Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. juill 2006 [cité 11 juill 2021];12(04). Disponible sur: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S1355617706060723](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1355617706060723)
132. Amato MP, Langdon D, Montalban X, Benedict RHB, DeLuca J, Krupp LB, et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol.* juin 2013;260(6):1452-68.
133. A. Hakim E, Bakheit AMO, Bryant TN, Roberts MWH, McIntosh-Michaelis SA, Spackman AJ, et al. The social impact of multiple sclerosis - a study of 305 patients and their relatives. *Disabil Rehabil.* janv 2000;22(6):288-93.
134. Dujardin K, Sockeel P, Cabaret M, De Sèze J, Vermersch P. La BCcogSEP : une batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinées aux patients souffrant de sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris).* janv 2004;160(1):51-62.

135. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler J.* avr 2017;23(5):721-33.
136. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler J.* nov 2011;17(11):1276-81.
137. Gold SM, Irwin MR. Depression and Immunity: Inflammation and Depressive Symptoms in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* août 2006;24(3):507-19.
138. Katon W, Lin EHB, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry.* mars 2007;29(2):147-55.
139. Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Baumann KA, Rudick RA. Treatment of Depression Improves Adherence to Interferon Beta-1b Therapy for Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 1 mai 1997;54(5):531-3.
140. Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, Miller D, Mohr DC, Patten SB, et al. Evidence-based guideline: Assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 14 janv 2014;82(2):174-81.
141. Koch MW, Patten S, Berzins S, Zhornitsky S, Greenfield J, Wall W, et al. Depression in multiple sclerosis: A long-term longitudinal study. *Mult Scler J.* janv 2015;21(1):76-82.
142. Philippot P, Bouvard M, Baeyens C, Dethier V. Vers un protocole de traitement processuel et modulaire des troubles anxio-dépressifs. *J Thérapie Comport Cogn.* sept 2015;25(3):106-16.
143. Khan F, McPhail T, Brand C, Turner-Stokes L, Kilpatrick T. Multiple sclerosis: disability profile and quality of life in an Australian community cohort. *Int J Rehabil Res.* juin 2006;29(2):87-96.
144. de Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B, International Francophone Neuro-Urological expert study group (GENULF). The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler J.* août 2007;13(7):915-28.
145. de Sèze M, Gamé X. Sclérose en plaques et pelvipérinéologie : troubles vésico-sphinctériens, sexuels et maternité. *Prog En Urol.* juin 2014;24(8):483-94.
146. Musco S, Padilla-Fernández B, Del Popolo G, Bonifazi M, Blok BFM, Groen J, et al. Value of urodynamic findings in predicting upper urinary tract damage in neuro-urological patients: A systematic review. *Neurourol Urodyn.* juin 2018;37(5):1522-40.
147. Zonić-Imamović M. Effects of treating an overactive urinary bladder in patients with multiple sclerosis. *Acta Medica Acad.* 31 déc 2019;48(3):271-7.

148. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, Sievert KD, Thompson C, Lam W, et al. Phase 3 Efficacy and Tolerability Study of OnabotulinumtoxinA for Urinary Incontinence From Neurogenic Detrusor Overactivity. *J Urol.* juin 2012;187(6):2131-9.
149. Wyndaele JJ. Self-intermittent catheterization in multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med.* juill 2014;57(5):315-20.
150. Stankovich EI, Borisov VV, Demina TL. [Tamsulosin in the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia of the urinary bladder in patients with multiple sclerosis]. *Urol Mosc Russ* 1999. août 2004;(4):48-51.
151. Vahter L, Zopp I, Kreegipuu M, Kool P, Talvik T, Gross-Paju K. Clean intermittent self-catheterization in persons with multiple sclerosis: the influence of cognitive dysfunction. *Mult Scler J.* mars 2009;15(3):379-84.
152. Puccini F, Bhide A, Eneil S, Digesu GA. Sacral neuromodulation: an effective treatment for lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis. *Int Urogynecology J.* mars 2016;27(3):347-54.
153. Worsøe J, Rasmussen M, Christensen P, Krogh K. Neurostimulation for Neurogenic Bowel Dysfunction. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:1-8.
154. Amarenco G, Chartier-Kastler E, Denys P, Jean JL, de Sèze M, Lubetzki C. First-line urological evaluation in multiple sclerosis: validation of a specific decision-making algorithm. *Mult Scler J.* déc 2013;19(14):1931-7.
155. Haab F, Richard F, Amarenco G, Coloby P, Arnould B, Benmedjahed K, et al. Comprehensive Evaluation of Bladder and Urethral Dysfunction Symptoms: Development and Psychometric Validation of the Urinary Symptom Profile (USP) Questionnaire. *Urology.* avr 2008;71(4):646-56.
156. Welk B, Lenherr S, Elliott S, Stoffel J, Gomes CM, Bessa J, et al. The creation and validation of a short form of the Neurogenic Bladder Symptom Score. *Neurourol Urodyn.* avr 2020;39(4):1162-9.
157. Bonniaud V, Bryant D, Parratte B, Guyatt G. Development and Validation of the Short Form of a Urinary Quality of Life Questionnaire: SF-Qualiveen. *J Urol.* déc 2008;180(6):2592-8.
158. Amarenco G, Guinet A, Jousse M, Verollet D, Ismael SS. Pencil and Paper Test: A New Tool to Predict the Ability of Neurological Patients to Practice Clean Intermittent Self-Catheterization. *J Urol.* févr 2011;185(2):578-82.
159. Guinet-Lacoste A, Jousse M, Tan E, Caillebot M, Le Breton F, Amarenco G. Intermittent catheterization difficulty questionnaire (ICDQ): A new tool for the evaluation of patient difficulties with clean intermittent self-catheterization: ICDQ. *Neurourol Urodyn.* janv 2016;35(1):85-9.
160. Guinet-Lacoste A, Kerdraon J, Rousseau A, Gallien P, Previnaire JG, Perrouin-Verbe B, et al. Intermittent catheterization acceptance test (I-CAT): A tool to



- evaluate the global acceptance to practice clean intermittent self-catheterization. *Neurourol Urodyn.* sept 2017;36(7):1846-54.
161. Guinet-Lacoste A, Charlanes A, Chesnel C, Blouet E, Tan E, Le Breton F, et al. Intermittent Catheterization Adherence Scale (ICAS): A new tool for the evaluation of patient adherence with clean intermittent self-catheterization. *Neurourol Urodyn.* nov 2018;37(8):2753-7.
  162. Guinet-Lacoste A, Jousse M, Verollet D, Sheikh Ismael S, Le Breton F, Tan E, et al. Validation of the InCaSaQ, a new tool for the evaluation of patient satisfaction with clean intermittent self-catheterization. *Ann Phys Rehabil Med.* avr 2014;57(3):159-68.
  163. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. 1. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler J.* déc 1999;5(6):418-27.
  164. Wright DE, Stepleman LM, Davis KN, Hughes MD. Development of a Group Educational Intervention for Sexual Functioning and Intimacy Concerns in Patients with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 1 janv 2009;11(3):107-13.
  165. Zorzon M, Zivadinov R, Monti Bragadin L, Moretti R, De Masi R, Nasuelli D, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a 2-year follow-up study. *J Neurol Sci.* juin 2001;187(1-2):1-5.
  166. Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler J.* avr 2006;12(2):209-11.
  167. Foley FW, Zemon V, Campagnolo D, Marrie RA, Cutter G, Tyry T, et al. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire — re-validation and development of a 15-item version with a large US sample. *Mult Scler J.* août 2013;19(9):1197-203.
  168. Blum C, Chesnel C, Hentzen C, Turmel N, Lacroix P, Manceau P, et al. [Ejaculation disorders in multiple sclerosis: Prospective study of 44 patients]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* 25 févr 2019;
  169. Cavalla P, Rovei V, Masera S, Vercellino M, Massobrio M, Mutani R, et al. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurol Sci.* sept 2006;27(4):231-9.
  170. Borello-France D, Leng W, O'Leary M, Xavier M, Erickson J, Chancellor MB, et al. Bladder and sexual function among women with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* août 2004;10(4):455-61.
  171. Lew-Starowicz M, Gianotten WL. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 16 juill 2021]. p. 357-70. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444632470000201>

172. Chao R, Clowers DE. Experience with intracavernosal tri-mixture for the management of neurogenic erectile dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil.* mars 1994;75(3):276-8.
173. Baniel J, Israilov S, Segenreich E, Livne PM. Comparative evaluation of treatments for erectile dysfunction in patients with prostate cancer after radical retropubic prostatectomy: TREATMENTS FOR ERECTILE DYSFUNCTION AFTER RADICAL RETROPUBIC PROSTATECTOMY. *BJU Int.* juill 2001;88(1):58-62.
174. Menard J, Tremeaux JC, Faix A, Staerman F. Protheses péniennes: évaluation multicentrique des pratiques : résultats d'une série de 282 implantations. *Prog En Urol.* avr 2007;17(2):229-34.
175. Hind D, Cotter J, Thake A, Bradburn M, Cooper C, Isaac C, et al. Cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* déc 2014;14(1):5.
176. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* juin 1997;49(6):822-30.
177. Rosen, C. Brown, J. Heiman, S. Leib R. The Female Sexual Function Index (FSFI): A Multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function. *J Sex Marital Ther.* avr 2000;26(2):191-208.
178. Heaton KW, Radvan J, Cripps H, Mountford RA, Braddon FE, Hughes AO. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. *Gut.* 1 juin 1992;33(6):818-24.
179. Nelson R, Norton N, Cautley E, Furner S. Community-based prevalence of anal incontinence. *JAMA.* 16 août 1995;274(7):559-61.
180. Hinds JP, Eidelman BH, Wald A. Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Gastroenterology.* juin 1990;98(6):1538-42.
181. Chia YW, Fowler CJ, Kamm MA, Henry MM, Lemieux MC, Swash M. Prevalence of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction. *J Neurol.* 1995;242(2):105-8.
182. Fowler CJ. The cause and management of bladder, sexual and bowel symptoms in multiple sclerosis. *Baillieres Clin Neurol.* oct 1997;6(3):447-66.
183. Nordenbo AM. Bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Sex Disabil.* mars 1996;14(1):33-9.
184. Wald A. Pathophysiology and management of fecal incontinence. *Rev Gastroenterol Mex.* juin 1994;59(2):139-46.

185. Chia YW, Gill KP, Jameson JS, Forti AD, Henry MM, Swash M, et al. Paradoxical puborectalis contraction is a feature of constipation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 janv 1996;60(1):31-5.
186. Bakke A, Myhr KM, Grønning M, Nyland H. Bladder, bowel and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis--a cohort study. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1996;179:61-6.
187. Piche T, Dapoigny M, Bouteloup C, Chassagne P, Coffin B, Desfourneaux V, et al. Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte. *Gastroentérologie Clin Biol*. févr 2007;31(2):125-35.
188. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 30 avr 2017;23(2):151-63.
189. Thiruppathy K, Roy A, Preziosi G, Pannicker J, Emmanuel A. Morphological Abnormalities of the Recto-Anal Inhibitory Reflex Reflects Symptom Pattern in Neurogenic Bowel. *Dig Dis Sci*. juill 2012;57(7):1908-14.
190. Nordenbo AM, Andersen JR, Andersen JT. Disturbances of ano-rectal function in multiple sclerosis. *J Neurol*. 1996;243(6):445-51.
191. Norton C, Whitehead WE, Bliss DZ, Harari D, Lang J. Management of fecal incontinence in adults. *Neurourol Urodyn*. janv 2010;29(1):199-206.
192. Haldeman S, Glick M, Bhatia NN, Bradley WE, Johnson B. Colonometry, Cystometry, and Evoked Potentials in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 1 nov 1982;39(11):698-701.
193. Preziosi G, Raptis DA, Raeburn A, Panicker J, Emmanuel A. Autonomic Rectal Dysfunction in Patients With Multiple Sclerosis and Bowel Symptoms Is Secondary to Spinal Cord Disease. *Dis Colon Rectum*. avr 2014;57(4):514-21.
194. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. mai 2016;150(6):1393-1407.e5.
195. [https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Bibliotheque\\_scientifique/cp035-constipation\\_2018.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Bibliotheque_scientifique/cp035-constipation_2018.pdf).
196. Emmanuel AV, Krogh K, Bazzocchi G, Leroi AM, Bremers A, Leder D, et al. Consensus review of best practice of transanal irrigation in adults. *Spinal Cord*. oct 2013;51(10):732-8.
197. Coggrave M, Norton C, Cody JD. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 13 janv 2014;(1):CD002115.
198. Cotterill N, Madersbacher H, Wyndaele JJ, Apostolidis A, Drake MJ, Gajewski J, et al. Neurogenic bowel dysfunction: Clinical management recommendations of

the Neurologic Incontinence Committee of the Fifth International Consultation on Incontinence 2013. *Neurourol Urodyn*. 22 juin 2017;

199. McClurg D, Hagen S, Hawkins S, Lowe-Strong A. Abdominal massage for the alleviation of constipation symptoms in people with multiple sclerosis: a randomized controlled feasibility study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. févr 2011;17(2):223-33.
200. McClurg D, Harris F, Goodman K, Doran S, Hagen S, Treweek S, et al. Abdominal massage plus advice, compared with advice only, for neurogenic bowel dysfunction in MS: a RCT. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2018;22(58):1-134.
201. Wiesel PH. Gut focused behavioural treatment (biofeedback) for constipation and faecal incontinence in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 août 2000;69(2):240-3.
202. Preziosi G, Raptis DA, Storrie J, Raeburn A, Fowler CJ, Emmanuel A. Bowel Biofeedback Treatment in Patients With Multiple Sclerosis and Bowel Symptoms. *Dis Colon Rectum*. sept 2011;54(9):1114-21.
203. Paris G, Gourcerol G, Leroi AM. Management of neurogenic bowel dysfunction. *Eur J Phys Rehabil Med*. déc 2011;47(4):661-76.
204. Christensen P, Krogh K, Buntzen S, Payandeh F, Laurberg S. Long-term outcome and safety of transanal irrigation for constipation and fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. févr 2009;52(2):286-92.
205. Barboglio Romo PG, Gupta P. Peripheral and Sacral Neuromodulation in the Treatment of Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *Urol Clin North Am*. août 2017;44(3):453-61.
206. Preziosi G, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction: pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. août 2009;3(4):417-23.
207. The Whoqol Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*. juin 1998;46(12):1569-85.
208. Hyncicova E, Kalina A, Vyhnalek M, Nikolai T, Martinkovic L, Lisy J, et al. Health-related quality of life, neuropsychiatric symptoms and structural brain changes in clinically isolated syndrome. Chen X, éditeur. *PLOS ONE*. 6 juill 2018;13(7):e0200254.
209. Strober LB. Quality of life and psychological well-being in the early stages of multiple sclerosis (MS): Importance of adopting a biopsychosocial model. *Disabil Health J*. oct 2018;11(4):555-61.
210. Marck CH, De Livera AM, Weiland TJ, Jelinek PL, Neate SL, Brown CR, et al. Pain in People with Multiple Sclerosis: Associations with Modifiable Lifestyle

- Factors, Fatigue, Depression, Anxiety, and Mental Health Quality of Life. *Front Neurol.* 2017;8:461.
211. Williams AE, Vietri JT, Isherwood G, Flor A. Symptoms and Association with Health Outcomes in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results of a US Patient Survey. *Mult Scler Int.* 2014;2014:203183.
212. Barin L, Salmen A, Disanto G, Babačić H, Calabrese P, Chan A, et al. The disease burden of Multiple Sclerosis from the individual and population perspective: Which symptoms matter most? *Mult Scler Relat Disord.* oct 2018;25:112-21.
213. Cioncoloni D, Innocenti I, Bartalini S, Santarnecchi E, Rossi S, Rossi A, et al. Individual factors enhance poor health-related quality of life outcome in multiple sclerosis patients. Significance of predictive determinants. *J Neurol Sci.* 15 oct 2014;345(1-2):213-9.
214. Tabrizi FM, Radfar M. Fatigue, Sleep Quality, and Disability in Relation to Quality of Life in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* déc 2015;17(6):268-74.
215. Donzé C, Hautecoeur P. Troubles sphinctériens au stade précoce de la sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris).* mars 2009;165:S148-55.
216. Vitkova M, Rosenberger J, Krokavcova M, Szilasiova J, Gdovinova Z, Groothoff JW, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis patients with bladder, bowel and sexual dysfunction. *Disabil Rehabil.* 2014;36(12):987-92.
217. Nehra V, Bruce BK, Rath-Harvey DM, Pemberton JH, Camilleri M. Psychological Disorders in Patients With Evacuation Disorders and Constipation in A Tertiary Practice. *Am J Gastroenterol.* juill 2000;95(7):1755-8.
218. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, Mueller-Lissner S, Helfrich I, Schuijt C, et al. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 juill 2007;26(2):227-36.
219. Alsheik EH, Coyne T, Hawes SK, Merikhi L, Naples SP, Kanagarajan N, et al. Fecal incontinence: prevalence, severity, and quality of life data from an outpatient gastroenterology practice. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:947694.
220. Xu X, Menees SB, Zochowski MK, Fenner DE. Economic cost of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* mai 2012;55(5):586-98.
221. Nortvedt MW, Riise T, Frugaård J, Mohn J, Bakke A, Skår AB, et al. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Mult Scler J.* janv 2007;13(1):106-12.
222. Baumstarck-Barrau K, Pelletier J, Simeoni MC, Auquier P. Validation française du Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire (MusiQoL). *Rev Neurol (Paris).* juin 2011;167(6-7):511-21.

223. Vernay D, Gerbaud L, Biolay S, Coste J, Debourse J, Aufauvre D, et al. [Quality of life and multiple sclerosis: validation of the french version of the self-questionnaire (SEP-59)]. *Rev Neurol (Paris)*. mars 2000;156(3):247-63.
224. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. sept 1997;32(9):920-4.
225. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. janv 1993;36(1):77-97.
226. Rullier E, Zerbib F, Marrel A, Amouretti M, Lehur PA. Validation of the French version of the Fecal Incontinence Quality-of-Life (FIQL) scale. *Gastroentérologie Clin Biol*. juin 2004;28(6-7):562-8.
227. Krogh K, Christensen P, Sabroe S, Laurberg S. Neurogenic bowel dysfunction score. *Spinal Cord*. oct 2006;44(10):625-31.
228. Gulick EE. Bowel management related quality of life in people with multiple sclerosis: psychometric evaluation of the QoL-BM measure. *Int J Nurs Stud*. sept 2011;48(9):1066-70.
229. Fermanian J. [Validation of assessment scales in physical medicine and rehabilitation: how are psychometric properties determined?]. *Ann Readaptation Med Phys Rev Sci Soc Francaise Reeduction Fonct Readaptation Med Phys*. juill 2005;48(6):281-7.
230. Prévinaire JG, Soler JM, Bordji H, Fiolet MC, Navaux MA, Mortier PE. [Assessment of severity of neurogenic bowel dysfunction in chronic patients with a simple 1-item questionnaire (PGI-S)]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. sept 2016;26(10):573-81.
231. Yalcin I, Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. juill 2003;189(1):98-101.
232. Miget G, Tan E, Pericolini M, Chesnel C, Haddad R, Turmel N, et al. The Neurogenic Bowel Dysfunction score (NBD) is not suitable for patients with multiple sclerosis. *Spinal Cord*. 20 juill 2022;
233. Minagawa T, Wyndaele M, Aizawa N, Igawa Y, Wyndaele JJ. Mechanisms of pelvic organ cross-talk: 2. Impact of colorectal distention on afferent nerve activity of the rat bladder. *J Urol*. sept 2013;190(3):1123-30.
234. Emmanuel A, Krogh K, Kirshblum S, Christensen P, Spinelli M, van Kuppevelt D, et al. Creation and validation of a new tool for the monitoring efficacy of neurogenic bowel dysfunction treatment on response: the MENTOR tool. *Spinal Cord*. juill 2020;58(7):795-802.
235. Dibley L, Coggrave M, McClurg D, Woodward S, Norton C. « It's just horrible »: a qualitative study of patients' and carers' experiences of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol*. juill 2017;264(7):1354-61.

236. Shah ED, Suresh S, Jou J, Chey WD, Stidham RW. Evaluating When and Why Patients Discontinue Chronic Therapy for Irritable Bowel Syndrome With Constipation and Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol.* avr 2020;115(4):596-602.
237. Berger V, Durand L, Grocq M. Élimination intestinale à l'hôpital. Réflexion éthique sur sa prise en charge par les soignants. *Rech Soins Infirm.* 2010;N° 103(4):67.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Guide d'entretien qualitatif avec les patients SEP sur les TAR

Introduction : Je vais vous poser quelques questions sur la manière dont vous allez à la selle, il n'y a pas de réponse juste ou fausse, vous pouvez répondre librement. Questions.

- Combien de fois allez-vous à la selle par semaine ?
- Comment décririez-vous vos selles ?
- La plupart du temps, vos selles sont-elles plutôt dures, moulées ou liquides ?
- Pouvez-vous me donner une estimation de temps pour aller à la selle ?
- Etes-vous obligé de pousser pour aller à la selle ?
- Etes-vous obligé d'utiliser un doigt pour évacuer les selles ?
- Lors de la défécation, le passage des selles vous provoque-t-il des sensations gênantes ?
- Avez-vous déjà essayé un régime et/ou un traitement pour vos problèmes de selles ?
- Si vous avez des problèmes de selles, comment décririez-vous cette gêne sur le plan physique ? Si pas de réponse, préciser : pesanteur, douleur par exemple
- Etes-vous gêné psychologiquement par vos problèmes de selles, si oui comment les décririez-vous ?
- Vos problèmes anorectaux ont-ils un impact dans vos relations sociales et/ou familiales, si oui comment ?
- Avez-vous besoin ou souhaitez-vous que le service s'occupe de ces problèmes AR ?
- **Y-a-t-il quelque chose dont nous n'avons pas évoqué et qui vous semble important à prendre en compte pour vos problèmes de selles ?**



## Annexe 2 : Questionnaire version V0 du STAR-SEP

Questionnaire STAR					
	0	1	2	3	
1	Combien de fois allez-vous à la selle ?	Tous les jours ou tous les 2 jours	Tous les 3 jours à 5 jours	1 fois / semaine jusqu'à 1 fois tous les 15 jours	Parfois plus de 15 jours
2	Quand vous allez à la selle, estimez-vous devoir pousser pour exonérer ?	Non	Un peu	Beaucoup	Enormément
3	Combien de temps prenez-vous pour aller à la selle (dans l'intention de bien vous vider et non de rester dans l'intimité des toilettes pour profiter de faire autre chose comme de la lecture par exemple) ?	Moins de 3 minutes	De 3 à 10 minutes	De 10 à 20 minutes	Plus de 20 minutes
4	Quand vous allez à la selle, avez-vous :				
	Des saignements	Non	Rarement	Parfois	Souvent
	Une boule qui sort de votre anus	Non	Rarement	Parfois	Souvent
	Des douleurs	Non	Rarement	Parfois	Souvent
5	Etes-vous obligé de faire une stimulation de l'anوس pour déféquer ?	Non	Rarement	Parfois	Souvent
6	Etes-vous obligé de faire une pression de part et d'autre de l'anوس pour déféquer ou êtes-vous obligé de faire une pression par le vagin ?	Non	Rarement	Parfois	Souvent
7	Etes-vous obligé d'aller chercher les selles au doigt ?	Non	Rarement	Parfois	Souvent
8	Avez-vous été obligé de changer de position pour mieux évacuer vos selles ?	Non	Rarement	Parfois	Souvent
9	Avez-vous été obligé de modifier votre alimentation pour mieux évacuer vos selles ?	Non	Rarement	Parfois	Souvent
10	Avez-vous la sensation d'avoir mal vidé votre rectum après la défécation ?	Non	Rarement	Parfois	Souvent
11	Sentez-vous bien le besoin d'aller à la selle ?	Oui	Un peu moins bien	Mal	Pas du tout
12	Sentez-vous bien les selles passer par l'anوس quand vous déféquez ?	Oui	Un peu moins bien	Mal	Pas du tout
13	Vous arrive-t-il de vous tromper et de perdre une selle alors que vous vouliez émettre un gaz ?	Non	Rarement (moins d'une fois par mois)	Parfois (moins d'une fois par semaine)	Souvent (plus d'une fois par semaine)
14	Quand vous avez besoin d'aller à la selle, combien de temps pouvez-vous vous retenir ?	Plus de 15 minutes	Entre 5 et 15 minutes	Entre 1 et 5 minutes	Moins d'1 minute
15	Avez-vous des douleurs abdominales liées à votre transit, des ballonnements ?	Non	Rarement	Parfois	Souvent
16	Etes-vous obligé d'éviter certains aliments pour éviter les douleurs, ballonnements, fuites de selles, urgences de défécation ?	Non	Rarement	Parfois	Souvent
17	Perdez-vous des gaz sans pouvoir vous retenir ?	Non	Rarement (moins d'une fois par mois)	Parfois (moins d'une fois par semaine)	Souvent (plus d'une fois par semaine)
18	Perdez-vous des selles quand elles sont liquides ?	Non	Rarement (moins d'une fois par mois)	Parfois (moins d'une fois par semaine)	Souvent (plus d'une fois par semaine)
19	Perdez-vous des selles quand elles sont solides ?	Non	Rarement (moins d'une fois par mois)	Parfois (moins d'une fois par semaine)	Souvent (plus d'une fois par semaine)
20	Avez-vous des salissures de selles dans vos sous-vêtements sans que vous ayez eu l'impression de perdre des selles ?	Non	Rarement (moins d'une fois par mois)	Parfois (moins d'une fois par semaine)	Souvent (plus d'une fois par semaine)
21	Etes-vous obligé de vous essuyer très longuement après une selle pour vous sentir propre	Non	Rarement	Parfois	Souvent
22	Etes-vous obligé de prendre des médicaments et/ou laxatifs pour contrôler votre transit, votre défécation, votre incontinence ?	Non	Rarement	Parfois	Souvent
23	Etes-vous obligé de porter des protections pour les troubles anorectaux ?	Non	Rarement	Parfois	Souvent
<b>Evaluation de la qualité de vie liée aux symptômes anorectaux (ne cochez qu'une seule réponse)</b>					
1	Si vous deviez vivre le restant de votre vie avec les troubles anorectaux, diriez-vous que vous seriez :	Très satisfait	Satisfait	Plutôt satisfait	Partagé (ni satisfait, ni ennuyé)
		Plutôt ennuyé	Ennuyé	Très ennuyé	
2	Parmi tous les symptômes, lequel est plus handicapant dans votre vie et que vous aimerez voir disparaître ?	Constipation	Incontinence	Gène, inconfort, douleur	

## Annexe 3 : Questionnaire version test V1 du STAR-SEP

Petit glossaire : à lire attentivement avant de remplir					
Quelques précisions, les mots médicaux sont parfois difficiles, voilà quelques exemples pour faciliter votre compréhension :					
1. Aller à la selle...veut dire aller faire caca					
2. Défécation, exonération sont des mots signifiants qu'on est en train d'expulser les selles					
3. Les troubles anorectaux représentent l'ensemble des symptômes liés à une perturbation de votre système intestinal : constipation, pertes de selles, douleur de l'anus, pousser pour évacuer les selles...					
<b>Questionnaire STAR ( entourez une seule réponse par ligne )</b>					
		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
1	A quelle fréquence allez-vous à la selle ?	Tous les jours ou tous les 2 jours	2 fois par semaine	1 fois par semaine	Moins d'1 fois par semaine
2	Quand vous allez à la selle, estimez-vous devoir pousser pour évacuer les selles ?	Non	Un peu	Beaucoup	Enormément
3	Combien de temps restez-vous aux toilettes pour évacuer les selles (dans l'intention de bien vous vider et non de rester dans l'intimité des toilettes pour profiter de faire autre chose comme de la lecture par exemple) ?	Moins de 3 minutes	De 3 à 10 minutes	De 10 à 20 minutes	Plus de 20 minutes
4	Quand vous allez à la selle, avez-vous des saignements ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
5	Quand vous allez à la selle, avez-vous des douleurs ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
6	Quand vous allez à la selle, avez-vous la sensation qu'il y a quelque chose qui sort par l'anus ou le vagin (chez une femme) et qui ne soit pas des selles ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
7	Etes-vous obligé de changer de position pour mieux évacuer vos selles ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
8	Avez-vous la sensation d'avoir mal vidé votre rectum après être allé à la selle ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
9	Etes-vous obligé d'utiliser un doigt pour faciliter l'évacuation des selles ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
10	Quand vous avez besoin d'aller à la selle, combien de temps pouvez-vous vous retenir	Plus de 15 minutes	Entre 5 et 15 minutes	Entre 1 et 5 minutes	Moins d'1 minute
11	Perdez-vous involontairement des gaz alors que vous auriez voulu les retenir ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
12	Avez-vous des pertes de selles lorsqu'elles sont molles ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
13	Avez-vous des pertes de selles lorsqu'elles sont liquides ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
14	Avez-vous des pertes de selles même lorsqu'elles sont solides ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
15	Constatez-vous des salissures de selles dans vos sous-vêtements alors que vous vous étiez proprement essuyé auparavant ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
16	Etes-vous obligé de vous essuyer très longuement après une selle pour être propre ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
17	Etes-vous obligé de porter des protections fines et/ou épaisses en raison de vos troubles anorectaux ?	Jamais	Rarement	Parfois	Constamment
		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
18	Etes-vous obligé de modifier votre alimentation pour favoriser le transit, l'évacuation des selles ou limiter l'incontinence fécale ?	Jamais	Ponctuellement	Parfois	Souvent
19	Etes-vous obligé de prendre des médicaments, des laxatifs ou des suppositoires pour favoriser le transit, l'évacuation des selles ou limiter l'incontinence ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
20	Etes-vous obligé d'utiliser des lavements ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
21	Etes-vous obligé d'utiliser d'autres traitements pour les troubles ano-rectaux (obturateurs, stimulateur, rééducation, médicaments autres)	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
<b>Evaluation de la qualité de vie liée aux symptômes ano-rectaux ( entourez une seule réponse )</b>					
22	Concernant les troubles ano-rectaux que nous venons d'évoquer dans ce questionnaire (constipation, incontinence...), comment estimez-vous être gêné par ceux-ci ?	Pas du tout	Un peu	Beaucoup	Enormément

## Annexe 4 : Avis du CPP

### Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV

Lille, le 23 avril 2020

Président : S. DUHEM  
Vice-Président : F. VASSEUR  
Secrétaire Général : Y. VENDEL  
Trésorier : G. BOLET

Membres titulaires :

R. BEUSCART  
S. COSTA  
A. de BOUVET  
R. MATIS  
G. MARCHAL  
S. BONTEMPS  
L. WILLIATTE  
P. MACIAG  
A-F. GERME  
E. DUBART

Membres suppléants :

M. de MEDEIROS  
M. FOULARD  
C. THERY  
F. RENAUD  
L. DELASSUS  
M-C. DUBOIS  
S. SION  
F. DENIES  
S. KOSINSKI  
C. FOURNIER  
F. MAES  
A. DESBIENS  
M.LE CORRE  
M. GUILLON

Secrétariat :

Marie Noëlle Raux  
Bâtiment ex USNB  
6 rue du Professeur Laguesse  
CHRU LILLE - CS70001  
59037 LILLE Cedex  
Tel : 03.20.44.41.65  
Fax : 03.20.44.41.63

Monsieur le Professeur Amarengo  
GRC-01 GREEN  
(Groupe de recherche clinique en neuro-urologie) - Sorbonne Université

Madame Eliane TAN  
Service de Neuro-urologie et  
d'explorations périnéales, Hôpital Tenon  
4 rue de la Chine  
75970 Paris cedex

**Projet de recherche mentionné au 3<sup>o</sup> de l'article L.1121-1 du code de santé publique**

**AVIS INITIAL**

**COMPTE RENDU DE DELIBERATION : AVIS FAVORABLE  
AVEC REMARQUES**

**Référence à rappeler dans toute correspondance :**

**N° EudraCT / ID-RCB : 2020-A00801-38**

**N° Dossier (SI) : 20.03.26.67923**

**Intitulé du projet :** *Création et Validation d'un questionnaire de symptômes évaluant les troubles ano-rectaux de la sclérose en plaques*

**Promoteur :** GRC 01 GREEN Sorbonne Université

**Investigateur Coordonnateur :** Madame Eliane TAN

**Référence des documents étudiés:**

**Courrier du Promoteur daté du**

**Bordereau d'enregistrement IDRCB du 26/03/2020**

**CV's des investigateurs**

**Formulaire de non opposition, formulaire d'information au patient, V01 du 26.03.2020**

**Liste des investigateurs V01 du 26.03.2020**

**Protocole version 3 du 23/01/2020, intitulé V01 du 26.03.2020 en entête**

**Récépissé de déclaration à la méthodologie de référence MR003 du 27/03/2020**

**Résumé V01 du 26.03.2020**

**Date de la réunion :** jeudi 23 avril 2020

**Membres présents :**

Mr VASSEUR – Personne ayant une qualification en Recherche Biomédicale et en biostatistique épidémiologie

Mme DELASSUS - Personne ayant une qualification en Recherche Biomédicale

Mme VENDEL – Personne ayant une qualification en Recherche Biomédicale

Mme BOLET - Personne qualifiée en raison de sa compétence juridique

Mr FOULARD – Personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique (Pédiatre)

Mr DUHEM – Représentant des Psychologues

Mme KOSINSKI – Représentant des Psychologues

Mme LECORRE - Personne qualifiée en raison de sa compétence juridique

Mme MAES - Personne qualifiée en raison de sa compétence juridique

Mr THERY- Personne ayant une qualification en Recherche Biomédicale

CPP 20.03.26.67923

Tel : 03 20 44 41 65

Fax : 03 20 44 41 63

Email : [cpnnordouestiv@univ-lille2.fr](mailto:cpnnordouestiv@univ-lille2.fr)

<http://www.comite-de-protection-des-personnes-nord-ouest-iv.sitew.fr>

page 1

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Le Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV, lors de sa réunion du jeudi 23 avril 2020, dans le cadre de la procédure allégée article R1123-23 du code de santé publique a pris connaissance des documents concernant l'étude citée en référence.

**Le CPP Nord Ouest IV donne un avis favorable à la menée de l'étude.**

Le Comité émet cependant des remarques non bloquantes et non suspensives. Dans le pied de page de la note d'information il y a lieu de modifier « *consentement* » par « *non opposition* », de remplacer en page 1 le terme « *anonyme* » par « *codé sans mention des noms et prénoms* » ; Au paragraphe 7 il est mentionné : « *Conformément à la nouvelle réglementation européenne de mai 2018, vos données seront protégées de la manière suivante : anonymisation et identification par un numéro de code avant leur traitement et leur analyse* », le terme « *anonymisation* » est impropre. Sur la réglementation européenne, il faut indiquer les références du RGPD à savoir : « *Le règlement n° 2016/679, dit règlement général sur la protection des données* » ; le paragraphe 9 est incomplet, il faut rajouter les dispositions du RGPD et de la loi informatique et libertés dans sa modification du 20 juin 2018.

Le Comité suggère au Promoteur de se mettre en conformité avec le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) entré en vigueur le 25 mai 2018. Il convient d'adapter le protocole, la lettre d'information et le formulaire de consentement en conséquence. Le Promoteur doit informer le patient du fondement juridique retenu pour recueillir les données nécessaires à la recherche (il peut s'agir de l'intérêt public de conduire la recherche). Le Promoteur doit indiquer la durée de conservation des données à l'issue de la recherche.

Ce Règlement prévoit, également, des nouveaux droits à l'égard des patients participant à une recherche impliquant la personne humaine. Il s'agit des droits à la limitation du traitement, et celui d'introduire une réclamation auprès de la CNIL en plus des droits déjà consacrés par la loi informatique et libertés (droit d'accès, de rectification et d'opposition).

Enfin, il appartient au Promoteur d'expliquer en quoi le patient ne pourra exercer son droit à l'effacement (par exemple : mise en péril de la recherche). Il manque le fondement juridique du traitement, le droit à l'effacement, les coordonnées du DPO, le droit d'introduire une réclamation auprès de la CNIL, la durée de conservation des données.

**Je vous remercie de formuler vos réponses à ces remarques non bloquantes et non suspensives.**

Cette étude est conforme aux articles L1121-1 et L1123-7 du code de la santé publique définissant les conditions de validité de la recherche.

*Cet avis a été rendu sans que les membres éventuellement concernés par l'étude aient pris part au vote.*

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, à l'expression de mes meilleures salutations.

Monsieur Stéphane DUHEM  
Président du CPP Nord Ouest IV

CPP Nord Ouest IV  
Le Président  
Bâtiment ex USN B (RDC)  
6 Rue du Professeur Faguessat  
CHRU LILLE - CS 7000  
59037 LILLE CEDEX

## Annexe 5 : Grille d'évaluation étude de faisabilité

	Patient									
	Accord patient		Oui							
	Initial nom, prénom									
	N° dossier									
	Date									
<b>Compréhension de la question</b>					<b>Acceptation de la question</b>					
Q1	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q1	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q2	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q2	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q3	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q3	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q4	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q4	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q5	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q5	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q6	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q6	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q7	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q7	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q8	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q8	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q9	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q9	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q10	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q10	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q11	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q11	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q12	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q12	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q13	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q13	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q14	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q14	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q15	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q15	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q16	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q16	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q17	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q17	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q18	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q18	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q19	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q19	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q20	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q20	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q21	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q21	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Q22	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	Q22	Parfaite	Bonne	Moyenne	Mauvaise	
Difficulté pour remplir le questionnaire :										
<b>Le questionnaire vous a-t-il paru pertinent ? (Entourez une réponse)</b>										
	Pas du tout	Un peu	Beaucoup	Enormément						

## Annexe 6 : Questionnaire version pré-finale V2 du STAR-SEP

<b>Petit glossaire : à lire attentivement avant de remplir</b>					
Quelques précisions, les mots médicaux sont parfois difficiles, voilà quelques exemples pour faciliter votre compréhension :					
1. Aller à la selle...veut dire aller faire caca					
2. Défécation, exonération sont des mots signifiants qu'on est en train d'expulser les selles					
3. Les troubles anorectaux représentent l'ensemble des symptômes liés à une perturbation de votre système intestinal : constipation, pertes de selles, douleur de l'anus, pousser pour évacuer les selles...					
<b>Questionnaire STAR ( entourez une seule réponse par ligne )</b>					
		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
1	A quelle fréquence allez-vous à la selle ?	Tous les jours ou tous les 2 jours	2 fois par semaine	1 fois par semaine	Moins d'1 fois par semaine
2	Quand vous allez à la selle, estimez-vous devoir pousser pour évacuer les selles ?	Non	Un peu	Beaucoup	Enormément
3	Combien de temps restez-vous aux toilettes pour évacuer les selles (dans l'intention de bien vous vider et non de rester dans l'intimité des toilettes pour profiter de faire autre chose comme de la lecture par exemple) ?	Moins de 3 minutes	De 3 à 10 minutes	De 10 à 20 minutes	Plus de 20 minutes
4	Quand vous allez à la selle, avez-vous des saignements ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
5	Quand vous allez à la selle, avez-vous des douleurs ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
6	Quand vous allez à la selle, avez-vous la sensation qu'il y a quelque chose qui sort par l'anus ou le vagin (chez une femme) et qui ne soit pas des selles ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
7	Etes-vous obligé de changer de position pour mieux évacuer vos selles ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
8	Avez-vous la sensation d'avoir mal vidé votre rectum après être allé à la selle ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
9	Etes-vous obligé d'utiliser un doigt pour faciliter l'évacuation des selles ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
10	Quand vous avez besoin d'aller à la selle, combien de temps pouvez-vous vous retenir	Plus de 15 minutes	Entre 5 et 15 minutes	Entre 1 et 5 minutes	Moins d'1 minute
11	Perdez-vous involontairement des gaz alors que vous auriez voulu les retenir ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
12	Avez-vous des pertes de selles lorsqu'elles sont molles ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
13	Avez-vous des pertes de selles lorsqu'elles sont liquides ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
14	Avez-vous des pertes de selles même lorsqu'elles sont solides ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
15	Constatez-vous des salissures de selles dans vos sous-vêtements alors que vous vous étiez proprement essuyé auparavant ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
16	Etes-vous obligé de vous essuyer très longuement après une selle pour être propre ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
17	Etes-vous obligé de porter des protections fines et/ou épaisses en raison de vos troubles anorectaux ?	Jamais	Rarement	Parfois	Constamment
		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
18	Etes-vous obligé de modifier votre alimentation pour favoriser le transit, l'évacuation des selles ou limiter l'incontinence fécale ?	Jamais	Ponctuellement	Parfois	Souvent
19	Etes-vous obligé de prendre des médicaments, des laxatifs ou des suppositoires pour favoriser le transit, l'évacuation des selles ou limiter l'incontinence ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
20	Etes-vous obligé d'utiliser des lavements ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
21	Etes-vous obligé d'utiliser d'autres traitements pour les troubles ano-rectaux (obtrateurs, stimulateur, rééducation, médicaments autres)	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
<b>Evaluation de la qualité de vie liée aux symptômes ano-rectaux ( entourez une seule réponse )</b>					
22	Concernant les troubles ano-rectaux que nous venons d'évoquer dans ce questionnaire (constipation, incontinence...), comment estimez-vous être gêné par ceux-ci ?	Pas du tout	Un peu	Beaucoup	Enormément

## Annexe 7 : Lettre d'information et formulaire de non opposition

### Formulaire d'information du patient

<p><b><i>Création et validation d'un questionnaire de symptômes évaluant les troubles ano-rectaux chez les patients atteints de Sclérose En Plaques</i></b></p>
---

**Madame, Monsieur**

Le Docteur .....,

exerçant

à .....

....., vous propose de participer, à une recherche concernant les troubles ano-rectaux (constipation, incontinence anale...) chez les patients atteints de sclérose en plaques.

Il est important de lire attentivement cette note avant de donner votre décision quant à l'acceptation de cette recherche. N'hésitez pas à demander des explications complémentaires.

Si vous souhaitez vous opposer au recueil de vos données, merci d'en informer le médecin.

#### **1) Quel est le but de cette recherche ?**

Les troubles ano-rectaux (constipation, incontinence...) sont fréquents dans la sclérose en plaques, mais il n'existe aucun questionnaire dédié pour évaluer les symptômes et leur retentissement sur la qualité de vie des patients.

Cette recherche a pour objectif de créer et valider un questionnaire pour mieux comprendre vos symptômes ano-rectaux et leur impact sur votre qualité de vie.

Les études cliniques permettent de développer et d'améliorer les connaissances médicales. Les informations que nous obtiendrons grâce à cette étude pourront être scientifiquement utiles et aider d'autres personnes dans le futur pour mieux comprendre et traiter leur troubles ano-rectaux.

#### **2) En quoi consiste la recherche ?**

Lors de votre hospitalisation en rééducation ou lors de votre consultation en neuro-urologie, nous souhaitons vous demander de répondre à un questionnaire sur vos troubles ano-rectaux.



Notez que :

- toutes ces données seront codées sans mention des noms et des prénoms ;
- que vous n'aurez aucun "bénéfice" direct de cette analyse différée des données ;
- que le fait de participer ou non à cette recherche ne modifiera en rien votre prise en charge dans le service.

### **3) Quel est le calendrier de la recherche ?**

Votre participation durera 14 jours.

Le jour de votre consultation (ou au cours de votre hospitalisation) nous vous demanderons de remplir une première fois le questionnaire. Quatorze jours après, nous vous demanderons de remplir à nouveau le questionnaire (soit à votre domicile soit dans le service d'hospitalisation si vous êtes toujours hospitalisé). Si vous êtes à domicile, nous vous demanderons de nous envoyer par la poste le questionnaire rempli dans l'enveloppe pré-timbrée qui vous sera remise à la fin de la première visite. Votre participation personnelle correspondra donc à ces deux remplissages de questionnaire à 14 jours d'intervalle.

De manière globale, la recherche durera 3 ans.

### **4) Quels sont les bénéfices et les contraintes liés à votre participation ?**

Vous contribuerez à une meilleure connaissance des troubles ano-rectaux et de leur impact chez les patients atteints de sclérose en plaques.

La contrainte liée à votre participation correspond

- au temps pour remplir le questionnaire le premier jour
- au temps pour remplir le questionnaire 14 jours après
- à l'envoi du questionnaire par la poste en utilisant l'enveloppe pré-remplie et pré-timbrée qui vous sera fournie.

Il n'y a dans cette recherche aucun bénéfice direct immédiat pour vous.

### **5) Quels sont les risques prévisibles de la recherche?**

Aucun événement indésirable n'est attendu.

### **6) Quelles sont les modalités de prise en charge médicale à la fin de votre participation?**

Vous pouvez à tout moment décider d'arrêter de participer à la recherche, c'est-à-dire de ne pas remplir le questionnaire. A la fin de votre participation, vous serez pris en charge dans le service de la façon habituelle.

## **7) Si vous participez, que vont devenir les données recueillies pour la recherche ?**

Les données cliniques recueillies (c'est-à-dire, votre âge, votre sexe, votre indice de masse corporelle, vos antécédents médicaux, les traitements médicamenteux que vous prenez, la durée d'évolution de vos troubles ano-rectaux et les réponses aux questionnaires) nous permettront de mieux comprendre et d'évaluer les troubles ano-rectaux dans la sclérose en plaques par la création de ce questionnaire.

Ainsi vos données doivent, pour être analysées, être centralisées dans une base de données sécurisée. Ce sera le cas de tous les patients inclus dans cette étude.

Les informations personnelles et les informations relatives à la recherche sont traitées conformément à la loi européenne de protection des données (Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) entré en vigueur le 25 mai 2018) et à la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Dans le cadre de l'étude, le promoteur s'est mis en conformité avec le référentiel de méthodologie de référence MR-003 de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

Votre identité sera codée, sans mention ni du prénom, ni du nom, ni de votre date de naissance. Toutes les informations obtenues au cours de cette étude seront maintenues confidentielles. Ces données seront ensuite analysées par le promoteur. Seules les personnes autorisées par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur (les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité) y auront accès.

Le promoteur est situé en France et aucun transfert de données ne sera réalisé en dehors de la France. Vos données seront conservées au maximum 15 ans.

## **8) Comment cette recherche est-elle encadrée ?**

Le groupe de recherche GRC-01 GREEN, Sorbonne Université, a pris toutes les dispositions prévues par la loi relative à la protection des personnes correspondant aux recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 de la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé), telle que modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016.

Des directives internationales existent afin de garantir que les recherches biomédicales sont réalisées en toute sécurité. Ce sont Les bonnes pratiques cliniques et la Déclaration d'Helsinki. Toutes les études réalisées par le GRC 01 GREEN Sorbonne Université sont réalisées conformément à ces normes.

Le groupe de recherche GRC 01 GREEN a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV pour cette recherche *[[indiquer la date de la*

*séance au format jj /mm /aaaa].*

## **9) Quels sont vos droits ?**

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins et des traitements que vous êtes en droit d'attendre.

Vous pourrez tout au long de la recherche demander des explications sur le déroulement de la recherche au médecin qui vous suit.

Conformément aux dispositions de la loi, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès, de rectification d'effacement, de limitation de traitement, d'opposition, et de réclamation des données informatisées vous concernant (Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) entré en vigueur le 25 mai 2018 et modifiant la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés).

Si vous décidez d'arrêter de participer à la recherche, les données recueillies précédemment à cet arrêt seront utilisées conformément à la réglementation (article 9 du RGPD), et exclusivement pour les objectifs de cette recherche. En effet, leur effacement serait susceptible de compromettre la validité des résultats de la recherche. Cette recherche est menée dans l'intérêt public ce qui justifie le traitement des données conformément à l'article 6 du RGPD. Dans ce cas, vos données ne seront absolument pas utilisées ultérieurement ou pour une autre recherche.

Vous pouvez vous retirer à tout moment de la recherche sans justification, sans conséquence sur la suite de votre traitement ni la qualité des soins qui vous seront fournis et sans conséquence sur la relation avec votre médecin. A l'issue de ce retrait, vous pourrez être suivi par la même équipe médicale.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique et du RGPD de l'Union Européenne n°2016/679.

Ces droits s'exercent normalement auprès du promoteur de l'étude qui dispose d'un délégué à la protection des données, voici ses coordonnées :

Camille Chesnel

GRC 01 GREEN, Sorbonne Université, Groupe de Recherche Clinique en Neuro-Urologie,

Service de Neuro-Urologie et d'explorations périnéales

Hôpital Tenon, APHP

4 rue de la Chine, 75020 Paris, France

<https://grc01-green.jimdofree.com/>

01.56.01.75.00 – Fax 01.56.01.74.81

Pour plus d'information sur vos droits, n'hésitez pas à consulter le site de la CNIL :  
<https://www.cnil.fr/fr/les-droits-pour-maitriser-vos-donnees-personnelles>

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits « Informatique et Libertés » ne sont pas respectées, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL.

En application de la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, modifiée par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et de la recherche biomédicale, vous pourrez, à l'issue de la recherche être informé des résultats globaux, lorsque ceux-ci seront disponibles, par le médecin qui vous suit.

Si vous ne vous opposez pas au recueil de vos données dans le cadre de la recherche après avoir lu toutes ces informations et discuté tous les aspects avec votre médecin, vous devrez signer et dater le formulaire de non-opposition se trouvant à la fin de ce document.

## FORMULAIRE DE NON-OPPOSITION

Je soussigné(e), M ou Mme (nom, prénom).....

**Ne m'oppose pas à l'utilisation de mes données dans le cadre de la recherche intitulée « Création et Validation d'un questionnaire de symptômes évaluant les troubles ano-rectaux de la sclérose en plaques : STAR-SEP »** organisée par le Docteur (nom, prénom, téléphone)....., médecin dans cette recherche.

- J'ai pris connaissance de la note d'information version du .....m'expliquant l'objectif de cette recherche, la façon dont elle va être réalisée et ce que ma participation va impliquer,
- je conserverai un exemplaire de la note d'information et de non-opposition,
- j'ai reçu des réponses adaptées à toutes mes questions,
- j'ai disposé d'un temps suffisant pour prendre ma décision,
- j'ai compris que ma participation est libre et que je pourrai interrompre ma participation à tout moment, sans encourir la moindre responsabilité et préjudice pour la qualité des soins qui me seront prodigués. J'indiquerai alors au médecin qui me suit, si je souhaite ou non que les données recueillies, jusqu'au moment de ma décision, soient utilisées,
- j'ai bien été informé(e) que ma non-opposition à cette recherche ne modifiera ni le contenu ni la durée de mon examen.
- J'ai été informé que ma non-opposition ne décharge en rien le médecin qui me suit dans le cadre de la recherche ni le GRC 01 GREEN, Sorbonne Université de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.
- j'ai compris que les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes soumises au secret professionnel et collaborant à cette recherche.
- J'ai été informé(e) que conformément à la réglementation sur les recherches biomédicales, le Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV a donné son avis favorable le....., pour la réalisation de cette recherche

**Signature de la personne participant à la recherche**

**Signature du médecin**

Nom Prénom :

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Date :

Signature :

**Ce document est à réaliser en 3 exemplaires, dont l'original doit être conservé**

**15 ans par l'investigateur, le deuxième remis à la personne donnant sa non opposition et le troisième transmis au promoteur sous enveloppe scellée à la fin de la recherche.**

## Annexe 8 : Cahier d'observation

Titre : Création et Validation d'un questionnaire de symptômes évaluant les troubles ano-rectaux de la sclérose en plaques - STAR-SEP

Numéro ID RCB : 2020-A00801-38

- Le numéro du centre
- le numéro d'identification du patient (numéro de centre\_ initiales patient\_ numéro d'inclusion dans le centre)
- Les conditions de consultation : hospitalisation en MPR oui/non ou consultation externe oui/non
- L'âge à l'inclusion
- Le sexe : F/M
- Indice de masse corporelle
- Antécédents neurologiques en dehors de la SEP
- Antécédents digestifs
- Antécédents gynéco-obstétriques
- Traitements en cours
- Année du diagnostic de la Sclérose En Plaques = ...
- Forme = RR/ RR IIP/ PP
- EDSS = ...
- Durée d'évolution des troubles anorectaux (...mois.....années)
- Durée de passation du questionnaire (temps entre la remise du questionnaire au patient et le rendu du questionnaire à l'infirmière) : .....minutes.
- Score PGI-S des troubles ano-rectaux = ...
- Score NBD = ...
- Score SDMT = ...

## Annexe 9 : Echelle EDSS

### ***Incapacité : Expanded Disability Status Scale (EDSS)***

Une autre échelle d'évaluation rapide par questionnaire a été mise au point à partir du niveau de dépendance (périmètre de marche, aide externe ou non, gêne dans les actes de la vie de tous les jours, ...).

- 0 : examen neurologique normal (tous les paramètres fonctionnels (PF) à 0 ; le niveau du PF mental peut être coté à 1).
- 1.0 : pas de handicap, signes minimes d'un des PF (c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental).
- 1.5 : pas de handicap, signes minimes dans plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental).
- 2.0 : handicap minime d'un des PF (un niveau 2, les autres niveau 0 ou 1).
- 2.5 : handicap minime dans deux PF (deux niveaux 2, les autres niveau 0 ou 1).
- 3.0 : handicap modéré d'un PF (un PF à 3, les autres à 0 ou 1) ou handicap léger au niveau de 3 ou 4 PF (3 ou 4 PF à 2, les autres à 0 ou 1), pas de problème de déambulation.
- 3.5 : pas de problème de déambulation mais handicap modéré dans un PF (1 PF à 3) et 1 ou 2 PF à 2 ; ou 2 PF à 3 ; ou 5 PF à 2.
- 4.0 : pas de problème de déambulation (sans aide), indépendant, debout douze heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos.
- 4.5 : déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale ; handicap relativement sévère, habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos.
- 5.0 : déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres ; handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours. (Habituellement, un PF est à 5, les autres à 0 ou 1 ; ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0.)
- 5.5 : déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres ; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée.
- 6.0 : aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire.
- 6.5 : aide permanente et bilatérale (cane, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 mètres sans s'arrêter.
- 7.0 : ne peut marcher plus de 5 mètres avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins douze heures par jour.
- 7.5 : incapable de faire quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
- 8.0 : essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras.
- 8.5 : confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.
- 9.0 : patient grabataire ; peut communiquer et manger.
- 9.5 : patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler ni communiquer.
- 10.0 : décès lié à la SEP.





## Annexe 10 : Questionnaire PGI-Sévérité

### Echelle PGI-S : Patient global impression of severity

---

#### IMPRESSION GLOBALE DU PATIENT : Sévérité

Cochez la case qui décrit le mieux l'état actuel de votre transit intestinal.

- 1 normal
- 2 léger
- 3 modéré
- 4 sévère

## Annexe 11 : Questionnaire NBD

### SCORE FONCTIONNEL DIGESTIF DES MALADES NEUROLOGIQUES (SCORE NBD)

(Krogh K, Christensen P, Sabroe S, Laurberg S. Neurogenic bowel dysfunction score. Spinal Cord. 2006;44:625-31).

<b>Avec quelle fréquence allez vous à la selle?</b>	Chaque jour	0
	2 à 6 fois par semaine	1
	Moins d'une fois par semaine	6
<b>Quel temps passé vous en moyenne aux toilettes à chaque fois ?</b>	Moins de 30 minutes	0
	De 30 à 60 minutes	3
	Plus d'une heure	7
<b>Ressentez vous une sensation de malaise, mal à la tête ou transpirez vous au moment de la défécation ?</b>	Non	0
	Oui	2
<b>Prenez vous des médicaments en comprimés pour la constipation ?</b>	Non	0
	Oui	2
<b>Prenez vous des médicaments en sachets pour la Constipation ?</b>	Non	0
	Oui	2
<b>Avez-vous besoin de mettre le doigt dans l'anus pour aller à la selle ?</b>	Moins d'une fois par semaine	0
	Plus d'une fois par semaine	6
<b>Avez-vous des pertes incontrôlées de selles par l'anus ?</b>	Moins d'une fois par mois	0
	1 à 4 fois par mois	6
	1 à 6 fois par semaine	7
	Quotidiennes au moins	13
<b>Prenez vous des médicaments pour l'incontinence ?</b>	Non	0
	Oui	4
<b>Avez-vous des pertes incontrôlées de gaz ?</b>	Non	0
	Oui	2
<b>Avez-vous des problèmes de peau autour de votre anus ?</b>	non	0
	oui	3
<b>Total</b>		

#### Interprétation du score NBD :

0 à 6	Très minime	Les malades rapportant un score modéré ont trois fois sur quatre un retentissement sur la qualité de vie et ceux rapportant un score important ont un retentissement plus de neuf fois sur dix.
7 à 9	Minime	
10 à 13	Modérée	
14 et plus	Sévère	

## Annexe 12 : SDMT test



### Symbole Digit Modality Test (SDMT)

⊂	⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊
1	2	3	4	5	6	7	8	9

⊂	⊄	⊃	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋
1	5	2	1	3	6	2	4	1	6

⊆	⊇	⊂	⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉
4	6	1	2	5	6	3	4	1	2

⊆	⊄	⊃	⊅	⊂	⊆	⊃	⊆	⊇	⊈
4	5	7	8	1	3	7	4	8	5

⊃	⊆	⊄	⊂	⊇	⊂	⊄	⊇	⊃	⊅
2	4	5	1	6	4	1	5	6	7

⊅	⊄	⊇	⊆	⊇	⊃	⊆	⊄	⊃	⊅
9	5	8	3	6	7	4	5	2	3

⊇	⊅	⊃	⊃	⊆	⊇	⊅	⊂	⊃	⊄
6	9	7	2	3	6	4	9	1	7

⊃	⊇	⊃	⊅	⊆	⊃	⊇	⊄	⊂	⊅
2	8	7	9	3	7	8	5	1	9

⊄	⊃	⊂	⊇	⊆	⊃	⊇	⊅	⊃	⊆
5	2	1	6	4	2	1	6	9	7

#### Principe :

La procédure complète requiert environ 5 minutes.

#### Test chronométré

Il s'agit pour le sujet de substituer des chiffres et des symboles tout en ayant une contrainte de temps (90 secondes). Le sujet doit examiner une série de 9 dessins géométriques en se référant à une clé d'interprétation lui permettant de faire des substitutions. Réponses données verbalement et non par écrit

Voici les principales instructions (varier les mots pour qu'ils soient compris) :

1. Regardez la clé en haut de la page. Chacune des formes va de pair avec un numéro, comme indiqué dans la première ligne.
2. Commencer le test par un essai sur les 10 premières cases de la deuxième ligne afin de contrôler la bonne compréhension de la consigne - arrêter à la double ligne verticale.
3. Une fois l'essai terminée et l'intégration de la consigne vérifiée, débiter le test à partir de la double ligne verticale et déclencher le chronomètre.
4. Lorsque le patient a terminé une ligne, il passe à la suivante sans s'arrêter. La patient peut corriger une erreur.
5. Stopper l'exercice lorsque le chronomètre atteint les 90 secondes.
6. Bien avertir le patient : « Soyez prêt à commencer/cesser immédiatement l'activité lorsque on vous dit : Allez y/stop ! »

#### Calcul du score :

Le score est établi en comptant le nombre de bonnes réponses à partir de la double barre verticale (fin de l'essai) sur une durée de 90 secondes (score maximum = 110).

#### Interprétation des résultats :

valeur anormale <55/110 (orienter vers un bilan neuropsychologique plus complet)

## Annexe 13 : Questionnaire version finale V3 du STAR-SEP

Petit glossaire : à lire attentivement avant de remplir					
Quelques précisions, les mots médicaux sont parfois difficiles, voilà quelques exemples pour faciliter votre compréhension :					
1. Aller à la selle... veut dire aller faire caca					
2. Défécation, exonération sont des mots signifiants qu'on est en train d'expulser les selles					
3. Les troubles anorectaux représentent l'ensemble des symptômes liés à une perturbation de votre système intestinal : constipation, pertes de selles, douleur de l'anus, pousser pour évacuer les selles...					
<b>Questionnaire STAR ( entourez une seule réponse par ligne )</b>					
		0	1	2	3
1	A quelle fréquence allez-vous à la selle ?	Tous les jours ou tous les 2 jours	2 fois par semaine	1 fois par semaine	Moins d'1 fois par semaine
2	Quand vous allez à la selle, estimez-vous devoir pousser pour évacuer les selles ?	Non	Un peu	Beaucoup	Enormément
3	Combien de temps restez-vous aux toilettes pour évacuer les selles (dans l'intention de bien vous vider et non de rester dans l'intimité des toilettes pour profiter de faire autre chose comme de la lecture par exemple) ?	Moins de 3 minutes	De 3 à 10 minutes	De 10 à 20 minutes	Plus de 20 minutes
4	Quand vous allez à la selle, avez-vous des douleurs ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
5	Etes-vous obligé de changer de position pour mieux évacuer vos selles ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
6	Avez-vous la sensation d'avoir mal vidé votre rectum après être allé à la selle ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
7	Etes-vous obligé d'utiliser un doigt pour faciliter l'évacuation des selles ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
8	Quand vous avez besoin d'aller à la selle, combien de temps pouvez-vous vous retenir ?	Plus de 15 minutes	Entre 5 et 15 minutes	Entre 1 et 5 minutes	Moins d'1 minute
9	Perdez-vous involontairement des gaz alors que vous auriez voulu les retenir ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
10	Avez-vous des pertes de selles lorsqu'elles sont molles, liquides ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
11	Avez-vous des pertes de selles même lorsqu'elles sont solides ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
12	Constatez-vous des salissures de selles dans vos sous-vêtements alors que vous vous étiez proprement essuyé auparavant ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Moins de 1 fois par semaine	Plus d'une fois par semaine
13	Etes-vous obligé de vous essuyer très longtemps après une selle pour être propre ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
14	Etes-vous obligé de porter des protections fines et/ou épaisses en raison de vos troubles anorectaux ?	Jamais	Rarement	Parfois	Constamment
		0	1	2	3
15	Etes-vous obligé de modifier votre alimentation pour favoriser le transit, l'évacuation des selles ou limiter l'incontinence fécale ?	Jamais	Ponctuellement	Parfois	Souvent
16	Etes-vous obligé de prendre des médicaments, des laxatifs ou des suppositoires pour favoriser le transit, l'évacuation des selles ou limiter l'incontinence ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
17	Etes-vous obligé d'utiliser des lavements ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
18	Etes-vous obligé d'utiliser d'autres traitements pour les troubles ano-rectaux (obturateurs, stimulateur, rééducation, médicaments autres)	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
<b>Evaluation de la qualité de vie liée aux symptômes ano-rectaux ( entourez une seule réponse )</b>					
19	Concernant les troubles ano-rectaux que nous venons d'évoquer dans ce questionnaire (constipation, incontinence...), comment estimez-vous être gêné par ceux-ci ?	Pas du tout	Un peu	Beaucoup	Enormément

### Interprétation score total :

- Mineur  $\leq 16$
- Modéré de  $17 - 20$
- Sévère  $\geq 21$

# Annexe 14 : Outil MENTOR

## Instructions pour le patient :

Ce document vous invite à répondre à une courte série de questions qui nous aideront à évaluer vos symptômes intestinaux. Veuillez y répondre au mieux de vos connaissances.

### 1. Veuillez cocher la case à côté de tout symptôme que vous avez éprouvé dans la liste ci-dessous au cours de ces 3 derniers mois concernant vos troubles intestinaux.

Cochez autant de cases que nécessaire.

- Douleur intense au niveau du ventre ou du rectum
- Saignement de l'anus nouvellement apparu ou plus abondant que d'habitude
- Hospitalisation pour troubles intestinaux
- Diminution de votre autonomie concernant les soins intestinaux
- Un épisode d'hyperréflexie autonome (maux de tête violents, sueurs abondantes, etc.) liée à vos problèmes intestinaux

### 2. Comment évalueriez-vous votre satisfaction concernant le fonctionnement de votre transit intestinal au cours des 4 dernières semaines ?

Veuillez indiquer votre satisfaction globale (une seule réponse possible)

- Bonne     Suffisante/acceptable     Mauvaise     Très mauvaise

### 3. Le score NBD de dysfonctionnement de l'intestin neurologique (Neurogenic Bowel Dysfunction)

Veuillez répondre à chacune de ces 10 questions en entourant la bonne réponse. Une seule réponse possible par question.

1. A quelle fréquence allez-vous à la selle ?	Tous les jours	0
	1 à 6 fois par semaine	1
	Moins d'une fois par semaine	6
2. Combien de temps passez-vous à chaque fois pour évacuer totalement vos selles ?	De 0 à 30 minutes	0
	De 31 à 60 minutes	3
	Plus d'une heure	7
3. Ressentez-vous une sensation de malaise, des maux de tête ou transpirez-vous pendant l'évacuation des selles ou après y avoir été ?	Non	0
	Oui	2
4. Prenez-vous régulièrement des médicaments (comprimés ou gélules) pour traiter la constipation ?	Non	0
	Oui	2
5. Prenez-vous régulièrement des médicaments (gouttes ou solutions buvables) pour traiter la constipation ?	Non	0
	Oui	2
6. À quelle fréquence avez-vous besoin d'introduire le doigt dans l'anus pour faciliter l'évacuation des selles (stimulation avec le doigt ou évacuation manuelle des selles) ?	Moins d'une fois par semaine	0
	Une fois par semaine ou plus	6
7. À quelle fréquence avez-vous des pertes incontrôlées/fuites de selles ?	Moins d'une fois par mois	0
	1 à 4 fois par mois	6
	1 à 6 fois par semaine	7
	Tous les jours	13
8. Prenez-vous des médicaments contre les pertes incontrôlées /fuites de selles ?	Non	0
	Oui	4
9. Avez-vous des pertes incontrôlées de gaz ?	Non	0
	Oui	2
10. Avez-vous une peau abîmée autour de votre anus ?	Non	0
	Oui	3
<b>TOTAL</b>		
<b>Score NBD</b>		

# The MENTOR decision matrix

## Step 1 – Determine NBD range

A total score is obtained by adding the value of the 10 answers. The score will range from 0 to 47. In the vertical axis of the matrix identify the range that corresponds to the patient's score. 0-9, 10-13 or more than 14.

## Step 2 – Subjective patient satisfaction

Once you have identified the NBD range that corresponds to the patient's numeric score, identify the subjective patient satisfaction score expressed by the patient in the horizontal axis.

## Step 3 – Special attention symptoms

Once you have identified the NBD range and the patient satisfaction level, you must look at the special attention symptoms. If the patient has no special attention symptoms their assessment is finished and the colour should be matched with the outcome description Green (Monitor), Yellow (Discuss) or Red (Act).

If the patient has one or more special attention symptoms, the patient should be moved one grid-square up and one grid-square to the right. This moves the patient into a new outcome category, and the patient's assessment should now be matched with the outcome description Green (Monitor), Yellow (Discuss) or Red (Act).



### Monitor

This MENTOR score suggests that the patient's bowel management is effective. Treatment change is unlikely to be needed. Routine monitoring is suggested, unless new symptoms develop.

### Discuss

This MENTOR score suggests that the patient's bowel management may be ineffective. A discussion should take place, which may or may not result in further investigation or treatment change. If treatment is modified consider monitoring after 1-3 months.

### Act

This MENTOR score suggests that the patient's bowel management is ineffective. Further investigation and treatment change is likely needed. When treatment is modified, consider monitoring after 1-3 months.