



HAL
open science

La fampridine : une molécule innovante pour le traitement des troubles de la marche au cours de la sclérose en plaques

Camille Behague

► To cite this version:

Camille Behague. La fampridine : une molécule innovante pour le traitement des troubles de la marche au cours de la sclérose en plaques. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01171965

HAL Id: dumas-01171965

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01171965>

Submitted on 6 Jul 2015

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.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 19 juin 2015

Par BEHAGUE Camille

Née le 12 décembre 1989 à Dieppe

LA FAMPRIDINE : UNE MOLECULE INNOVANTE POUR LE
TRAITEMENT DES TROUBLES DE LA MARCHE AU COURS DE LA
SCLEROSE EN PLAQUES

Président du jury : M. Gilles GARGALA, Docteur en Médecine, MCU-PH, HDR

Membres du jury : Mme Isabelle DUBUC, Docteur en Pharmacie, MCU

Mme Anne De SAINTE OPPORTUNE, Docteur en Pharmacie

M. Thibault EDOUARD, Docteur en Médecine, Neurologue

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 19 juin 2015

Par BEHAGUE Camille

Née le 12 décembre 1989 à Dieppe

LA FAMPRIDINE : UNE MOLECULE INNOVANTE POUR LE
TRAITEMENT DES TROUBLES DE LA MARCHE AU COURS DE LA
SCLEROSE EN PLAQUES

Président du jury : M. Gilles GARGALA, Docteur en Médecine, MCU-PH, HDR

Membres du jury : Mme Isabelle DUBUC, Docteur en Pharmacie, MCU

Mme Anne De SAINTE OPPORTUNE, Docteur en Pharmacie

M. Thibault EDOUARD, Docteur en Médecine, Neurologue

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014-2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURSDESUNIVERSITES-PRATICIENSHOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie Chirurgie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	plastique Chirurgie
Mr Bruno BACHY (surnombre)	HCN	pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (surnombre)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (surnombre)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (surnombre)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mme Danièle DEHESDIN (surnombre)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (surnombre)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (surnombre)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (surnombre)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (surnombre)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRESDECONFERENCEDESUNIVERSITES-PRATICIENSHOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEURAGREGEOUCERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie Mr
Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRESDECONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique Mme
Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURSASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEURCERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

ASSISTANTHOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie

ATTACHESTEMPORAIRESD'ENSEIGNEMENTETDERECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie Mme
Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRESDECONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur Gilles GARGALA,

Qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

Pour votre disponibilité, votre gentillesse et vos précieux conseils, veuillez recevoir mes sincères remerciements.

A Madame Isabelle DUBUC,

Qui me fait l'honneur de juger cette thèse.

Veuillez recevoir mes sincères remerciements.

A Madame Anne DE SAINTE OPPORTUNE,

Qui me fait l'honneur de juger cette thèse.

Reçois mes sincères remerciements pour m'avoir pris sous ton aile dès mes premiers pas en officine, et pour être présente en ce jour qui clôture ces longues mais belles années d'apprentissage.

A Monsieur le Docteur Thibault EDOUARD,

Qui me fait l'honneur de juger cette thèse.

Votre présence dans le jury ne fait que rendre cette thèse plus valorisante, de par votre expertise en Neurologie et plus particulièrement sur le Fampyra®.

A mes parents,

L'aboutissement de cette thèse vous est dédié.

A ma famille,

Merci pour votre soutien inconditionnel.

A toutes les équipes officinales avec lesquelles j'ai travaillé, et tout particulièrement celle de la pharmacie De Sainte Opportune qui m'a tout appris.

A mes amis,

Tant de souvenirs partagés et ce n'est pas terminé.

A Marie qui a accepté de relire cette thèse.

A Aurélie, Damien, Chachou, Azy, Anne, Boudin, Lucille.

Aux coupines Clémence et Hélène.

A mon Olivier,

Merci pour tout : la mise en page, la relecture, ta patiente, ton humour et ton amour.

Table des matières

I	INTRODUCTION	1
II	LA SCLEROSE EN PLAQUES	2
II.1	DEFINITION	2
II.2	EPIDEMIOLOGIE.....	2
II.3	IMMUNOPATHOLOGIE DE LA SEP	5
II.3.1	<i>Les cibles antigéniques.....</i>	<i>5</i>
II.3.2	<i>Le modèle de l'encéphalite allergique expérimentale.....</i>	<i>6</i>
II.3.3	<i>Différents mécanismes hypothétiques aboutissant à l'inflammation du SNC</i>	<i>6</i>
II.3.4	<i>Activation et prolifération lymphocytaire en périphérie</i>	<i>8</i>
II.3.5	<i>Franchissement de la barrière hémato-encéphalique (BHE).....</i>	<i>9</i>
II.3.6	<i>Réponses immunitaires au sein du SNC</i>	<i>9</i>
II.3.7	<i>Mécanismes de démyélinisation et de remyélinisation</i>	<i>10</i>
II.4	CLINIQUE	12
II.4.1	<i>Terrain.....</i>	<i>12</i>
II.4.2	<i>Signes cliniques</i>	<i>12</i>
II.5	EVOLUTION CLINIQUE	15
II.5.1	<i>La forme récurrente rémittente</i>	<i>15</i>
II.5.2	<i>La forme secondairement progressive</i>	<i>16</i>
II.5.3	<i>La forme progressive d'emblée.....</i>	<i>16</i>
II.5.4	<i>Pronostic</i>	<i>16</i>
II.6	DIAGNOSTIC	19
II.6.1	<i>Examen clinique</i>	<i>19</i>
II.6.2	<i>Examens paracliniques.....</i>	<i>20</i>
II.7	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	23
II.8	TRAITEMENTS	23
II.8.1	<i>Les traitements de fond de la SEP rémittente.....</i>	<i>24</i>
II.8.2	<i>Traitement de fond des formes secondairement progressives</i>	<i>31</i>
II.8.3	<i>Traitement de fond des formes progressives d'emblée</i>	<i>31</i>
II.8.4	<i>Traitement de la poussée.....</i>	<i>31</i>
II.8.5	<i>Traitements symptomatiques.....</i>	<i>32</i>
II.8.6	<i>Les traitements à l'étude ⁽²⁶⁾</i>	<i>34</i>
II.8.7	<i>Modalités de prescription</i>	<i>40</i>
III	SCLEROSE EN PLAQUES ET TROUBLES DE LA MARCHE	40
III.1	NEUROANATOMIE DE LA MOTRICITE VOLONTAIRE.....	40
III.1.1	<i>Le cortex moteur</i>	<i>41</i>
III.1.2	<i>La voie pyramidale.....</i>	<i>42</i>
III.1.3	<i>Le cervelet.....</i>	<i>44</i>
III.1.4	<i>Les noyaux gris centraux.....</i>	<i>45</i>
III.1.5	<i>La myéline</i>	<i>47</i>
III.2	NEUROPHYSIOLOGIE DE LA CONDUCTION NERVEUSE	48
III.2.1	<i>L'influx nerveux.....</i>	<i>48</i>
III.2.2	<i>Le potentiel de repos.....</i>	<i>48</i>
III.2.3	<i>Le potentiel gradué.....</i>	<i>49</i>
III.2.4	<i>Le potentiel d'action</i>	<i>49</i>
III.2.5	<i>La période réfractaire</i>	<i>51</i>
III.2.6	<i>La conduction saltatoire</i>	<i>51</i>

III.3	LES DIFFERENTS CANAUX IONIQUES IMPLIQUES DANS LA TRANSMISSION DE L'INFLUX NERVEUX ET DE LA SEP.....	52
III.3.1	<i>Les canaux sodiques voltages dépendants</i>	52
III.3.2	<i>Les canaux potassiques voltages dépendants</i>	54
III.4	ANATOMOPHYSIOLOGIE DE LA MARCHÉ.....	55
III.5	LE SYNDROME PYRAMIDAL.....	56
III.6	DIMINUTION DU PERIMETRE DE MARCHÉ.....	57
III.7	THERAPIE ANTISPASTIQUE	58
III.7.1	<i>Le baclofène</i>	58
III.7.2	<i>Le dantrium</i>	59
III.7.3	<i>La toxine botulique</i>	59
III.7.4	<i>Sativex®</i>	60
IV	LE FAMPYRA : MEDICAMENT INNOVANT POUR AMELIORER LA MARCHÉ AU COURS DE LA SEP	61
IV.1	HISTOIRE	61
IV.2	CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT	62
IV.2.1	<i>Formule chimique de la 4-aminopyridine</i>	62
IV.2.2	<i>Dénomination commerciale du médicament</i>	62
IV.2.3	<i>Composition qualitative et quantitative du médicament</i>	63
IV.2.4	<i>Forme pharmaceutique</i>	63
IV.2.5	<i>Indication thérapeutique</i>	63
IV.2.6	<i>Posologie et mode d'administration</i>	64
IV.2.7	<i>Contre-indications</i>	66
IV.2.8	<i>Mises en garde et précautions d'emploi</i>	66
IV.2.9	<i>Interactions médicamenteuses</i>	68
IV.2.10	<i>Fertilité, grossesse et allaitement</i>	71
IV.2.11	<i>Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines</i>	71
IV.2.12	<i>Effets indésirables</i>	72
IV.2.13	<i>Surdosages</i>	73
IV.3	PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	74
IV.3.1	<i>Propriétés pharmacodynamiques</i>	74
IV.3.2	<i>Propriétés pharmacocinétiques⁽⁵⁰⁾</i>	74
IV.4	ETUDES CLINIQUES ET DONNEES DISPONIBLES	77
IV.4.1	<i>Phase préclinique</i>	77
IV.4.2	<i>Etudes de phase I</i>	79
IV.4.3	<i>Etudes de phase II</i>	80
IV.4.4	<i>Etudes de phase III</i>	83
IV.4.5	<i>Données de tolérance</i>	85
IV.4.6	<i>Etudes post-commercialisation et données de pharmacovigilance</i>	87
IV.4.7	<i>Conclusion de la commission de la transparence</i>	90
IV.5	CONSEILS A L'OFFICINE.....	98
V	CONCLUSION.....	104

I Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est la cause la plus fréquente de handicap non traumatique chez l'adulte jeune. Elle touche 70 000 à 90 000 personnes en France. C'est une maladie neurodégénérative caractérisée par la destruction progressive de la gaine de myéline, formant des « plaques » de démyélinisation. Les symptômes sont variés et fonctionnent de la localisation de ces plaques au sein du système nerveux central (SNC), pouvant provoquer des troubles visuels, sensitifs ou moteurs. C'est l'apparition à plus ou moins long terme d'un handicap moteur qui fait la gravité de la maladie. L'annonce du diagnostic à l'adulte jeune bouleverse les projets aussi bien familiaux que sociaux et professionnels. Plusieurs traitements sont aujourd'hui disponibles pour ralentir l'évolution de la maladie. Ces dernières années des progrès importants ont été accomplis en recherche qui continue à être porteuse d'espoir. Dans cette thèse, nous nous intéresserons tout particulièrement aux troubles moteurs pouvant affecter la marche ainsi qu'à son traitement. Depuis 2013, la 4-aminopyridine commercialisée sous le nom de Fampyra® a démontré qu'elle apportait une véritable amélioration à la marche chez certains patients. Nous présenterons son mécanisme d'action, ses bénéfices mais aussi sa sécurité d'action et ses effets indésirables.

II La sclérose en plaques

II.1 Définition

La sclérose en plaque (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central. La gaine de myéline formée par le prolongement cytoplasmique des oligodendrocytes est la cible du processus pathologique. Il en résulte une altération de la conduction de l'influx nerveux expliquant les signes cliniques. Les plaques de démyélinisation sont des zones bien limitées au sein de laquelle on observe :

- Une destruction de myéline ;
- Un œdème ;
- Un infiltrat de cellules mononucléées et une gliose réactionnelle.

Toutes les zones myélinisées du système nerveux central (SNC) peuvent être touchées, d'où la diversité des signes cliniques.

La SEP évolue par poussées successives dans le temps et l'espace. Une poussée correspond à l'apparition de nouveaux symptômes, sur une durée d'au moins 24 heures. Des épisodes survenant dans les 30 jours seront considérés comme appartenant à la même poussée. L'évolution se poursuit vers la sclérose ou régresse avec une remyélinisation. Il coexiste ainsi des lésions d'âge et d'évolution différents au sein du SNC. Des lésions axonales peuvent survenir secondairement à la destruction de la myéline.⁽¹⁾

II.2 Epidémiologie

En France, l'incidence est de 2 000 nouveaux cas par an ;

La prévalence est de 8 à 10 cas pour 10 000 habitants ;

L'âge de survenue est compris entre 20 et 40 ans (rare avant 15 ans et après 50 ans) ;

On observe une prédominance féminine (60 à 70%).

Un gradient nord-sud est mis en évidence : il y a deux fois plus de SEP en Scandinavie qu'au Portugal.⁽²⁾ Les études sur les migrations de population entre des pays de prévalence différente montrent qu'en cas de migration d'une région de faible prévalence vers une région de forte prévalence avant 15 ans, la susceptibilité devient celle du pays d'accueil. Après 15 ans, la susceptibilité demeure celle du pays d'origine.⁽³⁾

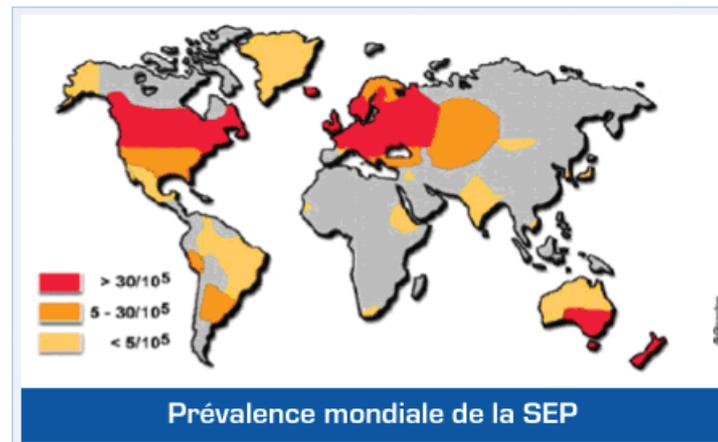


Figure 1 : Prévalence mondiale de la SEP d'après Alsacep.⁽³⁾

La cause reste encore inconnue. Cependant des facteurs influents sont fortement suspectés. L'étiologie impliquerait des facteurs environnementaux (climat, niveau de vie, habitudes alimentaires, pathologies infectieuses) sur un terrain génétique prédisposé favorisant une réponse immunitaire particulière.

- Facteurs environnementaux :

Une infection virale ou bactérienne durant l'enfance (d'après des études séro-épidémiologiques, l'infection par le virus Epstein Barr (EBV) est fortement associée à la SEP, le virus Herpès de type 2 (HHV6) et *chlamydia pneumoniae* sont également incriminés)⁽⁴⁾.

La carence en vitamine D (concentration dans le sang plus basse chez les malades)⁽⁵⁾ qui expliquerait ce gradient nord-sud lié à la différence d'ensoleillement.

Le tabac qui augmenterait le risque de survenue de poussées et aggraverait la maladie préexistante. Les éventuels facteurs environnementaux qui rendraient les femmes plus susceptibles que les hommes au développement de la maladie ne sont pas connus.

- Facteurs génétiques prédisposants :

La SEP a une prévalence nettement plus importante dans la population caucasienne. En France, le risque de développer une SEP est d'environ 1 sur 900 et ce risque augmente à 1 sur 50 chez un apparenté au 1er degré d'un sujet atteint de la maladie.⁽⁶⁾ Ces arguments sont en faveur d'une prédisposition génétique à la SEP. Les travaux de recherche ont permis d'identifier un nombre considérable de gènes différents, impliqués dans la susceptibilité à la SEP sans qu'aucun gène en particulier n'apparaisse isolément responsable. Les peptides antigéniques sont présentés à des cellules T CD4+ par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (Human Leukocyte antigen ou HLA) de classe II. Parmi les gènes codant pour les molécules de classe II, l'haplotype HLA-DR2 est étroitement associé à la sclérose en plaques.⁽⁷⁾ Ce déterminant DR2 inclue deux sous-types sérologiques : HLA-DR15 et HLA-DR16 et le clonage des gènes correspondant aux 2 sous-types sérologiques a montré que chaque sous-type pouvait également être séparé en deux : HLA-DRB1*1501 et 1502 pour DR15, HLA-DRB1*1601 et 1602 pour HLA-DR16. Aujourd'hui, nous savons que le facteur critique dans l'association entre HLA-DR2 et la SEP est l'allèle HLA-DRB1*1501 codant la chaîne bêta de HLA-DR.⁽⁸⁾ Mais les choses sont en fait plus complexes et nous pouvons dire actuellement que l'allèle HLA-DRB1*1501 et/ou l'allèle HLA-DQB1*0602 sont presque toujours associés à la SEP. De plus, il existe un « effet dose » visible pour l'allèle HLA-DRB1*1501. Si nous comparons des personnes ne possédant pas d'allèle HLA-DRB1*1501 à des personnes possédant une seule copie de cet allèle, on

observe un risque relatif augmenté pour la SEP (OR = 2,7). Cependant cette augmentation du risque est moins importante que chez les personnes homozygotes pour HLA-DRB1*1501, avec une différence de plus du double (OR = 6,7). Cet effet dose pourrait s'expliquer par une présentation plus efficace de l'antigène aux lymphocytes T des personnes homozygotes pour cet allèle, chez qui la protéine serait deux fois plus présente.⁽⁹⁾

II.3 Immunopathologie de la SEP

L'origine de la SEP reste à ce jour encore mal connue. La SEP est considérée comme une maladie autoimmune médiée par les lymphocytes T autoréactifs. Une ou plusieurs infections pendant l'enfance (Epstein-Barr virus (EBV), le virus Herpès de type 6 (HHV6) et *Chlamydia pneumoniae* sont les agents pathogènes les plus incriminés) sur un terrain génétique particulier seraient à l'origine d'une réaction immunitaire spécifiquement dirigée contre des antigènes de la myéline, à cause d'un mimétisme moléculaire avec les antigènes du microorganisme qui aurait infecté le patient pendant l'enfance. Ces clones lymphocytaires seraient réactivés à l'âge adulte et responsables de la cascade inflammatoire et des plaques de démyélinisation.⁽¹⁰⁾

II.3.1 Les cibles antigéniques

Bien qu'aucun antigène cible spécifique n'ait été formellement identifié dans la SEP, il existe différentes pistes. Les protéines et glycolipides des oligodendrocytes et de la myéline sont considérés comme les cibles les plus probables : la protéine basique de la myéline (MPB), la protéine protéolipidique (PLP), la glycoprotéine associée à la myéline (MAG) et la glycoprotéine mineure de la myéline et des oligodendrocytes (MOG). D'autres composants du système nerveux (axones, neurones, astrocytes) constituent également des cibles potentielles.

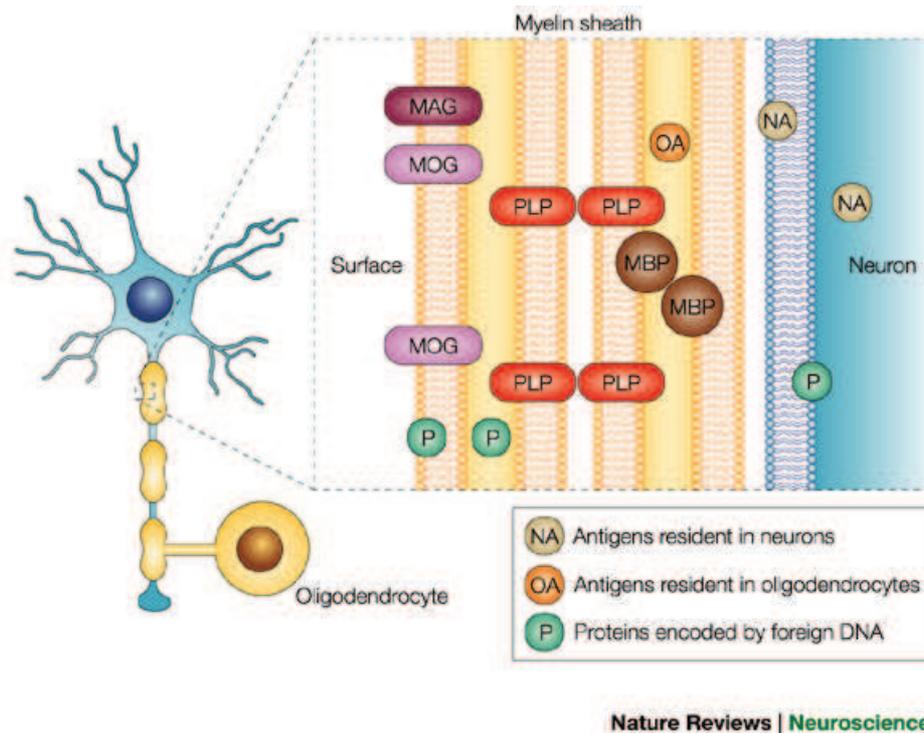


Figure 2 : Cibles antigéniques hypothétiques d'après *Nature reviews Neuroscience*.⁽⁷⁾

II.3.2 Le modèle de l'encéphalite allergique expérimentale

Le modèle de l'encéphalite allergique expérimentale (EAE) fut développé chez la souris au cours du XIXème siècle afin de documenter l'origine des accidents neuroparalytiques après vaccination anti-rabique. Les chercheurs se sont aperçus que l'injection chez l'animal de composants protéiques de la myéline tels que MBP, PLP, MOG ou MAG avec l'adjuvant de Freund provoquait des symptômes ressemblant à la SEP. Par ailleurs, les lymphocytes T activés d'un animal immunisé injectés chez un animal sain lui transfère la maladie. C'est ainsi que la sclérose en plaques fut considérée comme une pathologie immunologique. L'EAE est désormais utilisée comme modèle pour toutes les maladies auto-immunes spécifiques d'organes.⁽¹¹⁾

II.3.3 Différents mécanismes hypothétiques aboutissant à l'inflammation du SNC

Différentes hypothèses furent émises à partir de modèles expérimentaux. Le processus pathologique général reste le même dans tous les cas : les antigènes neuronaux

anormalement présents dans le système lymphatique vont être présentés par les cellules dendritiques aux lymphocytes B et T, activant leur prolifération clonale. Ces clones lymphocytaires migrent à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) où ils vont induire une cascade inflammatoire au sein du SNC.

Dans le modèle auto-immun (EAE), l'immunisation se fait en périphérie vis-à-vis des Ag neuronaux et conduit à une inflammation primaire du SNC.

A la suite de l'introduction d'Ag du non-soi (infection virale/modèle mouse hepatitis virus MHV) ou de lésions cérébrale aiguës (coup violent par exemple), des Ag sont libérés en périphérie et conduit à une réaction inflammatoire secondaire dirigée contre ces Ag.⁽⁷⁾

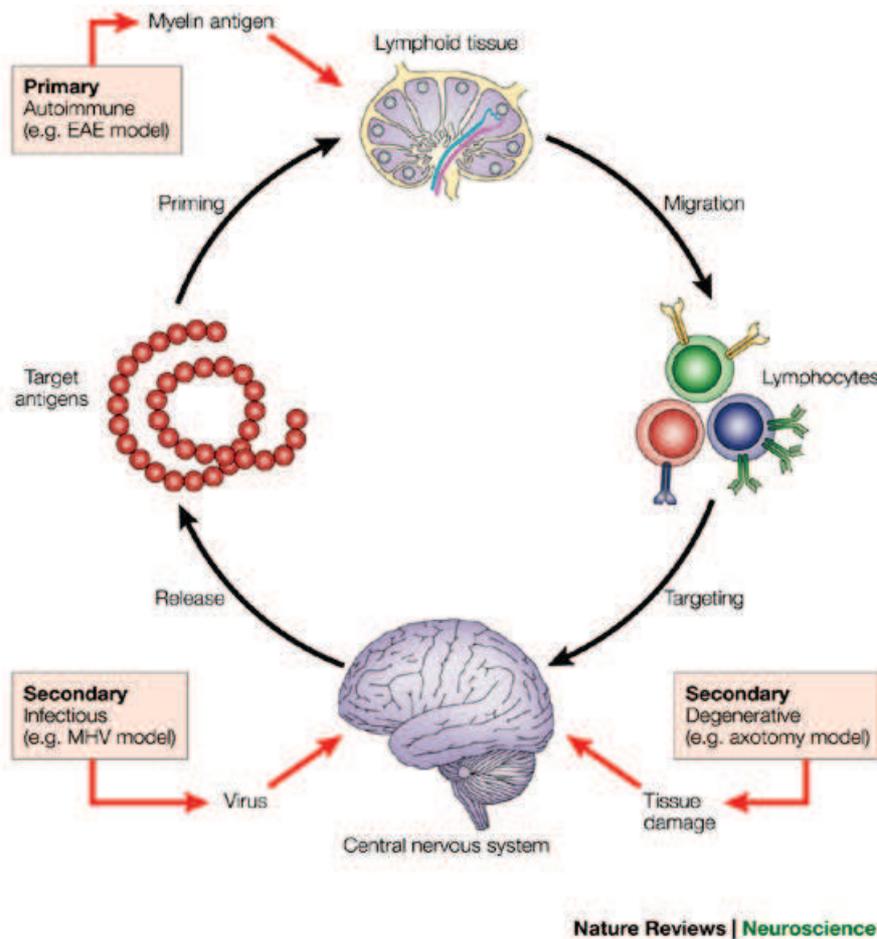


Figure 3 : Mécanismes hypothétiques aboutissant à l'inflammation du SNC d'après *Nature reviews Neuroscience*.⁽⁷⁾

II.3.4 Activation et prolifération lymphocytaire en périphérie

La réponse immunitaire initiale se déroule dans le système vasculaire. Les antigènes cibles précédemment décrits vont être apprêtés et présentés aux lymphocytes T par les cellules dendritiques, aboutissant à l'activation des lymphocytes T. Les lymphocytes T helper précurseurs, selon le climat cytokinique, vont se différencier en Th1 pro-inflammatoires, en Th2 anti-inflammatoires, en Lymphocytes T régulateurs (Treg) ou encore en Th17 très pro-inflammatoires. Leur classification en tant que pro ou anti-inflammatoire, tient compte du type de cytokines qu'ils vont eux-mêmes sécréter.

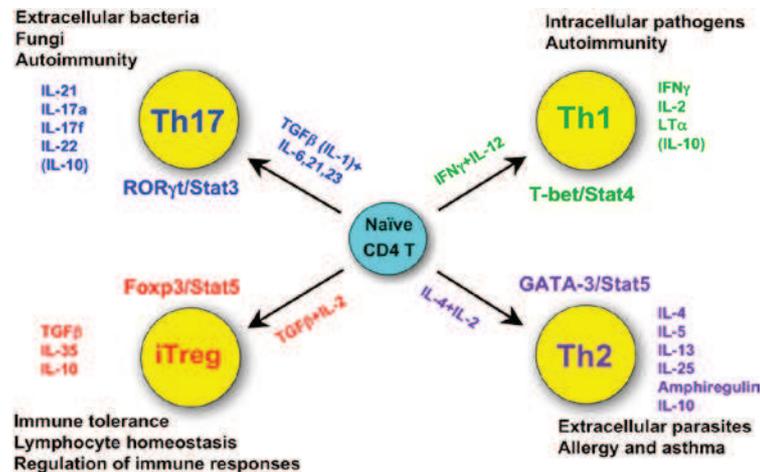


Figure 4 : Différentes voies de différenciation des lymphocytes TCD4 d'après *Blood Journal*.⁽¹²⁾

Dans la SEP, il y aurait un déséquilibre en faveur des profils Th1 et Th17, tous deux pro-inflammatoires car sécrétant les cytokines TNFα, interféron gamma (IFNγ) et l'interleukine (IL) 13, 17... D'autre part, il y aurait une diminution du nombre de lymphocytes Treg et/ou de leurs effecteurs moléculaires. Ainsi qu'une diminution du nombre de lymphocytes Th2.

Les lymphocytes B vont également interagir avec l'antigène par l'intermédiaire de leur récepteur (BCR). Leur prolifération clonale est dès lors activée.

II.3.5 Franchissement de la barrière hémato-encéphalique (BHE)

Le processus pathogène implique une migration anormale de lymphocytes à travers la barrière hématoencéphalique (BHE). C'est une étape clef de la maladie mais qui reste encore mal connue.

Les lymphocytes T activés exprimeraient à leur surface des intégrines qui pourraient alors interagir avec les molécules d'adhésion exprimées à la surface des cellules endothéliales : vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) et intercellular adhesion molecule 2 (ICAM-2).

Chez un sujet sain, les lymphocytes activés sont capables de faire diminuer l'expression de leurs molécules d'adhésion endothéliales. Alors que chez un sujet atteint de SEP, on constate une surexpression de ces molécules d'adhésion, certainement due aux cytokines inflammatoires $TNF\alpha$, $INF\gamma$, IL-17 et IL-12.

II.3.6 Réponses immunitaires au sein du SNC

Une fois dans le SNC, des lymphocytes TCD4+ vont reconnaître spécifiquement les antigènes de manière restreinte par les molécules du CMH de classe II exprimés par les cellules microgliales. Dès lors ils produisent des cytokines pro-inflammatoires comme l' $INF\gamma$, l'IL-6 et le $TNF\alpha$. L'inflammation augmente la perméabilité vasculaire et le site devient fortement infiltré par d'autres cellules impliquées dans la réponse immunitaire comme les macrophages. Ces macrophages activés peuvent alors exercer une activité phagocytaire directement dirigée contre la gaine de myéline.

Des lymphocytes B vont reconnaître leur antigène spécifique. En réponse à cette reconnaissance et grâce à la coopération avec les lymphocytes TCD4+ ils vont produire et sécréter des autoanticorps antimyéline : antiMOG et/ou anti-oligodendrocyte. Ces anticorps sont des immunoglobulines G (IgG), détectées sous forme d'une bande oligoclonale par immuno-électrophorèse réalisée sur le liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire chez le malade. Les anticorps se lient aux antigènes solubles ou aux antigènes membranaires des cellules, menant à leur lyse par les molécules du système du complément ou non. Les anticorps vont également interagir par l'intermédiaire de leur

fragment Fc avec les macrophages et les cellules microgliales qui vont pouvoir exercer une cytotoxicité cellulaire dépendante de ces anticorps.⁽¹³⁾

Des lymphocytes TCD8+ reconnaissent l'antigène spécifique de façon restreinte par les molécules CMH de type I exprimées par les cellules gliales ou neuronales. Ces lymphocytes TCD8+ exercent une cytotoxicité cellulaire directe sur la cellule présentatrice d'antigène.⁽⁷⁾

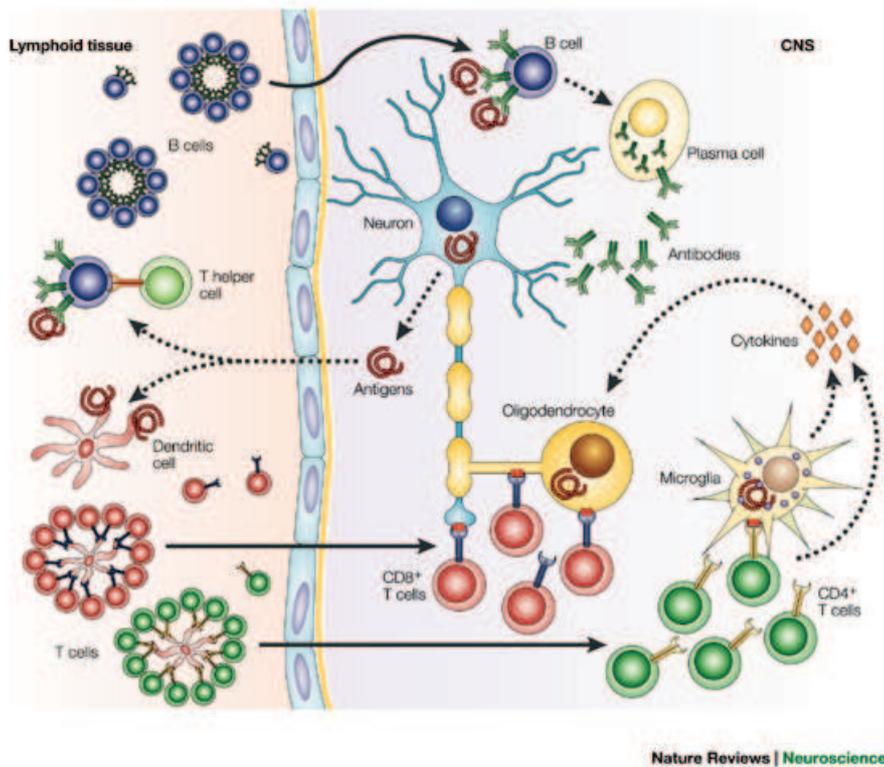


Figure 5 : Vue globale de la réponse immunitaire au sein d'une lésion aiguë de SEP d'après *Nature reviews Neuroscience*.⁽⁷⁾

II.3.7 Mécanismes de démyélinisation et de remyélinisation

Les mécanismes qui engendrent des dommages sur les neurones et les oligodendrocytes sont démontrés :

- Le lymphocyte TCD8+ attaque directement la cellule présentatrice d'antigène, par une décharge de granules cytotoxiques (contenant perforine et granzyme) entraînant la lyse de la cellule, ou par liaison au récepteur Fas entraînant l'apoptose de la cellule.
- Les cellules gliales libèrent des acides aminés excitateurs ou des neurotoxines qui vont les lier aux récepteurs glutamatergiques ou directement attaquer la cellule.
- La liaison de l'anticorps spécifique à l'antigène mène à l'activation du complément et à la formation du complexe d'attaque membranaire. Il en résulte une lyse de la cellule.
- Les cytokines, métalloprotéinases et métabolites sécrétés par les macrophages, la microglie, les lymphocytes T et l'astroglie sont impliqués dans l'inflammation, la neurodégénération mais aussi dans la neuroprotection.

Les mécanismes qui permettent une réparation plus ou moins complète sont également démontrés :

- Les lymphocytes TCD4+ et les cellules gliales libèrent des neurotrophines, impliquées dans la neuroprotection et la régénération.
- Des oligodendrocytes progéniteurs et des cellules souches neuronales migrent et viennent remplacer les oligodendrocytes des neurones altérés.

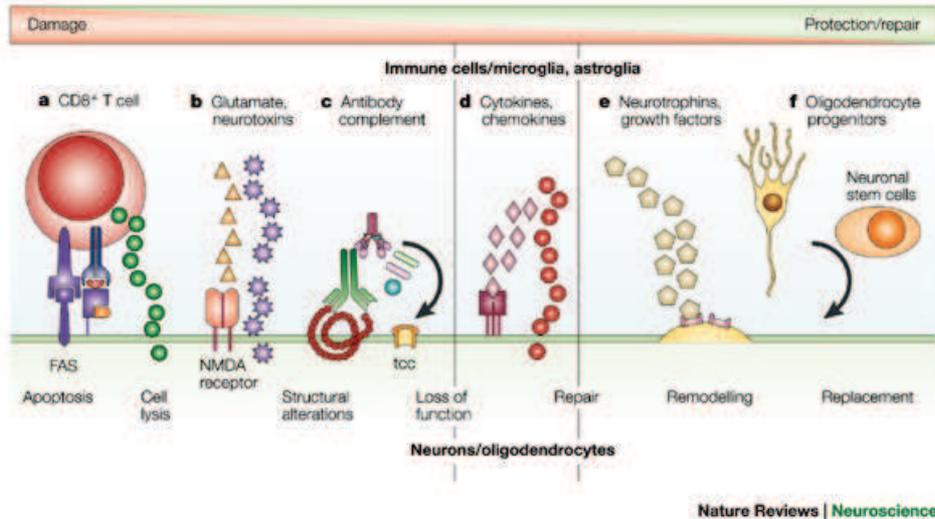


Figure 6 : Interactions moléculaires intervenant dans l'inflammation et la réparation du SNC d'après *Nature reviews Neuroscience*.⁽⁷⁾

II.4 Clinique

II.4.1 Terrain

Sujet jeune, le plus souvent de sexe féminin.

II.4.2 Signes cliniques

La symptomatologie clinique est polymorphe. Les signes initiaux apparaissent en quelques heures et perdurent quelques jours et sont le plus souvent sensitifs, oculaires et moteurs. Cependant aucun signe n'est spécifique de la SEP.

- Troubles visuels

L'atteinte visuelle la plus fréquente est la névrite optique rétrobulbaire (NORB). Elle débute par une douleur à la mobilisation du globe puis une diminution de l'acuité visuelle d'intensité variable. Un scotome central ou paracentral, une dyschromatopsie d'axe

rouge-vert sont parfois observés. Le fond d'œil est normal au début, puis un œdème ou une décoloration papillaire peuvent survenir.

Dans 80% des cas la récupération de la fonction visuelle est complète dans les six mois. Toutefois, une diminution transitoire de l'acuité visuelle peut survenir à l'effort ou lors d'une augmentation de la température corporelle pendant quelques minutes (phénomène d'Uhthoff).⁽²⁾

- Manifestations motrices

Il s'agit le plus souvent d'une monoparésie ou paraparésie et plus rarement d'une hémiparésie. Au début, les signes sont insidieux, se manifestant par une fatigabilité motrice, une réduction du périmètre de marche ou la constatation d'un syndrome pyramidal (hypertonie musculaire, hyperéflexie, signe de babinski).

- Troubles sensitifs

Ils sont très variés : paresthésies, sensation de ruissellement, de chaud, de froid, impression de striction, douleurs... Les sensations de décharges électriques lors de l'antéflexion de la nuque (signe de Lhermitte) sont évocatrices d'une atteinte médullaire mais ne sont pas spécifiques de la SEP.

- Atteinte du tronc cérébral

Elle peut se manifester par une diplopie, un nystagmus, des vertiges, des troubles de la déglutition.

- Troubles sphinctériens

Ils sont divers : urgenterie, pollakiurie, incontinence urinaire témoignent d'une hyperactivité vésicale, ou à l'inverse rétention urinaire témoignent d'une hypocontractilité du détrusor.

- Syndrome cérébelleux

L'atteinte cérébelleuse se manifeste par des troubles de la coordination, une instabilité à la marche, une maladresse, touchant aussi bien les membres inférieurs que supérieurs, allant parfois jusqu'à mimer l'intoxication alcoolique aiguë.

- Asthénie

Fréquente et précoce, considérée comme l'un des symptômes les plus invalidants par les patients, elle apparaît rapidement après un effort minimal et nécessite un temps de récupération plus long.

- Troubles sexuels

Ils peuvent être liés à la dépression, à la fatigue et à la perte de confiance en soi qu'engendre la maladie. L'homme peut présenter des troubles de l'érection ou des problèmes d'éjaculation. La femme peut souffrir de sécheresse vaginale et d'une baisse de la libido.

- Troubles cognitifs

Le patient peut présenter des difficultés de concentration, des troubles de la mémoire, du comportement, avec tantôt une euphorie ou « euphoria sclerotica », tantôt une dépression. L'euphorie pathologique se caractérise par un état paradoxal de gaieté, d'optimisme sur un mode désinhibé, contrastant avec l'état physique et environnemental

du sujet. Elle est rare au début de la maladie et devient fréquente dans les formes évoluées et toujours associée à des troubles cognitifs et une atteinte lésionnelle importante.

II.5 Evolution clinique

On distingue trois formes cliniques de SEP : la forme récurrente rémittente, le forme secondairement progressive et la forme progressive d'emblée.

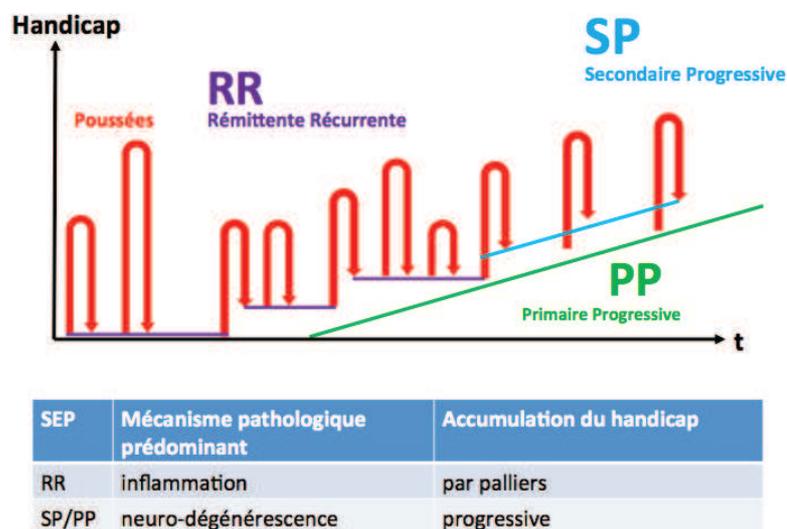


Figure 7 : Les différentes formes de SEP⁽¹⁴⁾

II.5.1 La forme récurrente rémittente

C'est la forme la plus fréquente (85% des formes initiales de SEP)⁽¹⁵⁾. L'évolution se fait par poussées successives, avec des phases de rémissions plus ou moins complètes. Les poussées durent environ 2 à 6 semaines, avec pour fréquence moyenne une poussée tous les un an et demi à deux ans.

II.5.2 La forme secondairement progressive

Cette phase fait suite à la phase rémittente. Elle se manifeste par une progression régulière des manifestations neurologiques et du handicap. La progression est définie par une aggravation continue sur 6 à 12 mois, elle est évaluée par une réduction progressive du périmètre de marche. C'est le déficit le plus caractéristique. Après l'entrée dans cette phase, les patients nécessitent d'une aide à la marche dans les 10 ans et sont confinés au fauteuil roulant dans les 15 à 20 ans.

II.5.3 La forme progressive d'emblée

Plus rare, elle représente 15% des cas.⁽¹⁵⁾ Son diagnostic est plus difficile car l'évolution caractéristique par poussées entrecoupées de phases de rémissions est absente. C'est l'IRM, éventuellement accompagnée de l'analyse du liquide céphalo-rachidien, qui permettra de poser le diagnostic. Elle débute plus tardivement que la forme rémittente, aux alentours de 40 à 45 ans et se comporte donc comme s'il s'agissait d'une SEP secondairement progressive pour laquelle la phase rémittente aurait été absente ou serait passée inaperçue.

II.5.4 Pronostic

La progression du handicap est évaluée au mieux par l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale), cotée de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès lié à la SEP).

Stade	Données cliniques
0	Examen neurologique normal
1	Pas de handicap, signes minimales
2	Handicap minime d'un paramètre fonctionnel
3	Handicap modéré d'un paramètre fonctionnel
4	Pas de problème de déambulation, en dépit d'un handicap relativement sévère d'un paramètre fonctionnel ; capable de marcher 500 mètres sans aide ni repos
5	Déambulation sans aide et sans repos sur une distance d'environ 200 mètres
5,5	Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres
6	Aide unilatérale constante ou intermittente pour parcourir environ 100 mètres
6,5	Aide permanente et bilatérale nécessaire pour marcher 20 mètres
7	Ne peut marcher plus de 5 mètres avec aide, essentiellement confiné au fauteuil roulant
8	Essentiellement confiné au fauteuil roulant, ou promené par une autre personne
9	Patient grabataire ; peut communiquer et manger
9,5	Patient totalement impotent ; ne peut plus manger ou avaler ni communiquer
10	Décès lié à la sclérose en plaque

Tableau 1 : Echelle EDSS

Le pronostic est difficilement prévisible pour un individu donné. Cependant certains facteurs sont de bon pronostic⁽¹⁵⁾ :

- âge de survenue jeune ;
- intervalle long entre les deux premières poussées (> 2,5 ans) ;
- l'absence de handicap après 5 ans ;
- une faible charge lésionnelle lors de la première IRM.

D'autres facteurs sont de mauvais pronostic :

- la forme progressive primitive ;
- la transformation en forme secondairement progressive ;
- une charge lésionnelle importante à la première poussée ;
- deux poussées ou plus lors de la première année ;
- une forte accumulation de charge lésionnelle après cinq ans d'évolution ;
- forme médullaire.

La crainte d'un handicap permanent est souvent associée à celle de la nécessité d'utiliser un fauteuil roulant. Les données sur l'histoire naturelle de la maladie sont plutôt rassurantes à ce sujet. En effet, plus de 80% des patients après 30 ans d'évolution sont toujours ambulatoires et n'utilisent pas de fauteuil roulant. Il n'en est pas moins vrai qu'un certain nombre de patients peut acquérir un handicap important.⁽²⁾

Les personnes atteintes de SEP ont une espérance de vie proche de la population générale. Les causes de décès des personnes atteintes de SEP sont le plus souvent les mêmes que celles observées dans la population non touchée.

II.6 Diagnostic

Il n'existe pas de diagnostic spécifique de la SEP qu'il soit biologique ou radiologique. C'est un faisceau d'arguments qui permet de poser le diagnostic :

- le terrain : jeune adulte ;
- la dissémination dans l'espace des poussées et des lésions ;
- la dissémination dans le temps des poussées et des lésions ;
- l'absence d'autres maladies expliquant les troubles neurologiques ;
- l'examen neurophysiologique ;
- la ponction lombaire (non systématique).

Les 2ème et 3ème arguments sont apportés par l'évolution clinique et par l'IRM.

II.6.1 Examen clinique

Une SEP doit être suspectée devant des troubles neurologiques s'aggravant sur quelques jours, suivie d'une stabilisation sur plusieurs jours à plusieurs semaines, avant une phase d'amélioration plus ou moins complète. Le tout survenant dans un contexte de fatigue générale, avec une notion de dissémination spatiale ou temporelle. La dissémination temporelle se définit par la succession d'épisodes neurologiques dans le temps (par exemple une névrite optique à un temps t suivie de manifestations motrices un an plus tard) ou l'association d'images à l'IRM prenant et ne prenant pas le contraste : les lésions récentes sont rehaussées, tandis que les lésions anciennes ne le sont pas. La dissémination spatiale correspond à l'atteinte de plusieurs zones du SNC.

II.6.2 Examens paracliniques

- IRM cérébrale

L'IRM cérébrale constitue l'examen complémentaire le plus sensible (sensibilité > 90%). Cependant sa faible spécificité ne permet pas de poser le diagnostic à elle seule. Elle permet la visualisation des plaques de démyélinisation. L'injection de produit de contraste (gadolinium) permet de distinguer les lésions aiguës des lésions chroniques.

Ce sont les critères de McDonald révisés en 2005 qui permettent de poser le diagnostic de SEP à partir d'une IRM (tableau suivant)⁽¹⁷⁾:

En bleu : critères de dissémination dans le temps

En rouge : critères de dissémination dans l'espace

Poussées cliniques	Localisations à l'examen clinique	Conditions requises pour le diagnostic	Éléments du diagnostic
≥ 2	≥ 2	Aucune	Aucun, mais en cas de négativité du LCR ou de l'IRM, le diagnostic ne doit être retenu qu'avec une extrême précaution ; savoir évoquer d'autres diagnostics
≥ 2	1	Dissémination dans l'espace	<ul style="list-style-type: none"> • Critères IRM de dissémination dans l'espace ou • LCR positif et 2 lésions IRM ou plus compatibles avec SEP ou • Attaque clinique supplémentaire impliquant un site différent.
1	≥ 2	Dissémination dans le temps	<ul style="list-style-type: none"> • Critères IRM de dissémination dans le temps ou • Deuxième attaque clinique
1	1	Dissémination dans l'espace ET	<ul style="list-style-type: none"> • Critères IRM de dissémination dans l'espace ou • LCR positif et 2 lésions IRM ou plus compatibles avec SEP
		Dissémination dans le temps	<ul style="list-style-type: none"> • Critères IRM de dissémination dans le temps ou • Deuxième attaque clinique
Formes progressives		Dissémination dans le temps ET	Progression clinique sur plus d'un an (évaluée prospectivement ou rétrospectivement)
		2 des 3 critères suivants sont réunis :	<ul style="list-style-type: none"> • IRM cérébrale positive ou • IRM médullaire positive ou • LCR positif

Tableau 2: Critères de Mc Donald révisés

- IRM médullaire

Elle n'est pas utile en cas de SEP avec atteinte cérébrale cliniquement et radiologiquement typique.

En revanche en cas de suspicion de SEP avec une IRM cérébrale douteuse, l'IRM médullaire sera indiquée afin de rechercher l'existence de plaques de démyélinisation d'aspect typique au niveau de la moelle spinale. L'IRM doit examiner l'ensemble de la moelle spinale (cervico-thoraco-lombaire) en ciblant ensuite le niveau lésionnel symptomatique.

- Analyse du LCR

La ponction lombaire n'est pas systématique si le tableau clinique est typique (forme récurrente rémittente) et l'IRM évocatrice.

La ponction lombaire est habituellement réalisée en cas de première poussée atypique. Elle permet de mettre en évidence l'inflammation du SNC et aide à éliminer les diagnostics différentiels.

Les résultats attendus sont :

- une hyperprotéinorachie modérée n'excédant pas 1g/L ;
- une cytorachie composée d'éléments mononuclés (surtout lymphocytes et plasmocytes) souvent > 4 éléments/mm³ mais ne dépassant pas les 50 éléments/mm³ ;
- un profil oligoclonal des Immunoglobulines à l'électrophorèse.

Cependant un LCR normal n'élimine pas le diagnostic de SEP.

- Absence de syndrome inflammatoire biologique

NFS, VS et CRP doivent être normaux.

La présence d'un syndrome inflammatoire lors d'une première poussée doit faire rechercher un diagnostic différentiel. Lors d'une nouvelle poussée, il doit faire rechercher un foyer infectieux.

II.7 Diagnostic différentiel

Les accidents ischémiques ou hémorragiques, la thrombose veineuse cérébrale, les migraines avec aura, l'épilepsie, les manifestations hystériques seront écartées par l'IRM.

La compression médullaire sera différenciée de la SEP par l'IRM médullaire.

D'autres pathologies au diagnostic différentiel plus difficile, souvent des maladies inflammatoires touchant le SNC comme la sarcoïdose, l'atteinte neurologique secondaire au lupus érythémateux disséminé (neurolupus), la maladie de Gougerot-Sjögren...

II.8 Traitements

La prise en charge de la SEP repose sur 3 types de traitements :

- le traitement de fond pris régulièrement pour prévenir les poussées, l'évolution de la maladie et du handicap. C'est celui qui a le plus bénéficié d'avancées thérapeutiques au cours de ces dernières années.
- le traitement des poussées destiné à atténuer l'inflammation du SNC.
- les traitements symptomatiques permettant de traiter les symptômes subsistant après une poussée et affectant la vie quotidienne.

II.8.1 Les traitements de fond de la SEP rémittente

L'objectif du traitement de fond de la SEP est de diminuer la fréquence des poussées et de retarder l'aggravation du handicap ainsi que la survenue de la phase secondaire progressive. En aucun cas ils ne permettent d'améliorer les symptômes et les troubles déjà établis.

II.8.1.1 Traitements immunomodulateurs

Ce sont les médicaments prescrits en première intention chez des patients après leur deuxième poussée en deux ou trois ans.

Ils peuvent être également envisagés dès la première poussée, même s'il s'agit d'un syndrome cliniquement isolé, lorsque l'IRM apporte des arguments en faveur de la dissémination dans l'espace et dans le temps du processus de démyélinisation ou en cas de première poussée sévère, c'est-à-dire multifocale avec séquelles.

Sous immunomodulateurs la fréquence de survenue des poussées diminue d'environ 30%.⁽¹⁶⁾

Une abstention thérapeutique est également parfaitement envisageable en cas de maladie peu invalidante.

La mise en route du traitement immunomodulateur est à discuter au cas par cas.

- Les interférons (INF)
 - L'interféron bêta 1-a en injection IM (intramusculaire) (Avonex®) 30 µg à raison d'une injection hebdomadaire.
 - L'interféron bêta 1-a en injection SC (sous-cutanée) (Rebif®) 22 ou 44 µg à raison de 3 injections par semaine.
 - L'interféron bêta 1-b en injection SC (Betaferon®) 8 MUI à raison d'une injection 1 jour sur 2.
 - L'interferon bêta 1-b recombinant en injection SC (Extavia®) 250 µg tous les 2 jours.

Les INF bêta agissent par différents mécanismes⁽¹⁵⁾ :

- Ils répriment l'expression des molécules d'adhésion et diminuent ainsi le trafic cellulaire à travers la BHE.
- Ils diminuent l'expression des antigènes HLA de classe II de la microglie.
- Ils ont une action anti-TNF α
- Ils ont une action pro-apoptose sur les lymphocytes T.

Il n'y a aucun argument à ce jour pour privilégier un INF plutôt qu'un autre en termes d'efficacité.

Les INF bêta sont relativement bien tolérés, l'effet indésirable le plus fréquent consiste en un syndrome pseudo-grippal survenant dans les 12 à 24 heures après l'injection. Il peut être prévenu par la prise de paracétamol et en préférant l'injection au coucher.

Les contre-indications à la prise d'INF bêta sont les suivantes :

- Hypersensibilité à l'un des composants
- Grossesse
- Antécédents dépressifs majeurs ou dépression en cours d'évolution

Il n'y a aucune limite de temps concernant la poursuite du traitement, il est indiqué tant que la fréquence des poussées est diminuée. Il devra cependant être suspendu le temps d'une grossesse en raison du manque de donnée. En cas de non-diminution ou d'augmentation de la fréquence des poussées, l'augmentation de la dose ou le changement d'INF doit être envisagé. L'évolution vers une forme agressive doit faire envisager le recours à un traitement immunosuppresseur.

- L'acétate de glatiramère (Copaxone®)

C'est un copolymère de L-alanine, L-lysine, L-tyrosine, L-glutamique, mieux connu sous son nom commercial : Copaxone® (GA).

Le GA agirait en périphérie, par compétition avec les MBP, pour la liaison aux molécules HLA de type II des cellules présentatrices d'antigène. Le GA est alors présenté aux lymphocytes T qui vont alors se différencier en lymphocytes T anti-GA de type Th2, c'est-à-dire anti-inflammatoire. Dans le SNC, les lymphocytes anti-GA, réactivés par la MBP, pourraient sécrétés localement des cytokines Th2 (IL2, IL5, IL10, IL13) réprimant les cellules autoréactives. Il inhiberait également la production d'INF γ par les lymphocytes T anti-MBP. Cela conduit à une répression des cellules T inflammatoires qu'elles soient MBP spécifiques ou non. Il aurait également un rôle neuroprotecteur en favorisant le remyélinisation des axones, par sécrétion de facteurs de croissance tel que le Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF).⁽¹⁸⁾

Son administration est quotidienne, à raison de 20 mg en SC.

Généralement bien toléré, les effets indésirables les plus fréquents du GA restent modérés et sont liés aux injections sous-cutanées répétées : érythème, douleur, prurit ou œdème au point d'injection. Ils peuvent être prévenus en variant chaque jour les sites d'injection. Il est tout de même nécessaire de prévenir le patient de la possibilité de sensation de vasodilatation, d'oppression thoracique, palpitations et dyspnée transitoires après l'injection.

Son efficacité est similaire aux INF.⁽¹⁹⁾

- Le diméthyl fumarate (Tecfidera®)

Le Tecfidera® est indiqué en première intention chez les patients atteints de sclérose en plaques rémittente récurrente.

Le mécanisme par lequel le fumarate de diméthyle exerce son effet thérapeutique dans la SEP est encore mal connu. Le fumarate de diméthyle et son métabolite, le fumarate de monométhyle, activeraient la voie du Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) qui est impliquée dans la réponse cellulaire au stress oxydatif. Il empêcherait ainsi la mort cellulaire due au stress oxydatif.⁽²⁰⁾

La dose initiale est de 120 mg matin et soir. Après 7 jours de traitement, la dose sera augmentée pour atteindre la dose recommandée de 240 mg matin et soir.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les bouffées congestives et les effets gastro-intestinaux tels que des diarrhées, des nausées et des douleurs abdominales. La prise de médicaments au cours du repas peut atténuer ces effets, voire une réduction temporaire de la dose à 120 mg deux fois par jour.

Ce traitement reste sous surveillance biologique. Une numération formule sanguine (NFS), une évaluation de la fonction rénale et de la fonction hépatique doivent être effectuées après 3 et 6 mois de traitement puis tous les 6 à 12 mois et en présence de signes cliniques.

Il est uniquement disponible dans les pharmacies à usage intérieur.

- Le tériflunomide (Aubagio®)

Le tériflunomide est un agent immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires qui inhibe de manière sélective et réversible la dihydroorotate déshydrogénase, une enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine. La conséquence de ce mécanisme d'action est le bloquer l'activation et la prolifération des lymphocytes T et B stimulés.⁽²¹⁾

Il est indiqué en première intention dans le traitement des patients adultes atteints formes rémittentes récurrentes de SEP.

La posologie est d'un comprimé de 14 mg par jour avec ou sans aliments.

Il est contre-indiqué chez les patients insuffisants rénaux et/ou hépatiques, immunodéficients sévères et chez les femmes enceintes et allaitantes.⁽²²⁾

II.8.1.2 Traitements immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs agissent en inhibant les lymphocytes B et T.

Leur indication est réservée à des formes sévères de la maladie. C'est-à-dire, chez les patients présentant une forme sévère de la maladie malgré un traitement par INF (au moins 1 lésion dans l'année et plusieurs lésions à l'IRM), et chez les patients ayant une SEP rémittente récurrente sévère d'évolution rapide (2 poussées invalidantes dans l'année et à l'IRM une ou plusieurs lésions rehaussées par le gadolinium)

Pour les femmes en âge de procréer, une contraception doit être associée au traitement immunosuppresseur, et ce jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

- La mitoxantrone (Elsep®)

Il s'agit d'une anthracycline fortement cardiotoxique et hématotoxique. C'est pourquoi son indication est réservée aux formes agressives de la SEP et lorsque les immunomodulateurs se sont révélés inefficaces.

On entend par forme agressive, une SEP avec des poussées très fréquentes en quelques mois, laissant des séquelles générant une augmentation d'au moins 2 points EDSS en un an et des signes d'activité à l'IRM.⁽¹⁵⁾

La mitoxantrone est un agent intercalant, utilisé dans le traitement de certains cancers et lymphomes ainsi il interrompt la synthèse et la réparation de l'ADN par inhibition de la topoisomérase II. Dans la SEP, c'est son action immunosuppressive qui est recherchée. Elle altère la prolifération des cellules T, des cellules B et des macrophages. Elle affecte alors la présentation des antigènes et diminue la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. La mitoxantrone améliore la fonction des cellules T suppressives et inhibe la fonction des cellules B et la production d'anticorps. Enfin, elle inhibe la dégradation de la myéline par les macrophages.⁽¹⁵⁾

Du fait de sa forte toxicité, le traitement se limite à 6 mois, à raison d'une perfusion IV mensuelle sous étroite surveillance.

- Le natalizumab (Tysabri®)

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-intégrine empêchant les lymphocytes de traverser la barrière hématoencéphalique. Il est indiqué en cas d'échec du traitement par immunomodulateurs ou dès le début de la maladie si elle s'avère très active.

Le natalizumab est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion. Il se fixe sur la sous-unité alpha4 des intégrines, fortement exprimée à la surface des lymphocytes T et des monocytes activés. Plus spécifiquement, le natalizumab se lie à l'intégrine alpha4β1 en bloquant l'interaction de cette molécule avec son récepteur, la molécule VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1). Il bloque également l'interaction de l'intégrine alpha4β7 avec la molécule MadCAM-1 (Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1). L'inhibition de ces interactions moléculaires empêche la migration des cellules immunocompétentes à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux inflammatoires. Un autre mécanisme d'action du natalizumab pourrait être de supprimer les réactions inflammatoires dans les tissus pathologiques en inhibant les interactions des leucocytes qui exprime la sous-unité alpha4 avec leurs ligands dans la matrice extracellulaire et sur les cellules parenchymateuses. Par conséquent, le natalizumab pourrait agir en supprimant l'activité inflammatoire au site de la maladie et en inhibant le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires.⁽²³⁾

Il est administré à la dose de 300 mg en perfusion intraveineuse une fois par mois durant environ deux heures dans un centre hospitalier et en présence d'un Neurologue, en raison du risque de réactions d'hypersensibilité graves lors des premières injections. Ce traitement expose également à un risque d'infections opportunistes. Il est notamment associé à des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). C'est une pathologie infectieuse grave, liée à la réactivation du virus JC, touchant le système nerveux central et pouvant être fatale. Le diagnostic étant d'autant plus difficile que les signes cliniques peuvent être confondus avec ceux d'une nouvelle poussée. Le profil des patients à risque de développer une LEMP au décours d'un traitement par Tysabri® reste difficile à déterminer.

Les facteurs de risque de présenter une LEMP identifiés à ce jour sont peu nombreux :

- Un traitement antérieur par immunosuppresseur et ce, quelle que soit la durée du traitement par Tysabri® ;
- La présence dans le sang d'anticorps anti-virus JC. Un test de détection de ces anticorps est mis à la disposition des Neurologues par les laboratoires BIOGEN ;
- La durée du traitement par Tysabri®, avec un risque majoré au-delà de 24 mois de traitement.⁽²⁴⁾

- Le fingolimod (Gilenya®)

Le fingolimod est disponible à l'hôpital depuis début 2012, et en ville depuis 2014. Il s'administre par voie orale à la dose de 0,5 mg par jour. Il est indiqué dans les formes très actives de SEP récurrente-rémittente.

Le phosphate de fingolimod, métabolite actif de GILENYA, agit comme un antagoniste des récepteurs S1P1 (sphingosine 1-phosphate de type 1) présents à la surface des lymphocytes par analogie structurelle. Il retient donc les lymphocytes circulants dans les ganglions lymphatiques, diminuant le nombre de lymphocytes en périphérie et leur passage à travers la BHE.⁽²⁵⁾

Le risque de bradyarythmie, souvent secondaire à un bloc auriculo-ventriculaire, observé lors d'une première administration du produit, nécessite que cette administration soit effectuée sous surveillance médicale étroite. Une réduction du taux de lymphocytes périphériques d'au moins 70 %, les risques d'infection sévère (augmentant avec la durée du traitement), d'œdème maculaire et d'élévation des enzymes hépatiques justifient également une surveillance particulière pendant le traitement et la nécessité d'administrer la première dose en milieu hospitalier. La prescription initiale et les renouvellements sont réservés aux spécialistes en neurologie. Seules des données de tolérance à plus long terme pourront permettre d'évaluer le risque cancérigène du fingolimod. Compte tenu de son potentiel tératogène, une grossesse devra être évitée pendant le traitement.

II.8.2 Traitement de fond des formes secondairement progressives

Dans les formes secondairement progressives avec poussées surajoutées donc encore actives, seuls Betaferon® et Rebif® ont obtenu l'AMM. Ils permettraient de réduire le nombre de poussées et de ralentir la progression.

Sont également utilisés, malgré l'absence d'AMM dans cette indication, le mitoxantrone en cure trimestrielle, le cyclophosphamide en perfusion IV tous les 2 mois et le méthotrexate à la dose de 7,5 mg par semaine per os.⁽¹⁵⁾

II.8.3 Traitement de fond des formes progressives d'emblée

Aucun traitement n'a fait la preuve d'une efficacité dans ces formes, dont la physiopathologie est probablement différente des autres.

Le méthotrexate peut être proposé.⁽²⁾

II.8.4 Traitement de la poussée

Il a pour but de raccourcir la durée de la poussée par injection de corticoïdes. Le caractère très transitoire de leur action, et leur absence d'efficacité sur le pronostic fonctionnel à moyen et à long terme ne justifient pas leur utilisation systémique.

Les corticoïdes agissent par leur action anti-inflammatoire et anti-œdémateuse au niveau du SNC, en diminuant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.

Il repose sur une mise au repos avec un arrêt de travail si nécessaire et un traitement médical par méthylprednisolone en IV à la dose d'un gramme par jour en trois heures pendant 3 jours. Il est d'usage d'assurer un bref relais par corticothérapie orale pendant 10 à 15 jours.

Cependant il est impératif de s'assurer de l'absence d'infection, source d'aggravation neurologique en raison de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

II.8.5 Traitements symptomatiques

- La fatigue

Devant une fatigue aiguë concomitante d'une poussée, le traitement se résume à celui de la poussée.

Lors d'une fatigue chronique perturbant la vie quotidienne du patient, les séances de kinésithérapie, l'activité physique fractionnée et adaptée, la relaxation et la lutte contre l'excès de poids peuvent aider à la combattre.

Le traitement médicamenteux éventuel repose sur la prise de Modiodal® (modafinil), ou Mantadix® (amantadine). Cependant ces substances ne possèdent pas d'AMM dans cette indication, leur utilisation est normalement réservée au traitement de la somnolence diurne excessive.⁽⁶⁾

Il conviendra également de traiter les facteurs susceptibles d'aggraver cette fatigue : anxiété, dépression, douleurs, troubles du sommeil.

- Les troubles urinaires

Ils doivent être surveillés et traités pour éviter une atteinte du haut de l'appareil urinaire.

S'il existe une hyperactivité vésicale se traduisant par des urgences mictionnelles, les anticholinergiques sont utilisés (oxybutinine, trospium). En cas de rétention urinaire, ce sont les alpha-bloquants qui sont utilisés (alfuzosine, tamsulosine). S'il existe des résidus post-mictionnels, la pratique d'autosondages intermittents quotidiens doit être envisagée et éventuellement associée dans un second temps à une injection intravésicale de toxine botulique. Dans tous les cas, la quantité d'eau ingérée ne doit pas être réduite, mais apportée de façon harmonieuse tout au long de la journée.

- La douleur

Elle doit être traitée en fonction de sa cause. Les antalgiques usuels sont souvent insuffisamment actifs.

Les antiépileptiques (carbamazépine, oxcarbamazépine, gabapentine, lamotrigine) et les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) sont souvent utilisés surtout si les douleurs sont paroxystiques (sensation d'éclair ou d'élançement).

- La dépression

La dépression est fréquente au début de la maladie, au moment de l'annonce du diagnostic, mais aussi lorsque surviennent des complications ou une aggravation de la maladie. Un suivi psychiatrique est le plus souvent utile au début et lors de périodes de découragement. Parallèlement un traitement médicamenteux peut être nécessaire. Le choix se fera en fonction des effets secondaires et des autres troubles à soigner. Les tricycliques peuvent à la fois traiter le syndrome dépressif et les douleurs neurogènes, cependant ils sont fréquemment associés à une sécheresse buccale, à une aggravation des troubles urinaires et à de la somnolence. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine seront alors préférés car mieux tolérés.⁽²⁾

- La spasticité

La spasticité est une hypertonie musculaire se manifestant par de simples sensations de raideurs quand elle est peu marquée, mais pouvant aller jusqu'à une torsion des muscles et de très fortes douleurs entravant la mobilité. Elle peut majorer une incapacité motrice et être responsable d'une perte d'autonomie et de difficultés de prise en charge notamment chez les patients alités. En revanche si elle reste peu importante, elle peut compenser en partie la gêne fonctionnelle liée au déficit moteur et doit alors être respectée.

Le traitement médicamenteux repose sur l'utilisation de myorelaxants per os (baclofène, dantrolène), voire même par voie intrathécale quand de fortes doses sont nécessaires. La

toxine botulique peut également être utilisée, cependant son effet se limite au muscle dans lequel elle est injectée pour une durée limitée, nécessitant des injections répétées tous les trois à six mois. Enfin la 4-aminopyridine est maintenant utilisée per os pour améliorer la mobilité (cf IV. Le Fampyra®). A côté du traitement médicamenteux, la physiothérapie, l'ergothérapie, la kinésithérapie et l'utilisation d'orthèses sont recommandées.

II.8.6 Les traitements à l'étude ⁽²⁶⁾

II.8.6.1 Traitements à l'étude pour la SEP rémittente récurrente.

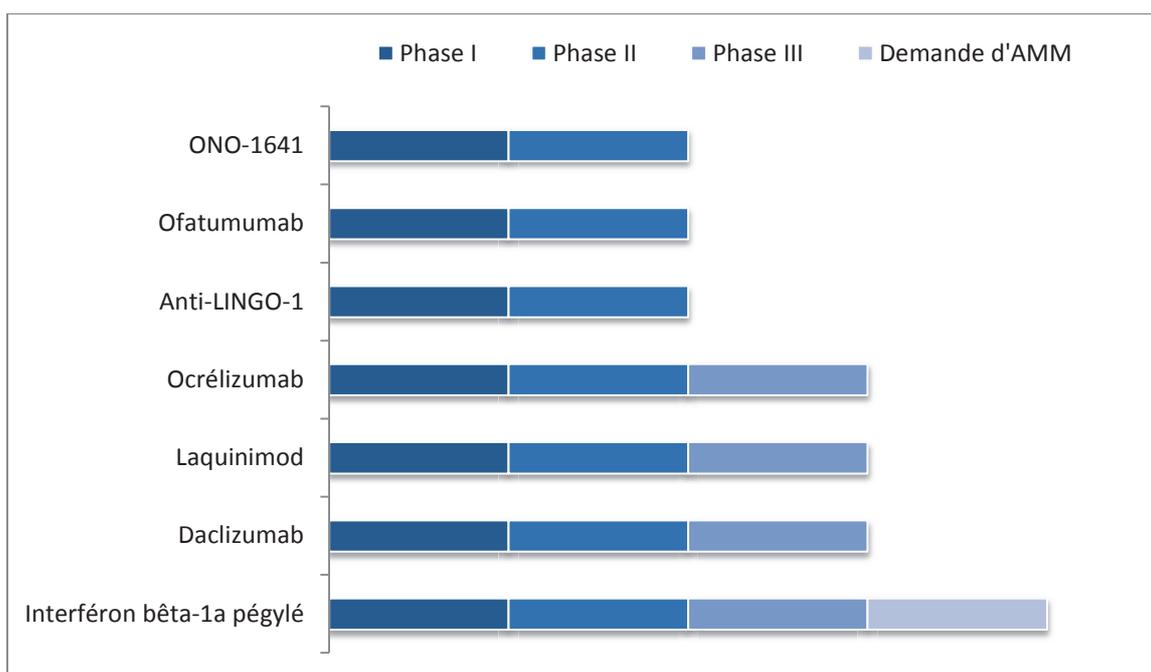


Figure 8 : Traitements à l'étude contre la SEP rémittente récurrente.

- L'ONO-4641 conçu pour une prise per os, est en étude de phase II. Il se lie aux récepteurs de la sphingosine-1-phosphate, sur les lymphocytes B et T. Il empêche ainsi les lymphocytes de migrer hors des tissus lymphatiques, et par conséquent

diminue le nombre de lymphocytes dans la circulation périphérique et prévient l'infiltration de ces cellules dans le système nerveux central.

- L'ofatumumab est en cours de phase II. Il sera administré en perfusion intraveineuse ou injection sous-cutanée. L'ofatumumab se lie au CD20, une protéine qui est exprimée à la surface des lymphocytes B cibles, et entraîne ainsi la mort de ces cellules. Il se distingue du rituximab et de l'ocrelizumab, deux autres anticorps anti CD20, par le fait qu'il ne se fixe pas sur le même site de liaison et qu'il se lie plus fortement au CD20, ce qui lui permet d'agir plus longtemps. Pour l'instant, l'ofatumumab est utilisé pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.
- L'anti-LINGO-1 est en cours d'étude de phase II. Il sera perfusé par voie intraveineuse. C'est un anticorps monoclonal humanisé. LINGO-1 est une protéine qui n'est exprimée que dans le système nerveux central par les neurones et les oligodendrocytes. Cette protéine peut inhiber des processus clés tels que la myélinisation, la survie des neurones, la régénération des axones et la différenciation des oligodendrocytes. En inhibant LINGO-1, l'anti-LINGO-1 favorise la neuroprotection et la remyélinisation chez les personnes atteintes de SEP.
- L'ocrelizumab est la forme humanisée du rituximab, un anticorps murin dirigé contre la protéine CD20 qui s'est révélé relativement efficace dans le traitement de la SEP rémittente. En principe, cet anticorps humanisé est moins immunogène que le rituximab et donc moins susceptible de provoquer des réactions liées à la perfusion. L'ocrelizumab est en cours d'étude de phase II pour une administration par perfusion intraveineuse tous les 6 mois. Il est maintenant admis que les lymphocytes B sont impliqués dans les réponses immunitaires anormales observées au cours de la SEP. Les effets de l'ocrelizumab sur la réponse immunitaire sont très certainement attribuables à son action sur les lymphocytes B : en se liant à CD20, une protéine exprimée à la surface de ces cellules, l'ocrelizumab provoque leur lyse. Les effets de ce médicament se manifestent donc par une déplétion des lymphocytes B, dose dépendante.

- Laquinimod est en cours de phase III. Sa forme pharmaceutique permet une prise par voie orale à raison d'un comprimé par jour. Le laquinimod modulerait certaines activités anti-inflammatoires et neuroprotectrices et limiterait ainsi la démyélinisation et les lésions axonales. En fait, nous pensons qu'il limite le passage des cellules immunitaires dans le système nerveux central et qu'il modifie le schéma d'expression des cytokines (inhibition des cytokines pro-inflammatoires et augmentation de la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires). Des données probantes indiquent que le taux de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (ou BDNF, de l'anglais brain-derived neurotrophic factor) augmente après le traitement par le laquinimod. Le BDNF joue un rôle important dans le cerveau, car il favorise la croissance et la survie des neurones et peut contribuer à réduire les lésions axonales. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a récemment confirmé sa décision initiale en s'opposant une nouvelle fois à l'octroi d'une autorisation de mise en marché du laquinimod pour le traitement de la SEP rémittente récurrente. Dans un avis publié en mai 2014, l'EMA s'est dite préoccupée par le fait que l'on ait pas encore complètement élucidé le mode d'action du laquinimod dans le corps humain, que l'exposition à long terme au laquinimod a été associée à une hausse du nombre de cas de cancer durant les études menées chez l'animal et que l'on n'ait pas encore établi les risques auxquels pourraient être exposés les femmes enceintes et le fœtus. L'EMA en a conclu que les risques liés au traitement par le laquinimod l'emportaient sur ses possibles bénéfices.
- Le daclizumab est en cours de phase III. C'est un anticorps monoclonal humanisé développé pour permettre une injection sous-cutanée par mois. Le daclizumab est un inhibiteur compétitif du CD25, la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-2, qui se trouve à la surface des cellules immunitaires. En se liant au CD25, il empêche l'activation et la prolifération des cellules immunitaires. Il augmenterait également l'activité des cellules NK CD56+, qui peuvent réguler l'activité du système immunitaire en provoquant la lyse des lymphocytes T.
- L'interféron bêta 1a a été approuvé pour le traitement de la SEP rémittente récurrente et va être commercialisé sous le nom de Plegridy®. Il agit en atténuant

la réponse immunitaire et l'inflammation qui sont déclenchées dans le système nerveux central. L'interféron bêta-1a pégylé est synthétisé à partir de l'interféron bêta-1a suivant un processus appelé « pégylation ». La pégylation est une technique de modification des médicaments qui permet d'accroître la durée d'exposition de l'organisme à ces derniers. En l'occurrence, une molécule de polyéthylène glycol est fixée aux molécules d'interféron bêta-1a afin de prolonger ses effets dans l'organisme. Autrement dit, grâce à ce processus, l'interféron bêta-1a pégylé pourra être administré moins souvent que l'interféron bêta-1a. Plegridy® ne devrait en principe être injecté que toutes les deux semaines. Une étude de phase III fut menée afin d'évaluer les effets de Plegridy® administré à raison d'une injection toutes les deux ou quatre semaines chez des patients atteints de SEP rémittente récurrente. Selon les résultats de cette étude, Plegridy® a réduit le taux annualisé de poussées de 36 % (lorsqu'il a été administré toutes les deux semaines) et de 28 % (lorsqu'il a été administré toutes les quatre semaines), comparativement au placebo. Une étude de prolongation de phase III est en cours, elle vise à évaluer l'efficacité, la tolérance et les résultats thérapeutiques à long terme de Plegridy®. En mai 2014, le comité des médicaments à usage humain (CHMP), qui prépare les avis de l'EMA sur l'évaluation des médicaments humains, a recommandé la délivrance d'une autorisation de mise en marché de Plegridy® pour le traitement de la SEP rémittente récurrente. Plegridy® est actuellement évalué par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis. Selon les données dont on dispose, les injections d'interféron bêta-1a pégylé sont bien tolérées. Les effets secondaires qui ont été signalés durant les essais cliniques étaient comparables à ceux qui ont été rapportés après les injections d'interféron bêta-1a. Il s'agissait notamment de rougeurs au point d'injection et de symptômes pseudo-grippaux. L'effet secondaire grave qui a été rapporté le plus souvent était l'infection.

II.8.6.2 Traitements à l'étude pour la SEP progressive

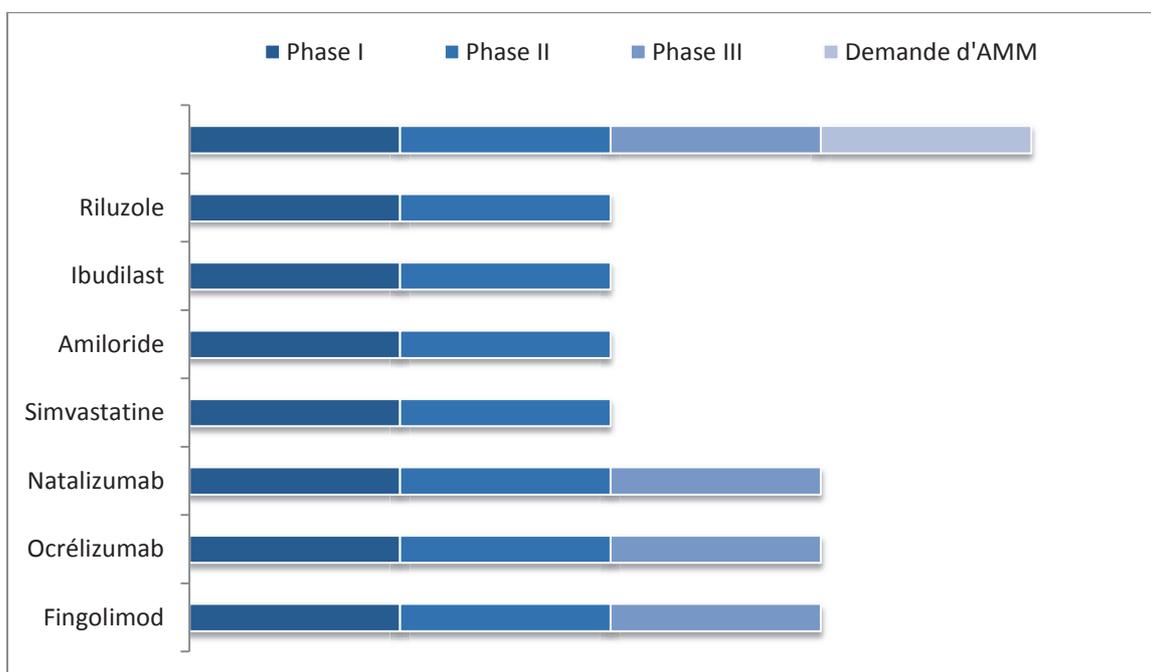


Figure 9 : Traitements à l'étude contre la SEP progressive.

- Le riluzole est un antiglutamate actuellement commercialisé sous le nom de Rilutek® pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique. Pour le traitement de la SEP progressive, le riluzole est en cours d'étude de phase II. La libération excessive de glutamate peut être à l'origine de lésions neuronales. En inhibant la libération de glutamate, le riluzole pourrait prévenir la formation des lésions associées à la SEP.
- L'ibudilast (MN-166) est un médicament destiné actuellement au traitement de l'asthme. Ce médicament réduit le nombre de cellules immunitaires à l'origine des lésions caractéristiques de la SEP.
- L'amiloride est un médicament utilisé actuellement pour le traitement de l'hypertension artérielle et des maladies cardiaques. L'amiloride pourrait exercer des effets neuroprotecteurs chez les personnes atteintes de SEP en réduisant la quantité d'ions sodium et calcium qui provoquent des lésions axonales en

traversant la membrane neuronale. Les études sur cette molécule sont en phase II.

- La simvastatine, hypocholestérolémiant bien connu, a démontré des propriétés anti-inflammatoires et empêcherait les cellules immunitaires de pénétrer dans le SNC des souris. L'étude « MS-STAT » est un essai de phase II qui a porté sur les effets de l'administration d'une forte dose de simvastatine sur la SEP progressive sur une période de deux ans. Les participants ont reçu soit 80 mg de simvastatine par jour, soit un placebo. Il a été observé une réduction significative de l'atrophie cérébrale, un ralentissement de la détérioration de la capacité fonctionnelle mesurée d'après l'échelle EDSS, ainsi qu'une amélioration du score à l'échelle MSIS-29 qui permet d'évaluer les répercussions de la SEP sur la vie quotidienne. La simvastatine a par ailleurs été bien tolérée. Les résultats de cet essai de phase II montrent que la simvastatine a un bon profil d'innocuité et des effets positifs sur l'atrophie cérébrale et l'incapacité chez les personnes présentant une forme progressive secondaire de SEP. Ces résultats sont encourageants et justifient la mise en place d'études de phase III sur l'efficacité à long terme de la simvastatine.⁽²⁷⁾
- Le natalizumab (Tysabri®) est déjà approuvé pour le traitement de la SEP rémittente récurrente. Des études de phase II et III menées afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de ce médicament dans le traitement de la SEP progressive primaire et secondaire sont en cours.
- L'ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD20, comme vu précédemment il est en cours d'étude de phase II pour le traitement de la SEP rémittente récurrente et de la SEP progressive.
- Le fingolimod (Gilenya®) est approuvé pour le traitement de la SEP rémittente récurrente, des études de phase II et III sur l'efficacité et l'innocuité de ce médicament dans le traitement de la SEP progressive primaire et secondaire sont en cours.

II.8.7 Modalités de prescription

La SEP est une affection de longue durée (ALD) c'est-à-dire une affection dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessite un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse. Que ce soit le traitement de fond, de la poussée ou symptomatique, le ticket modérateur est supprimé. C'est une pathologie qui est prise en charge à 100% par l'assurance maladie.

D'autre part, tous les traitements de fond de la SEP entrent dans le cadre de la procédure des médicaments d'exception, en raison de leurs coûts élevés. Ils sont tous à prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie. La prescription ne pouvant pas être de durée supérieure à six mois, les patients doivent être vus régulièrement.

III Sclérose en plaques et troubles de la marche.

III.1 Neuroanatomie de la motricité volontaire.

La marche est un mouvement dit volontaire, réalisé dans un but précis sur commande du cortex cérébral. C'est essentiellement le début et la fin du mouvement qui sont déterminés volontairement. Alors que la coordination du mouvement correspond à un programme qui échappe à la décision consciente, mettant en jeu les réflexes tendineux pour le maintien de la posture, et des stimuli sensoriels afin d'ajuster le mouvement.

Le plan et l'exécution du mouvement volontaire sont élaborés au niveau cortical (aire motrice primaire), relié aux motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière par le faisceau pyramidal aussi appelé faisceau corticospinal.

III.1.1 Le cortex moteur

Le cortex moteur primaire ou aire 4 de Brodmann est situé dans la circonvolution frontale ascendante, cette aire est le centre de commande de la motricité volontaire. Chaque partie de cette aire est impliquée dans la motricité d'une partie précise du corps, c'est la somatotopie. La surface corticale d'une région est proportionnelle à son implication dans la réalisation de mouvements élaborés. Ainsi les représentations de la main et de la tête sont extrêmement développées chez l'homme et les primates. A l'inverse, les représentations du tronc et de la cuisse sont limitées.

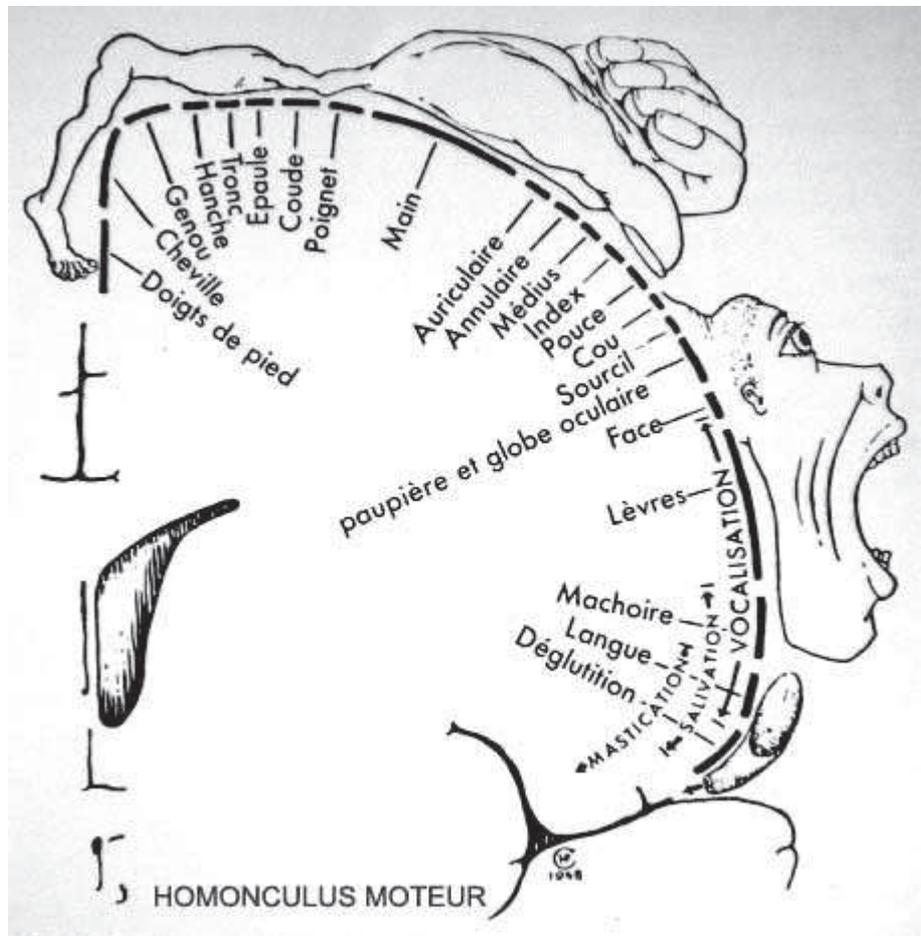


Figure 10 : Homunculus de Penfield ⁽²⁸⁾

III.1.2 La voie pyramidale

Les voies efférentes des régions corticomotrices qui vont commander les motoneurones spinaux se nomment voies descendantes corticospinales ou voies pyramidales. Les fibres parcourent la capsule interne pour arriver à hauteur des pédoncules cérébraux puis elles se divisent en deux groupes : le faisceau pyramidal croisé (ou corticospinal latéral) et le faisceau pyramidal direct (ou corticospinal ventral). Le faisceau pyramidal croisé est appelé ainsi car les fibres croisent la ligne médiane au niveau des pyramides bulbaires à la face ventrale du bulbe. Ce faisceau correspond à 80 % des fibres pyramidales. Puis les fibres descendent dans le cordon latéral de la moelle. Elles aboutissent à la tête de la corne antérieure de la moelle où elles font synapse directement sur des motoneurones innervant les muscles striés, ou indirectement via des interneurones. Le rôle des interneurones spinaux est d'exercer un contrôle coordonné de multiples groupes musculaires innervés par les motoneurones.

Le faisceau pyramidal direct représente 20 % des fibres restantes. Les fibres ne croisent pas au niveau des pyramides bulbaires, mais descendent dans le cordon antérieur de la moelle et croisent la ligne médiane au niveau de la moelle par la commissure blanche antérieure. Elles aboutissent à la corne antérieure de la moelle où elles font synapses, en majorité, sur des interneurones, qui eux-mêmes font synapses sur des motoneurones innervant les muscles striés, ou encore directement sur des motoneurones.

Au total on constate que l'ensemble des faisceaux pyramidaux croise la ligne médiane à un niveau ou à un autre. Ainsi, un hémisphère cérébral commande la motricité de l'hémicorps controlatéral.

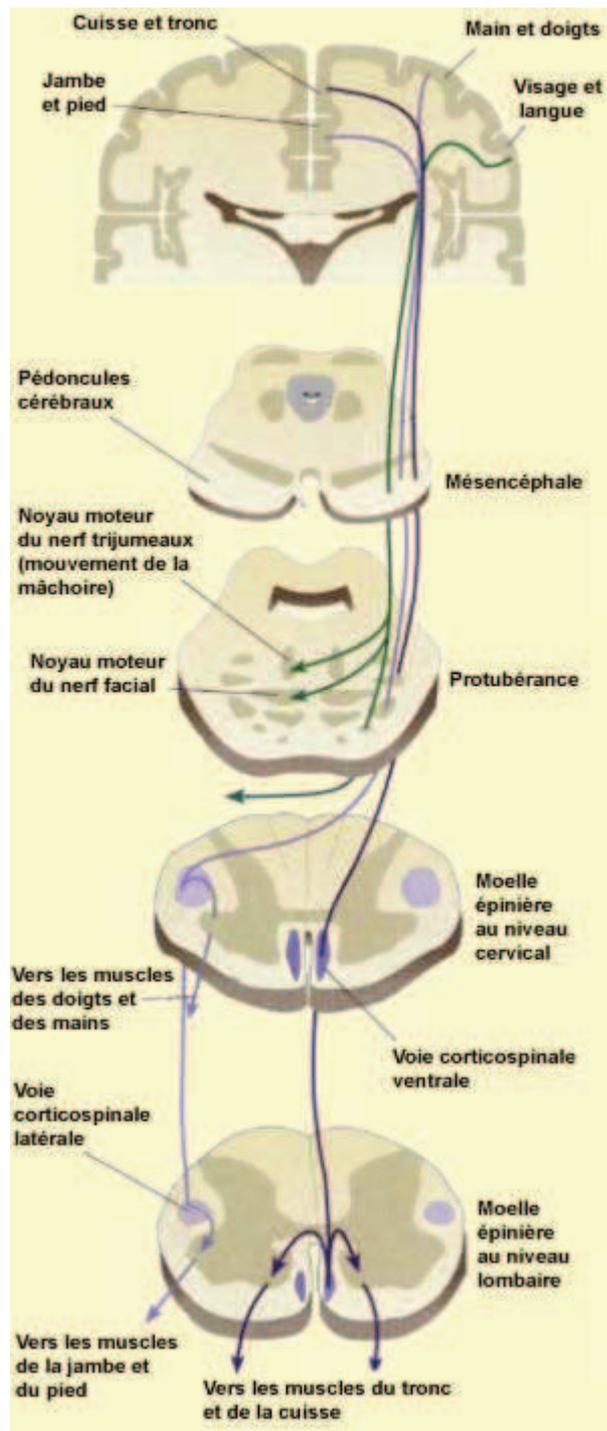


Figure 11 : La voie pyramidale⁽²⁹⁾

Le tonus musculaire et le maintien de la posture sont permis grâce aux voies extra-pyramidales, c'est la motricité automatique.

D'autres aires corticales sont impliquées dans le mouvement volontaire :

- L'aire corticale prémotrice (aire 6 de Brodmann) prépare le cortex moteur au mouvement, il est également organisé de manière somatotopique. Elle prépare, par exemple, l'orientation du corps en vue d'un mouvement.
- L'aire motrice supplémentaire prépare la coordination des mouvements complexes bilatéraux, elle joue un rôle dans la planification.
- Quasiment l'ensemble du néocortex (sensitif, associatif, limbique, pariétal) influence l'activité motrice, par l'intermédiaire de boucles de régulation passant par le cervelet et les noyaux gris centraux. En particulier, le lobe pariétal postérieur (aire 39 et 40 de Brodmann) est un carrefour associatif permettant une perception globale de l'environnement où sera effectué le mouvement.

III.1.3 Le cervelet

Le cervelet agit dans une boucle de régulation des mouvements, il ne les commande pas directement mais les ajuste. Il reçoit des informations provenant du cortex sur les mouvements intentionnels, et de la moelle épinière sur la position et les mouvements en cours d'exécution.

- Le cérébro-cervelet/Néo-cervelet joue un rôle dans le déclenchement du mouvement volontaire et contrôle le résultat du mouvement déclenché à partir de l'expérience. Il reçoit ses afférences du cortex cérébral sensitif et de l'aire prémotrice par l'intermédiaire de certains noyaux du pont. Les axones de ces noyaux rejoignent le pédoncule cérébelleux moyen pour venir projeter sur les hémisphères cérébelleux. Ces zones du cortex cérébelleux se projettent à leur tour sur le noyau dentelé dont les axones projettent sur un noyau ventral du thalamus qui sert de relais avant projection sur les régions motrices et prémotrices du cortex cérébral.
- Le vestibulo-cervelet/archéo-cervelet régule l'équilibre, la posture et les mouvements oculaires. Ses afférences directes proviennent des canaux semi-circulaires, de l'utricule et du saccule de l'oreille interne, par les cellules ganglionnaires de Scarpa, jusqu'au lobe

floculonodulaire. Les fibres efférentes des cellules de Purkinje vont projeter directement sur les noyaux vestibulaires du tronc cérébral. Les noyaux vestibulaires sont à l'origine de voies extrapyramidales régulant la position de la tête dans l'espace, en fonction de la position du corps.

- Le spino-cervelet/Paléo-cervelet régule le tonus musculaire par l'intermédiaire du faisceau rubro-spinal grâce aux afférences somesthésiques et proprioceptives. Il aura également un rôle de rétrocontrôle dans l'exécution du mouvement. Les afférences provenant de la région spinale sont des afférences proprioceptives qui se projettent sur la partie médiane du cervelet c'est-à-dire le vermis et les parties médianes des hémisphères. Ces afférences s'organisent suivant des cartes somatotopiques qui représentent le corps. Après traitement au niveau du cortex cérébelleux, les informations provenant de ces afférences seront transmises par les axones des cellules de Purkinje en direction des noyaux cérébelleux. Le vermis se projette sur le noyau fastigial qui lui-même régule ensuite les noyaux vestibulaires du bulbe et la formation réticulée du pont. Ces deux formations sont à l'origine de contingents de fibres qui se projettent sur la moelle épinière pour réguler le tonus musculaire.

III.1.4 Les noyaux gris centraux

Les noyaux gris centraux bilatéraux et symétriques, situés dans la région sous corticale, sont au nombre de 5 :

- le noyau caudé
- le putamen
- le pallidum
- le noyau sous-thalamique (corps de Luys)
- la substance noire

Le noyau caudé et le putamen sont nommés striatum puisqu'il s'agit de la même structure télencéphalique. Ils reçoivent les afférences de l'ensemble du cortex cérébral, projettent le résultat de leur traitement sur le thalamus qui le réverbère vers la région préfrontale et les aires motrices du cortex. Les noyaux gris n'ont pas de projections spinales sur les motoneurones, il s'agit d'un système cortico-cortical qui fonctionne en boucle et régule l'activité corticale à l'origine de la commande motrice.

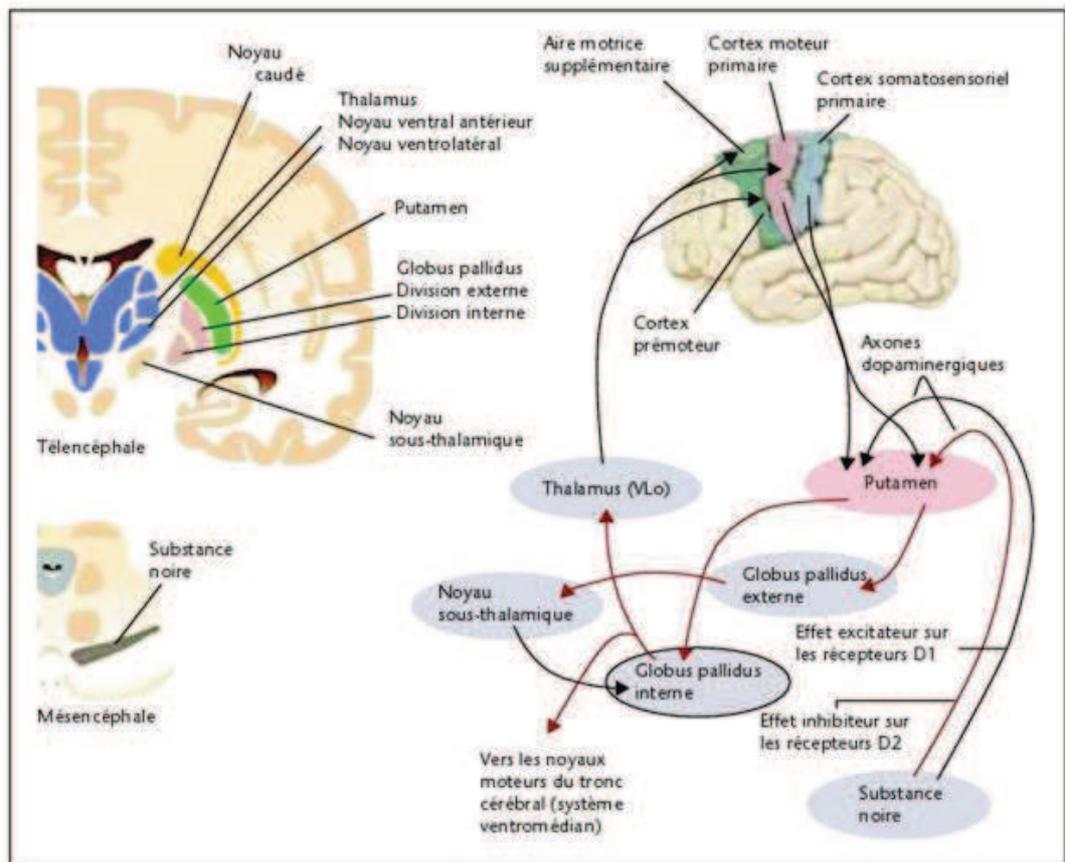


Figure 12 : Les noyaux gris centraux⁽³⁰⁾

Le striatum est la voie d'entrée des noyaux gris centraux. Les afférences qui lui parviennent ont deux origines : le cortex cérébral et les noyaux intralaminaires du thalamus. L'afférence la plus importante est l'afférence corticale, nommée projection corticostriée. Il s'agit d'axones qui proviennent du cortex moteur, des cortex sensitifs et

des cortex associatifs. Cette projection sur le striatum correspond à des fonctions déterminées : le putamen contrôle la motricité périphérique, tandis que le noyau caudé est impliqué dans les mouvements oculaires. Le striatum projette ses axones sur le pallidum et la substance noire. Chaque partie du striatum projette sur des sites spécifiques de ces deux structures. Le corps de Luys reçoit ses afférences de la partie externe du pallidum et projette en retour, aussi bien dans la partie interne que dans la partie externe du pallidum. Il s'agit donc d'un système réverbérant. Les efférences des noyaux gris centraux proviennent du pallidum et de la substance noire, et projettent sur trois noyaux du thalamus : le noyau ventrolatéral, le noyau ventral antérieur et le dorsomédian. Ces noyaux se projettent principalement sur l'aire supplémentaire motrice et dans une faible mesure sur le cortex préfrontal. Cette projection influence donc les faisceaux descendants moteurs vers la moelle et le bulbe.⁽³¹⁾

III.1.5 La myéline

La myéline est constituée par des cellules gliales qui s'enroulent autour des axones des neurones pour constituer une gaine servant à isoler et protéger les fibres nerveuses, comme le plastique autour des fils électriques. Deux types de cellules forment la gaine de myéline : les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique et le prolongement cytoplasmique des oligodendrocytes dans le système nerveux central. Cette gaine de myéline n'est pas continue le long des axones, elle est interrompue par les nœuds de Ranvier permettant ainsi à l'influx nerveux de sauter d'un espace à l'autre et non de proche en proche, augmentant considérablement la vitesse de propagation de l'influx. On parle de conduction saltatoire.

Dans la SEP, les plaques de démyélinisation perturbent ou empêchent la propagation de l'influx nerveux. Ces plaques siègent dans la substance blanche de l'encéphale et de la moelle épinière, elles sont cantonnées au système nerveux central, respectant la myéline des nerfs périphériques. Après un épisode aigu, l'évolution peut se faire vers une remyélinisation partielle.

Les symptômes de la SEP sont très variables et dépendent de la localisation de la démyélinisation. Les troubles moteurs sont dus à une démyélinisation des voies pyramidales.

III.2 Neurophysiologie de la conduction nerveuse

III.2.1 L'influx nerveux

L'influx nerveux est le potentiel électrique se déplaçant sur l'axone après que le neurone ait été stimulé.

L'excitabilité est la capacité à réagir à un stimulus et à le convertir en influx nerveux.

La conductivité est la capacité de propagation et de transmission de l'influx nerveux.⁽³²⁾

III.2.2 Le potentiel de repos

Les neurones, comme toutes les cellules de l'organisme, sont soumis à une différence de potentiel membranaire (ddp) due aux différences de concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane. Du côté extracellulaire ce sont surtout les ions sodiums (Na^+) et chlorures (Cl^-) qui sont présents, et du côté intracellulaire ce sont surtout les ions potassiums (K^+) et les protéines.

On note que les ions K^+ sont ceux qui possèdent la plus grande conductance au sein de la membrane (5 fois plus élevée que les autres ions), ils attirent donc le potentiel de membrane vers leur potentiel d'équilibre (-80 mV). Le gradient de concentration des ions K^+ les pousse à sortir de la cellule, mais l'existence de charge positive dans le milieu extracellulaire crée un gradient électrique de sens contraire au gradient de concentration des ions K^+ . Autrement dit le potentiel de repos est atteint à l'équilibre, lorsque les forces dues au gradient électrique (qui poussent à faire rentrer les ions K^+ dans la cellule) sont égales aux forces dues au gradient de concentration (qui poussent à faire sortir les ions K^+ de la cellule). On arrive à un équilibre des forces, la différence de potentiel est alors de -

70 mV. Elle se maintient même si le Na^+ parvient à rentrer dans la cellule, et ceci par la régulation des pompes Na^+/K^+ . Le potentiel de membrane est nul lorsque la concentration en ions chargés négativement est égale à la concentration en ions chargés positivement, et ce dans le milieu intracellulaire et extracellulaire.

Il y a ainsi un léger surplus d'ions chargés positivement dans le milieu extracellulaire et un léger surplus d'ions chargés négativement dans le milieu intracellulaire. Ces excès d'ions s'accumulent contre la membrane (tel un condensateur électrique) et sont à l'origine du potentiel de repos de -70mV qu'il existe entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Attention, la valeur du potentiel de repos n'est pas toujours de -70mV, sa valeur est caractéristique du type de cellules.

III.2.3 Le potentiel gradué

Le potentiel gradué est une inversion locale et de courte durée du potentiel membranaire. Il apparaît au niveau des dendrites et des corps cellulaires et est déclenché par une stimulation extérieure à la cellule (inversion locale de la polarité membranaire). Suite à cette stimulation il y a apparition d'un courant électrique local qui se propage bilatéralement par rapport au point de stimulation et dont l'intensité diminue avec la distance.

Il est dit gradué, car son voltage est proportionnel à l'intensité de la stimulation. Ce potentiel gradué arrivera jusqu'au corps cellulaire et il y aura formation d'un potentiel d'action seulement si son voltage est suffisant.

III.2.4 Le potentiel d'action

Le potentiel d'action est une variation transitoire du potentiel membranaire déclenchée suite à une stimulation formée au niveau du cône d'émergence et dont la propagation est axonique, unidirectionnelle, avec une intensité qui ne diminue pas avec la distance.

Au niveau des axones on met en évidence une grande concentration de canaux sodiques voltage dépendant qui sont responsables de la propagation du potentiel d'action. Le potentiel d'action se fait en différentes étapes :

La dépolarisation correspond à une augmentation de la perméabilité sodique, qui entraîne une réduction du potentiel membranaire. L'intérieur de la membrane est moins négatif et le potentiel s'approche de 0. Le potentiel d'action est soumis à la loi du tout ou rien, c'est-à-dire que quel que soit le courant créé par le stimulus, il y a dépolarisation complète uniquement si elle atteint le seuil situé à -50/-40 mV.

Si la dépolarisation passe ce seuil, elle se poursuit jusqu'à +40 mV. Quel que soit l'intensité du stimulus, les +40 mV ne seront pas dépassés. En revanche, la fréquence des potentiels d'action et le nombre de neurones impliqués augmentent avec l'intensité du stimulus.

La repolarisation rapide du point dépolarisé correspond à la fermeture des canaux sodiques et à l'ouverture des canaux potassique plus ou moins décalés dans le temps.

L'hyperpolarisation correspond à une sortie en excès d'ions K^+ lors de la repolarisation, ce qui entraîne une augmentation de la différence de potentiel membranaire, plus importante que la différence de potentiel présente au repos. Il y a dès lors intervention des pompes Na^+/K^+ pour rétablir les concentrations ioniques.

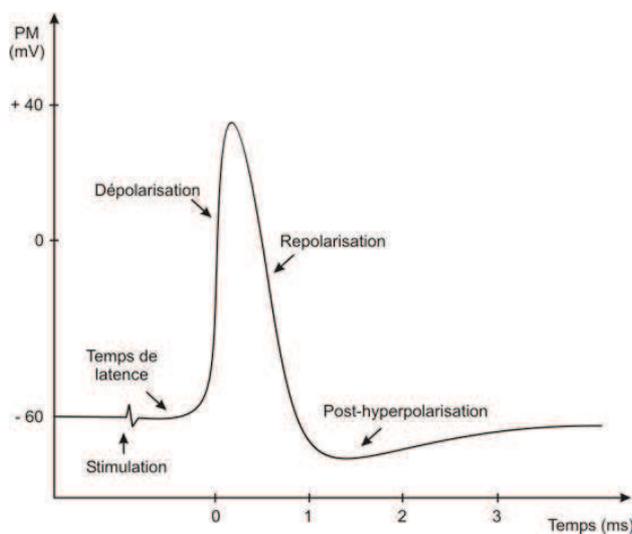


Figure 13 : Le potentiel d'action⁽³³⁾

III.2.5 La période réfractaire

La période réfractaire est la période durant laquelle l'axone ne pourra plus propager de potentiel d'action suite à un premier potentiel d'action. Il y a présence de deux types de périodes réfractaires suivant l'avancé du premier potentiel d'action.

Pendant la période réfractaire absolue, en aucun cas le neurone ne peut répondre à une nouvelle stimulation. Elle correspond à la phase de dépolarisation donc la phase d'ouverture des canaux sodiques.

Pendant la période réfractaire relative, le neurone peut répondre à une nouvelle stimulation, mais elle nécessite un stimulus d'autant plus grand qu'on se situe proche de la période réfractaire absolue. Elle débute dès le début de la phase de repolarisation donc dès la fermeture des premiers canaux sodiques et l'ouverture des premiers canaux potassiques, et perdure jusqu'à ce que le potentiel de repos soit de nouveau retrouvé.

III.2.6 La conduction saltatoire

Dans le cas des neurones amyéliniques, le potentiel d'action possède la même amplitude tout du long ; la dépolarisation en un point induit la dépolarisation du point voisin, la propagation est lente. Il existe une période réfractaire. Le potentiel d'action se déplace en sens unique du cône d'émergence vers les terminaisons.

Dans le cas des neurones myélinisés, il y a création successive des potentiels d'action le long de l'axone ; ceux-ci vont s'éloigner du site d'excitation initiale. La vitesse de transmission sera d'autant plus importante que le diamètre de la fibre sera important. La conduction est dite conduction saltatoire (de nœud de Ranvier en nœud de Ranvier) et la propagation est rapide. Après la repolarisation, la membrane demeure inerte un certain temps ; les canaux sodiques ne peuvent pas s'ouvrir (période réfractaire). Au niveau des nœuds de Ranvier on met en évidence une grande concentration de canaux sodiques voltage dépendant qui sont responsables de la propagation du potentiel d'action.

III.3 Les différents canaux ioniques impliqués dans la transmission de l'influx nerveux et de la SEP

III.3.1 Les canaux sodiques voltages dépendants

Ils sont principalement situés au niveau du nœud de Ranvier et sont responsables de la génération du potentiel d'action.

Lors d'une poussée aiguë de SEP, on constate une augmentation de la concentration en cytokines circulantes, nuisant à la conduction nerveuse par blocage des canaux sodiques du nœud de Ranvier. Succède ensuite une phase de récupération des fonctions neuronales, par augmentation de la densité des canaux sodiques voltage dépendant dans les axones démyélinisés, avec une expression diffuse de l'isoforme Na_v 1.6 le plus répandu dans les axones humains. Ainsi qu'un recrutement de l'isoforme Na_v 1.2, normalement non exprimé dans les axones myélinisés. Cette augmentation du nombre de canaux sodiques est essentielle à la transmission nerveuse, particulièrement si la remyélinisation n'a pas lieu.

Par ailleurs d'autres travaux ont montré une augmentation du taux d'oxyde nitrique au niveau des lésions lors d'une poussée. Provoquant une hypoxie neuronale et une altération de l'expression du gène mitochondrial, menant à un déficit en production d'énergie et donc au dysfonctionnement de la pompe Na^+/K^+ ATPase, normalement responsable de la sortie du sodium en dehors de l'axone. Il en résulte une accumulation intracellulaire de sodium. De plus, ce phénomène est exacerbé par un sous-type spécifique de canaux sodiques dits « persistants ». Contrairement aux canaux sodiques « transitoires » rapidement inactivés, ceux-ci le sont très lentement, libérant ainsi un flux continu de sodium à l'intérieur de la cellule. Cette concentration sodique intracellulaire anormalement élevée déclenche une inversion du mécanisme d'échangeur d'ions Na^+/Ca^{++} , entraînant un flux continu de calcium vers l'intérieur de l'axone. Le calcium étant excitotoxique, ce processus conduit à l'apoptose et donc à la dégénérescence axonale.

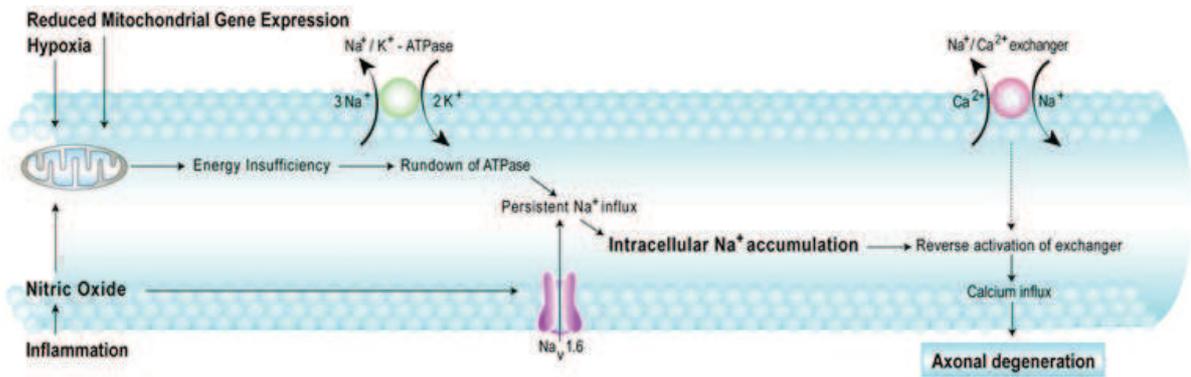


Figure 14 : Cascade d'évènements menant au dysfonctionnement des canaux ioniques et à la dégénération axonale d'après *Multiple Sclerosis Journal*.⁽³⁴⁾

L'importance du dysfonctionnement des canaux sodiques dans le développement de la SEP a poussé les chercheurs à explorer le rôle potentiel des bloqueurs de canaux sodiques. Des études sur animaux ont démontré que des bloqueurs de canaux sodiques tels que la phénytoïne, flécainide et lamotrigine ont permis une diminution des déficits neuronaux, une meilleure préservation des axones fonctionnels et une augmentation de l'influx de conduction. En dépit de ces impressionnants effets sur le modèle animal, un essai randomisé sur 120 patients atteints de SEP, visant à évaluer le potentiel effet neuroprotecteur de la lamotrigine, un puissant bloqueur de canaux sodiques, n'a montré aucun bénéfice significatif comparé au groupe placebo. Paradoxalement c'est une détérioration de la marche qui fut observée. En effet, certains isoformes confèrent une amélioration dans la conduction neuronale, tandis que d'autres conduisent à la perte neuronale. Les bloqueurs de canaux sodiques n'ayant pas d'affinité spécifique envers tel ou tel isoforme, la conséquence de leur utilisation est donc très incertaine. Des recherches sont actuellement en cours afin de dépister des bloqueurs de canaux sodiques spécifiques à certaines isoformes.

III.3.2 Les canaux potassiques voltages dépendants

Les canaux potassiques sont les plus répandus dans le SNC humain. Il en existe différents sous-types mais ce sont les canaux voltages dépendants les plus impliqués dans la propulsion de l'influx nerveux.

La démyélinisation expose les canaux potassiques rapides ou canaux K_v 1.1, normalement recouverts par la gaine de myéline. Cette contribution accrue des canaux potassiques rapides fixe le potentiel de membrane à la valeur proche du potentiel d'équilibre du potassium, c'est-à-dire -100 mV, rehaussant ainsi le seuil du déclenchement du potentiel d'action.

De plus, la démyélinisation mène à une perte importante de protéines structurales (telles que Contractine et Caspr2) qui sont responsables de l'ancrage des canaux potassiques sur des sites spécifiques de la membrane axonale. Cette perte de protéine de structure mène à une migration et une accumulation de canaux potassiques dans d'autres régions de l'axone, ayant pour conséquence un ralentissement de la conduction de l'influx. C'est une caractéristique neurophysiologique de la démyélinisation. Il fut donc décidé de mener des études sur le modèle animal, en étudiant un puissant bloqueur de canaux potassiques K_v 1.1 juxtaposés au nœud de Ranvier : la 4-aminopyridine. Les constatations furent une augmentation de l'amplitude et de la durée du potentiel d'action. En effet, en réduisant le courant ionique à travers les canaux potassiques, elle prolonge la repolarisation et améliore la formation du potentiel d'action dans les axones démyélinisés.⁽³⁴⁾

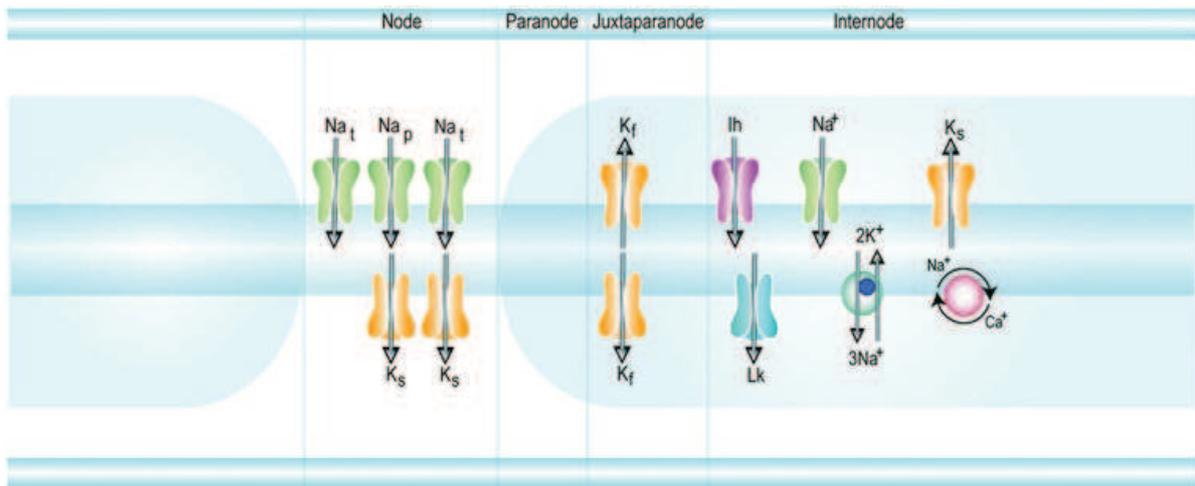


Figure 15 : Vue d'ensemble des différents canaux ioniques, pompes et échangeurs d'ions impliqués dans la conduction nerveuse d'après *Multiple Sclerosis Journal*.⁽³⁴⁾

Les canaux sodiques et canaux potassiques lents (K_s) sont concentrés au niveau du nœud de Ranvier. Les canaux potassiques rapides ou K_v 1.1 sont localisés dans la région juxtaparanodale, ceux sont les canaux bloqués par la 4-aminopyridine. Les canaux à rectification entrante (Ih) sont perméables aux ions sodiques et potassiques et limitent l'hyperpolarisation de l'axone. Les canaux sodiques transitoires (Na_t) sont responsables de la propagation du potentiel d'action, tandis que les canaux sodiques permanents (Na_p) modulent le potentiel de membrane.

III.4 Anatomophysiologie de la marche

La marche est possible grâce à des mouvements stéréotypés et alternés des membres, qui maintiennent l'équilibre du corps et assurent sa progression, en amenant le sujet au but fixé. L'homme, bipède, est plantigrade au cours de la marche, c'est-à-dire qu'il pose toute la plante du pied sur le sol en commençant par le talon.

Au cours de la marche, chaque membre présente deux phases d'activité : une phase d'oscillation et une phase d'appui.

Lors du départ, le membre propulseur, situé en arrière, assure la progression, c'est le membre de l'élan. Il se détache du sol en commençant par le talon, oscille autour de la

hanche et devient antérieur, se posant à nouveau sur le sol par le talon, réalisant un appui bilatéral de réception.

Dès lors, le membre opposé devenu postérieur effectue à son tour un mouvement d'oscillation tandis que l'appui se porte sur l'autre membre.

La progression s'effectue ainsi, et en fonction des individus, on notera des variations dans la longueur du pas, la cadence et la vitesse de la marche.

Les muscles extenseurs des membres inférieurs interviennent dans la phase d'appui, et les fléchisseurs dans la phase d'oscillation. Le rôle du triceps sural qui soulève le talon pendant la phase de propulsion et prépare la phase oscillatoire est capital, il constitue le principal muscle de l'élan.

La marche implique la station debout, assurée par les muscles antigravidiques, le maintien de l'équilibre et la locomotion proprement dite.

La commande volontaire dépend de l'aire 4 de Brodmann selon la topographie de l'homunculus moteur, les influx empruntent la voie pyramidale et gagnent les motoneurones α de la corne antérieure de la moelle épinière. Le système pyramidal exerce également un contrôle inhibiteur sur les autres voies de la motricité réflexe.⁽³⁵⁾

III.5 Le syndrome pyramidal

Lorsque l'examen clinique révèle un syndrome pyramidal, on retrouve l'association de signes déficitaires et de signes de spasticité, liés à la libération d'activités motrices réflexes, normalement inhibées par le système pyramidal.

Le déficit prédomine sur les muscles fléchisseurs des membres inférieurs.

L'examen neurologique permet de mettre en évidence :

- Le signe de Barré qui est mis en évidence sur le sujet à plat ventre, les jambes relevées à angle droit : la chute progressive d'une jambe traduit le déficit des fléchisseurs.

- Le signe de Mingazzini se recherche sur un patient couché sur le dos, les cuisses fléchies et les jambes maintenues à l'horizontale : la chute unilatérale extériorise le déficit moteur.
- Une abolition des réflexes ostéo-tendineux.
- Un signe de Babinski (réflexe cutané plantaire en extension) permet d'affirmer l'origine centrale des troubles.

La spasticité se définit par une exagération du réflexe myotatique d'extension, libéré du contrôle pyramidal, provoquant une hypertonie des muscles extenseurs des membres inférieurs. La spasticité peut être discrète, et le pied a alors tendance à glisser sur le sol sans l'abandonner étant donné sa raideur. A un degré de plus, le pied est en varus équin, la flexion de la cheville et du genou sont impossibles en raison de la contracture, et tous les mouvements se font dans l'articulation de la hanche. C'est la démarche en fauchant.⁽³⁵⁾

La paralysie sera controlatérale lorsque la lésion siège au-dessus de la décussation bulbaire des voies pyramidales, elle sera homolatérale si elle siège au-dessous de cette décussation.

C'est le plus souvent une démarche cérébello-spastique qui est observée au cours de la SEP. Elle associe à la fois la démarche en fauchant à la démarche cérébelleuse dite « ébrieuse ». Les enjambées sont courtes, inégales, avec des oscillations du corps, pouvant aller jusqu'à la titubation.

III.6 Diminution du périmètre de marche

La marche constitue une fonction essentielle et commune à tous. Son altération représente un handicap moteur sévère pour la plupart des individus. Dans le cas de la SEP, le handicap est évalué d'après l'échelle EDSS combinant les items de périmètre et d'aide à la marche (unilatérale, bilatérale, fauteuil roulant). En pratique le périmètre de marche doit être renseigné devant tout handicap à la marche. Il s'agit de préciser la distance au bout de laquelle le patient est obligé de s'arrêter.

Le degré d'autonomie s'évalue en fonction des aides nécessaires (famille, amis, personnel paramédical). La diminution de cette autonomie caractérise l'apparition d'une invalidité.

III.7 Thérapie antispastique

La spasticité peut affecter la qualité de vie en provoquant des douleurs et en limitant la capacité de déplacement. Traiter la spasticité est complexe : si elle peut gêner la vie de tous les jours, elle permet parfois au patient de conserver le tonus musculaire nécessaire à la marche. En d'autres termes, trop de relaxation musculaire peut gêner la marche d'avantage qu'un degré modéré de spasticité.

De plus, tout évènement douloureux majore la spasticité. Il est donc primordial de rechercher une éventuelle épine irritative, c'est-à-dire tout stimuli nociceptifs qui pourraient exagérer la spasticité (infection urinaire, fécalome, escarre...) et de la traiter, avant d'instaurer ou de remettre en cause le traitement antispastique.

III.7.1 Le baclofène

Le baclofène (Lioresal®) est un myorelaxant d'action centrale (agoniste des récepteurs GABA-B = acide gamma amino-butyrrique) utilisé dans le traitement des contractures spastiques de la SEP, des affections médullaires et d'origine cérébrale.

La posologie est strictement individuelle et adaptée progressivement, l'arrêt du traitement devra se faire également de façon progressive. La prise doit être effectuée au cours d'un repas avec un verre d'eau, la dose quotidienne est généralement répartie en 3 prises.

Les effets indésirables sont d'ordre neurologique (sommolence, confusion, dépression...), digestifs (nausées, vomissements, constipation...), cardiovasculaires (hypotension, bradycardie), uro-génitaux (aggravation d'une dysurie préexistante), cutanés ou hépatiques (augmentation des transaminases).

Le service médical rendu est modéré.

III.7.2 Le dantrium

Le dantrium (Dantrolène®) est un myorelaxant à action directe sur les muscles squelettiques. Il entraverait la libération de calcium du réticulum sarcoplasmique. Il est indiqué dans le traitement des formes évoluées de spasticité d'origine pyramidale associées aux hémipariés, paraplégies et à la SEP, ainsi que dans la prévention de l'hyperthermie maligne peranesthésique.

La posologie optimale est individuelle en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Si aucune amélioration n'est notée après 6 semaines de traitement, il semble inutile de le poursuivre.

Les effets indésirables possibles sont nombreux : somnolence, vertiges, fatigue, incontinence par relâchement des sphincters, éruption cutanée, troubles digestifs, coloration jaune-orangée des urines.

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique grave, le dosage des transaminases est fortement recommandé pendant la durée du traitement, et toute perte d'appétit, fatigue anormale, démangeaisons diffuses doivent alerter.

Le service médical rendu est modéré.

III.7.3 La toxine botulique

Elle est responsable d'une dénervation chimique du muscle. Elle agit au niveau présynaptique de la jonction neuro-musculaire en bloquant la libération d'acétylcholine, par une altération des mécanismes impliqués dans l'exocytose. Cette action est irréversible mais s'accompagne d'une repousse axonale avec néo synaptogénèse dans un délai de 3 à 4 mois après l'injection. Ainsi un retour à l'état de base est observé à l'issue de cette période, qui amène souvent à rediscuter une nouvelle injection. Néanmoins la kinésithérapie peut permettre d'avoir un effet plus prolongé.

L'injection se fait par voie intramusculaire, généralement après repérage par électrostimulation, grâce à une aiguille qui permet à la fois la neurostimulation (ce qui permet de stimuler le muscle et vérifier qu'on est bien dans celui-ci) et l'injection.

III.7.4 Sativex®

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé au SATIVEX®, par décision du 8 janvier 2014, une autorisation de mise sur le marché (AMM).⁽³⁶⁾ L'autorisation de commercialisation en France a eu lieu le 8 janvier 2015. En outre Sativex® est déjà commercialisé dans d'autres pays depuis plusieurs années. Le Canada est le premier à lui accorder l'AMM en 2005 avec des indications un peu plus larges. En Europe, dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle, les demandes d'AMM ont été effectuées en plusieurs vagues. L'AMM a été octroyée au Royaume-Uni et en Espagne (2010), en Autriche, République Tchèque, Allemagne, Danemark, Italie et Suède (2011) et en Belgique, Finlande, Irlande, Islande, Luxembourg, Pays Bas, Norvège, Pologne, Portugal et Slovaquie (2012).

Sativex® se présente sous la forme d'une solution pour pulvérisation buccale contenant deux extraits mous de la plante cannabis sativa : le tétrahydrocannabinol (THC) (27 mg/ml) et le cannabidiol (CBD) (25 mg/ml). Actuellement, la seule indication revendiquée pour Sativex® dans le cadre de la demande d'AMM est « d'améliorer les symptômes des patients adultes atteints de spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) qui n'ont pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui un essai initial du traitement a démontré une amélioration cliniquement significative des symptômes liés à la spasticité ». La posologie moyenne est de 8 pulvérisations par jour avec une posologie maximale de 12 pulvérisations par jour. Le traitement est réévalué après quatre semaines. Classé comme stupéfiant, sa prescription est limitée à 28 jours et la prescription initiale est réservée aux spécialistes aux médecins Neurologues et rééducateurs hospitaliers.⁽³⁷⁾

IV Le Fampyra : médicament innovant pour améliorer la marche au cours de la SEP

IV.1 Histoire

La 4-aminopyridine est une molécule connue depuis plusieurs décennies dans le domaine agricole sous le nom d'Avitrol®. Elle était utilisée, essentiellement aux Etats-Unis et au Canada comme répulsif pour oiseaux. Son utilisation est aujourd'hui fortement controversée. Utilisée à forte dose et mélangée à l'alimentation des pigeons, elle provoque après ingestion une crise d'épilepsie en inhibant les canaux potassiques voltages dépendants. Les oiseaux victimes effrayent leurs congénères par leur comportement inhabituel avant de succomber.⁽³⁸⁾

Les premières études cliniques sur les effets de la 4-aminopyridine dans les symptômes de la sclérose en plaques et les lésions de la moelle épinière furent publiées dans les années 1980. C'est Acorda Therapeutics qui développe et commercialise la 4-aminopyridine sous le nom d'Ampyra® aux Etats-Unis. Ils obtiennent en 2003 le statut de médicament orphelin aux Etats-Unis, bien que la sclérose en plaques ne soit pas une maladie orpheline. Les Etats-Unis adoptent une politique en faveur du médicament orphelin qui est indiqué pour une maladie ou une circonstance suffisamment rare pour que les coûts liés au développement ne soient pas raisonnablement amortis, à condition que le médicament soit destiné au traitement d'une maladie grave ou mettant en jeu le pronostic vital, qu'aucun médicament ou traitement alternatif ne soit disponible et/ou que le produit soit en cours d'essais cliniques et en phase active de demande d'autorisation de commercialisation.⁽³⁹⁾

On notera pour l'anecdote que la dénomination commune internationale (DCI) « fampridine », phonétiquement proche de la famotidine, fut modifiée sur ordre de la FDA en « dalfampridine » pour éviter tout risque de confusion. En dehors des Etats-Unis, la DCI reste inchangée.⁽⁴⁰⁾

En février 2009, les résultats de la première étude de phase III furent publiés dans *The Lancet*. Suivent ensuite les résultats positifs de l'étude de sécurité QT requise par la FDA pour tout nouveau médicament, visant à s'assurer que la molécule n'ait pas d'effet sur l'allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme. Viennent enfin ceux de la seconde étude de phase III.

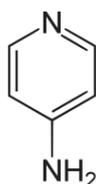
Le 22 janvier 2010, la FDA annonce qu'elle accorde l'autorisation de mise sur le marché d'Ampyra®(4-aminopyridine à libération prolongée dosée à 10 mg) avec pour indication thérapeutique l'amélioration de la marche chez les patients atteints de SEP.

Biogen Idec a acheté les droits de licence à Acorda Therapeutics en 2011, dans le but de développer et de commercialiser la fampridine en dehors États-Unis.

IV.2 Caractéristiques du médicament

IV.2.1 Formule chimique de la 4-aminopyridine

La 4-aminopyridine est un composé organique aromatique dérivé de la pyridine de formule chimique $H_2NC_5H_4N$. C'est l'isomère para de l'aminopyridine.



IV.2.2 Dénomination commerciale du médicament

Fampyra® 10 mg

IV.2.3 Composition qualitative et quantitative du médicament

- Principe actif

Chaque comprimé à libération prolongée contient 10 mg de fampridine (4-aminopyridine)

- Excipients

Le noyau du comprimé contient de la cellulose microcristalline, utilisé comme diluant, de la silice colloïdale anhydre et du stéarate de magnésium, tous deux utilisés comme lubrifiants, et de l'hypromellose utilisée comme agent d'enrobage gastro-résistant.

Le pelliculage est également formé d'hypromellose, afin de permettre une libération prolongée du contenu. Il contient aussi du dioxyde de titane (E-171) pour ses propriétés opacifiantes et du polyéthylène glycol 400 pour ses propriétés lubrifiantes.⁽⁴¹⁾

Aucun excipient ne fait partie de la liste des excipients à effet notoire établie par l'Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

IV.2.4 Forme pharmaceutique

Comprimé à libération prolongée, de couleur blanc cassé, pelliculé, ovale, biconvexe et mesurant 13 x 8 mm, à bord aplati et portant l'inscription A10 sur une face.

IV.2.5 Indication thérapeutique

Fampyra® est indiqué pour améliorer la capacité de marche chez les patients adultes atteints de SEP et présentant un handicap à la marche : EDSS compris entre 4 et 7. Sont donc éligibles au traitement les patients pouvant marcher 500 mètres sans aide ni repos, mais également les patients essentiellement confiné au fauteuil roulant.

IV.2.6 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Fampyra doit être instauré et surveillé par des médecins ayant l'expérience de la prise en charge de la SEP. La prescription initiale et les renouvellements sont réservés aux spécialistes en neurologie.

- Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé à 10 mg deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle (un matin et un soir).

On constate une augmentation de la concentration maximale lors d'une prise au cours d'un repas, augmentant le risque d'effets indésirables. Les comprimés doivent donc être pris à jeun ou en dehors des repas et avalés entier, sans être coupés, écrasés, dissous, sucés ou mâchés. Cf § IV.3.2.1.

En cas d'oubli d'une prise, le comprimé oublié ne doit pas être rattrapé et le comprimé suivant sera pris à l'heure habituelle.⁽⁴²⁾

- Instauration et évaluation du traitement par Fampyra®

La prescription initiale doit être limitée à 2 semaines de traitement car les bénéfices cliniques sont observés généralement dans les 2 semaines suivant l'instauration de Fampyra.

Une épreuve de marche chronométrée, par exemple le test chronométré « Timed 25 Foot Walk » (T25WF), est recommandée afin d'évaluer l'amélioration de la marche après deux semaines de traitement. En l'absence d'amélioration, il convient d'interrompre le traitement par Fampyra. De même, il doit être interrompu en l'absence de bénéfice rapporté par les patients.

- Réévaluation du traitement par Fampyra®

En cas de réduction de la capacité de marche, les médecins doivent envisager une interruption du traitement afin de réévaluer les bénéfices de Fampyra®. La réévaluation doit inclure l'arrêt de Fampyra® et la réalisation d'une épreuve de marche. En l'absence d'un effet bénéfique persistant de Fampyra® sur la marche des patients, le traitement devra être interrompu.

- Oubli d'une prise

En cas d'oubli d'une prise, prendre la suivante à l'heure habituelle, sans doubler la dose suivante pour compenser la prise oubliée.

- Sujets plus âgés

Il convient d'évaluer la fonction rénale avant d'instaurer un traitement par Fampyra chez les sujets âgés, et de la contrôler régulièrement après instauration.

- Patients présentant une insuffisance rénale

Fampyra est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine <80 ml/min).

- Patients présentant une insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

- Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Fampyra chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

- Mode d'administration

Le comprimé de Fampyra doit être administré par voie orale, sans être coupé, croqué, écrasé, dissout, mâché ou sucé.

IV.2.7 Contre-indications

- Hypersensibilité à la fampridine ou à l'un des excipients.
- Traitement concomitant avec d'autres médicaments contenant de la fampridine. C'est le cas du Firdapse®, traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, à base d'amifampridine (= 3,4-diaminofampridine).
- Patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie.
- Patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 80ml/min)
- Utilisation concomitante de Fampyra et de médicaments inhibiteurs du transporteur de cations organiques (OCT2) (liste au § IV.2.9. Interactions médicamenteuses).

IV.2.8 Mises en garde et précautions d'emploi

- Risque de crise d'épilepsie

Le traitement par Fampridine augmente le risque de survenue de crise d'épilepsie.

Fampyra® doit être administré avec prudence en présence de tout facteur susceptible d'abaisser le seuil épileptogène.

Il convient d'interrompre le traitement par Fampyra® chez les patients présentant une crise d'épilepsie sous traitement.

- Insuffisance rénale

Fampyra® est excrété principalement sous forme inchangée par voie rénale. Les patients insuffisants rénaux présentent des taux plasmatiques de fampridine plus élevés, associés à un plus grand nombre d'effets indésirables, en particulier neurologiques. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant l'instauration du traitement puis de la contrôler régulièrement, chez tous les patients, notamment les patients les plus âgés chez qui la fonction rénale peut être diminuée. La clairance de la créatinine peut être exprimée au moyen de la formule de Cockcroft-Gault qui tient compte du poids, de l'âge et du sexe.

En aucun cas Fampyra® ne doit être administré chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 80 ml/min.

- Réaction d'hypersensibilité

Depuis la commercialisation, de graves réactions d'hypersensibilité (réaction anaphylactique notamment) ont été rapportées. La plupart de ces réactions se sont manifestées au cours de la première semaine de traitement. En cas de survenue ; il convient d'interrompre le traitement et de ne jamais le réintroduire.⁽⁴³⁾

- Autres mises en garde et précautions

Fampyra® doit être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles du rythme cardiaque ainsi que chez les patients ayant des troubles de la conduction sino-

auriculaire ou auriculo-ventriculaire (ces effets sont survenus en cas de surdosage). Les informations concernant la sécurité chez ces patients sont limitées.

L'augmentation de l'incidence des étourdissements et des troubles de l'équilibre observés au cours des 4 à 8 premières semaines de traitement par Fampyra® peut conduire à un risque de chutes accru. Les patients utilisant une aide à la marche doivent continuer à l'utiliser si nécessaire.

IV.2.9 Interactions médicamenteuses

- Médicaments substrats et/ou inhibiteurs du transporteur de cations organiques de type 2.

Dans le résumé des caractéristiques du produit, il est évoqué très succinctement les interactions entre le Fampyra® et les inhibiteurs et substrats du transporteur de cations organiques de type 2 (OCT2). Comprendre le rôle et le mécanisme de l'OCT2, ainsi que de dresser une liste de ses substrats et de ses inhibiteurs semble donc indispensable.

La fampridine est principalement éliminée par voie rénale, par sécrétion active à 60%. L'OCT2 exprimé à la membrane basolatérale du tube contourné proximal, est la première étape de la sécrétion active de la fampridine. Comme son nom l'indique le transporteur organique cationique permet le transport, depuis la circulation sanguine vers le centre de la cellule rénale, de petits cations organiques hydrophiles, tels que des substances toxiques, des composés endogènes (dopamine et sérotonine) et des médicaments (metformine, fampridine...). Le transporteur MATE1, situé sur la membrane apicale, permet l'efflux de ces composés vers les urines.

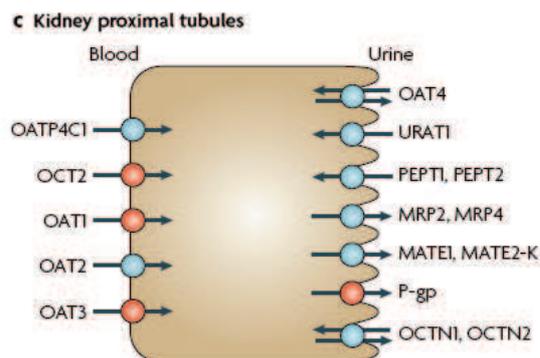


Figure 16 ©Localisation de l'OCT2 d'après *Nature reviews Drug discovery*.⁽⁵³⁾

Des interactions médicamenteuses ont été observées lors de l'administration concomitante de médicaments substrats et inhibiteurs de l'OCT2. Des augmentations des concentrations plasmatiques circulantes ont été décrites, suite à des études pharmacocinétiques d'interactions médicamenteuses chez l'homme. Notamment entre la metformine et la cimétidine, le pindolol et la cimétidine⁽⁴⁴⁾. C'est pourquoi l'utilisation concomitante de la fampridine et de médicaments inhibant l'OCT2 est contre-indiquée. La prudence s'impose avec les médicaments substrats de l'OCT2.⁽⁴⁵⁾

La liste ci-dessous regroupe les substrats et inhibiteurs de l'OCT2. Aucun inducteur n'a encore été identifié à ce jour. Cette liste n'est pas exhaustive, ni officielle, elle a été élaborée à partir d'informations provenant de la Food and Drug Administration (FDA)⁽⁴⁶⁾, de Straight Healthcare (base médicale d'informations développée par des médecins et pharmaciens diplômés des Etats-Unis)⁽⁴⁷⁾ et de Solvo Biotechnology (Organisme spécialisé dans l'étude des transporteurs cellulaires)⁽⁴⁸⁾.

Substrats	Inhibiteurs
Amantadine (Mantadix®)	Adapalène (Différine®)
Amiloride (Moduretic®, in Moducren®)	Bupropion (Zyban®)
Cimétidine (Tagamet®, Stomédine®)	Cetirizine (Virlix®)
Famotidine (Pepdine®, in Pepciduo®)	Chlorexidine
Memantine (Ebixa®)	Cimétidine (Tagamet®, Stomédine®)
Metformine (Glucophage®, Stagid®, in Glucovance®, Janumet®, Velmetia®, Eucreas®)	Disopyramide (Rythmodan®)
Oxaliplatine (Eloxatine®)	Exemestane (Aromasine®)
Pindolol (Visken®, in Viskaldix®)	Imatinib (Glivec®)
Ranitidine (Azantac®, Raniplex®)	Imipramine (Tofranil®)
Triméthoprime (Bactrim®)	Ipratropium (Atrovent®)
Varenicline (Champix®)	Olanzapine (Zyprexa®)
	Ondansetron (Zophren®)
	Quinine (Hexaquine®)
	Rabeprazole (Pariet®)
	Rifampicine (Rifadine®)
	Ritonavir (Norvir®, in Kaletra®)
	Triméthoprime (Bactrim®)
	Propranolol (Avlocardyl®)
	Carvedilol (Kredex®)

Tableau 3 : Substrats et inhibiteurs de l'OCT2.

- Médicaments abaissant le seuil épileptogène.

En raison du risque de survenue de crise convulsive sous Fampyra[®], il convient d'être particulièrement vigilant lors d'association avec des médicaments abaissant le seuil épileptogène, tels que les neuroleptiques, certains antidépresseurs (venlafaxine, miansérine, mirtazapine...), un anxiolytique : la buspirone, les morphiniques et dérivés (fentanyl, tramadol...), les quinolones, les corticoïdes...

IV.2.10 Fertilité, grossesse et allaitement

- Grossesse

Il n'existe pas encore de donnée sur l'utilisation de la fampridine chez la femme enceinte. Un registre a été mis en place pour le suivi des grossesses sous Fampyra[®].

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Par précaution il est préférable de ne pas administrer Fampyra[®] chez la femme enceinte.

- Allaitement

On ne sait pas si la fampridine est excrétée dans le lait maternel ou dans le lait des animaux. Fampyra[®] n'est donc pas recommandé au cours de l'allaitement.

- Fertilité

Des études effectuées chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fécondité.

IV.2.11 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines

Le Fampyra[®] pouvant provoquer des étourdissements, il est considéré comme ayant un effet modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

IV.2.12 Effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous, selon la classe de systèmes d'organes et la fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Infection des voies urinaires	Très fréquent
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie	Peu fréquent
	Angioedème	Peu fréquent
	Hypersensibilité	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Insomnie	Fréquent
	Anxiété	Fréquent
Affections du système nerveux	Étourdissements	Fréquent
	Céphalées	Fréquent
	Troubles de l'équilibre	Fréquent
	Paresthésies	Fréquent
	Tremblements	Fréquent
	Crises d'épilepsie	Peu fréquent
	Exacerbation d'une névralgie du trijumeau ⁽⁴⁹⁾	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypotension*	Peu fréquent

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Fréquent
	Douleur laryngo-pharyngée	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
	Vomissements	Fréquent
	Constipation	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée transitoire	Peu fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs dorsales	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fréquent
	Gêne thoracique*	Peu fréquent

Tableau 4 : Effets indésirables du Fampyra® d'après l'Agence européenne du médicament.

IV.2.13 Surdosages

- Symptômes

Les symptômes aigus de surdosage avec Fampyra® correspondent à une hyperstimulation du système nerveux central et incluent : confusion, trémulation, mouvements involontaires et choréo-athétosiques, sueurs profuses, crise d'épilepsie, état de mal épileptique et amnésie.

A fortes doses, des cas d'arythmies cardiaques (tachycardies supraventriculaires et ventriculaires, bradycardies) résultant d'un éventuel allongement de l'intervalle QT ont été relevés. Des cas d'hypertension ont également été notifiés.⁽⁵⁰⁾

- Prise en charge

En cas de surdosage, les patients doivent recevoir une prise en charge adaptée. Les crises d'épilepsie doivent être traitées par des benzodiazépines, de la phénytoïne ou d'autres traitements antiépileptiques appropriés.

IV.3 Propriétés pharmacologiques

IV.3.1 Propriétés pharmacodynamiques

Fampyra® est un inhibiteur des canaux potassiques. En bloquant les canaux potassiques, il réduit le courant ionique et par conséquent prolonge la repolarisation et améliore la formation du potentiel d'action dans les axones démyélinisés ainsi que la fonction neurologique. En améliorant la formation du potentiel d'action, Fampyra® améliorerait la conduction dans le système nerveux central.

Cf. § III.3.2. Les différents canaux potassiques voltages dépendant.

IV.3.2 Propriétés pharmacocinétiques⁽⁵⁰⁾

IV.3.2.1 Absorption

Avec les formes pharmaceutiques à libération immédiate pour la voie orale, la fampridine est absorbée rapidement et complètement au niveau gastro-intestinal. L'absorption est

plus lente à partir du comprimé à libération prolongée, aboutissant à un pic de concentration plus faible et retardé, sans modification de l'absorption générale. . La biodisponibilité absolue des comprimés à libération prolongée de Famprya® n'a pas été évaluée mais la biodisponibilité relative (comparée à une solution orale aqueuse) est de 95 %.

La prise concomitante de nourriture ne modifie pas notablement la biodisponibilité de la fampridine. La fraction absorbée est marginalement réduite de 2 à 7 % pour une dose de 10 mg. Cependant la concentration maximale (C_{max}) augmente de 15 à 23 %. Le Famprya® ayant un index thérapeutique étroit et puisqu'il existe de façon évidente une relation entre C_{max} et les effets indésirables liés à la dose, il est recommandé de prendre Famprya® en dehors des repas.

IV.3.2.2 Distribution

La fampridine est une molécule liposoluble traversant la barrière hémato-encéphalique. Elle est principalement non liée aux protéines plasmatiques (la fraction liée varie entre 3 et 7 % dans le plasma humain). Le volume de distribution de la fampridine est d'environ 2,6 l/kg.

IV.3.2.3 Biotransformation

Chez l'Homme, la fampridine est métabolisée par oxydation en 3-hydroxy-4-aminopyridine-sulfate puis conjuguée en 3-hydroxy-4-aminopyridien-sulfate. In vitro, aucune activité pharmacologique des métabolites de la fampridine n'a été mise en évidence sur les canaux potassiques.

La 3-hydroxylation de la fampridine en 3-hydroxy-4-aminopyridine par les microsomes hépatiques humains est catalysé par l'enzyme 2E1 du cytochrome P450.

Il existe des preuves d'inhibition de ce cytochrome 2E1 par la fampridine à 30 µM (12 % d'inhibition environ), ce qui équivaut à 100 fois la concentration plasmatique moyenne de

la fampridine observée avec le comprimé à 10 mg.⁽⁶⁰⁾ Le risque d'interactions médicamenteuses liées à ce cytochrome est donc faible.

IV.3.2.4 Elimination

La fampridine est principalement excrétée par voie rénale. Environ 90 % de la dose étant retrouvée dans les urines sous formes inchangée dans les 24 heures.

La clairance rénale de la fampridine est de 370 ml/min, soit nettement plus importante que la clairance de la créatinine, car il existe en plus de la filtration glomérulaire, une sécrétion active par le transporteur rénal OCT2.

L'excrétion fécale concerne moins de 1 % de la dose administrée.

La pharmacocinétique de Fampyra® est linéaire, c'est-à-dire proportionnelle à la dose, avec une demi-vie d'élimination d'environ 6 heures.

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) augmente proportionnellement à la dose. Lorsque la fampridine est administrée à la dose recommandée chez des patients à fonction rénale normale, il n'est pas observé de signe clinique traduisant une accumulation de la fampridine. Chez les insuffisants rénaux, l'accumulation de la fampridine varie selon le degré d'insuffisance rénale.

IV.3.2.1 Populations particulières

Sujets âgés : les études cliniques réalisées avec Fampyra® n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de plus de 65 ans pour permettre de déterminer s'ils répondaient à ce médicament différemment des patients plus jeune. Fampyra® étant excrété principalement sous forme inchangée dans les urines, et compte-tenu de la diminution de

la clairance de la créatinine avec l'âge, une surveillance accrue de la fonction rénale des patients plus âgés est impérative.

Population pédiatrique : aucune donnée n'est disponible. L'Agence européenne du médicament a renoncé à l'obligation de soumission des résultats d'études de Fampyra® dans tous les sous-groupes de population pédiatrique traitée pour une sclérose en plaques et ayant des difficultés pour marcher, en raison de la rareté de cette situation.

Patients présentant une insuffisance rénale : les patients présentant une insuffisance rénale légère pourraient présenter des concentrations de fampridine 1,7 à 1,9 fois plus importantes que celles des patients à fonction rénale normale. Ainsi en cas de clairance rénale inférieure à 80 mL/min, le Fampyra® est contre indiqué.

IV.4 Etudes cliniques et données disponibles.

IV.4.1 Phase préclinique

IV.4.1.1 Objectifs

Le développement préclinique fait appel à l'expérimentation animale, étape indispensable à la connaissance d'un futur médicament avant de l'administrer à l'homme. En effet il n'est pas envisageable d'administrer un nouveau composé à l'homme, qu'il soit sain ou malade, compte tenu des risques non connus susceptibles d'apparaître. L'expérimentation animale est donc utilisée de manière rationnelle et, dans tous les cas, selon des bonnes pratiques qui garantissent un traitement éthique de l'animal de laboratoire.

Au cours du développement préclinique, un grand nombre d'études est effectué afin de qualifier le médicament sur le plan de la pharmacologie, de la pharmacocinétique et de la toxicologie. Ces études sont constitutives d'une partie du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du nouveau médicament. Elles répondent à des normes internationales de qualité scientifique et sont étroitement évaluées par les autorités de santé au moment de délivrer l'AMM.⁽⁵¹⁾

IV.4.1.2 Effets indésirables

Les études précliniques sur l'innocuité de la fampridine ont été effectuées chez des souris, des rats, des lapins et des chiens. Les taux de mortalité et de signes cliniques indésirables ont été plus élevés lors de l'administration de fampridine en une forte dose unique plutôt qu'en doses multiples fractionnées (deux, trois ou quatre doses égales plus petites). Les pics plasmatiques seraient donc plus importants que l'exposition totale dans l'analyse de la toxicité de la fampridine. Les effets indésirables après administration orale de la fampridine se sont manifestés rapidement, le plus souvent dans les 2 premières heures suivant la prise. Les signes cliniques étaient semblables chez toutes les espèces étudiées et comportaient : tremblements, convulsions, ataxie, dyspnée, mydriase, prostration, vocalisation anormale, hyperpnée, hypersalivation, démarche anormale, hyper- et hypoexcitabilité. Ces signes étaient attendus et sont dus à une augmentation des effets pharmacologiques de la molécule. De plus, des cas isolés d'obstruction des voies urinaires ayant été fatales ont été observés chez le rat. La pertinence clinique de ces observations n'est pas encore élucidée, mais un lien de causalité ne peut être exclu.⁽⁶¹⁾

IV.4.1.3 Foetotoxicité et reprotoxicité

Les études de reproduction chez le rat et le lapin ont montré une réduction du poids et de la viabilité des fœtus et des nouveau-nés après administration de doses toxiques de fampridine chez la mère. Cependant, aucun risque accru de malformations ou d'effets délétères sur la fécondité n'a été observé.⁽⁵²⁾

La sécrétion de fampridine dans le lait maternel n'a pas fait l'objet d'études chez les animaux.

IV.4.1.4 Cancérogénicité

Aucun signe de cancérogénicité n'a été observé dans l'essai biologique de 2 ans portant sur des souris et des rats.⁽⁵²⁾

IV.4.1.5 Mutagénicité et clastogénicité

La mutagénicité étant le pouvoir d'engendrer une mutation au sein de la molécule d'acide désoxyribonucléique (ADN), et la clastogénicité celui de provoquer des cassures.

Dans une série d'étude in vitro et in vivo, la fampridine n'a pas montré de pouvoir mutagène, ni clastogène.⁽⁵³⁾

IV.4.2 Etudes de phase I

A ce stade, les essais sont menés principalement sur un nombre limité de sujets sains, sous strict contrôle médical. La molécule est testée sur une courte période. L'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance ainsi que les effets indésirables.

Les études de phase I sur la fampridine furent menées pour la plupart aux Etats-Unis, le principal promoteur étant Acorda Therapeutics.

L'une d'entre elles fut menée sur des sujets volontaires sains, elle constitua en l'administration d'une dose unique de fampridine radiomarquée au carbone 14. Les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques furent déterminés en utilisant la méthode de scintillation liquide. Les échantillons d'urines furent analysés par chromatographie liquide haute performance avec spectrophotomètre et détecteur de radioactivité. Aucune anomalie, qu'elle soit clinique ou biologique ne fut observée.⁽⁵⁴⁾

IV.4.3 Etudes de phase II

IV.4.3.1 Objectifs

Les études de phase II ont pour objectif d'évaluer l'efficacité du produit et de déterminer la dose optimale chez des patients. L'obtention de l'AMM est basée essentiellement sur 2 études de phase II (MS-F202 et MS-F203).

IV.4.3.2 Méthodes

L'étude MS-F202 randomisée, menée en double-aveugle, en groupes parallèles, contre placebo, a été effectuée aux Etats-Unis et au Canada, dans 24 centres différents, sur un total de 206 sujets, âgés de 18 à 70 ans, avec diagnostic confirmé de sclérose en plaques.

Les sujets étaient répartis en 4 bras différents :

- le groupe 1 recevait le placebo,
- le groupe 2 recevait de la fampridine à libération prolongée à la dose de 10 mg 2 fois par jour,
- le groupe 3 recevait 15 mg 2 fois par jour,
- le groupe 4 recevait 20 mg 2 fois par jour.

L'étude a été effectuée sur 15 semaines dont les 2 premières étaient des semaines de titration, c'est-à-dire que les doses étaient progressivement augmentées pour atteindre la dose expérimentale dans chaque bras. Puis 12 semaines à dose stable, et enfin la dernière semaine correspondait à une diminution progressive des doses avant l'arrêt complet.

IV.4.3.3 Résultats

L'augmentation de la vitesse moyenne de marche sur la distance de « 25 pieds » soit environ 7,60 mètres, au cours des 12 semaines de traitement, était le critère de jugement

principal de l'étude. Les résultats furent cohérents (l'augmentation de la vitesse de marche était d'autant plus importante que la dose de fampridine était élevée) mais non significatifs.

Seule l'analyse post-hoc des patients répondeurs (définis comme ayant au moins 3 des 4 vitesses de marche sous fampridine supérieures à celles obtenues sans traitement) a permis de mettre en évidence une différence d'efficacité significative de la fampridine versus placebo.⁽⁶⁸⁾

Cependant les analyses post-hoc, souvent réalisées en complément de l'étude principale, visent à étudier l'efficacité du traitement dans des sous-groupes de populations. Par conséquent, elles ne permettent pas de conclure mais seulement d'émettre de nouvelles hypothèses qui devront être confirmées.

En ce qui concerne les effets indésirables, le fampridine est assez bien tolérée, les effets indésirables les plus sérieux furent observés dans le groupe à la dose la plus élevée : 20 mg de fampridine 2 fois par jour.

IV.4.3.4 Conclusion

L'étude de phase II suggère qu'un sous-groupe de patients (non défini) présenterait une amélioration à la marche sous fampridine, sur une durée d'au moins 14 semaines.⁽⁶⁴⁾ Reste à analyser qui sont ces patients répondeurs et pourquoi.

IV.4.3.5 Autres études de phase II

De nombreuses autres études de phase II furent réalisées sur la fampridine. Certaines avec un échantillon plus petit donc moins significatif. D'autres étaient basées sur des critères d'efficacité plus vastes, c'est le cas d'une étude menée dans 11 centres de recherche aux Etats-Unis.⁽⁵⁵⁾ Cette étude randomisée, menée en double aveugle, contre placebo, en groupes parallèles, étudiait la forme à libération prolongée de fampridine à la dose de 25 et 40 mg 2 fois par jour vs placebo. Le critère principal d'efficacité étant défini par le PDQ (patient diary questionnaire). Ce questionnaire rempli quotidiennement par

les patients portait sur la spasticité, les contractions de la vessie, de l'intestin, la libido, et le bien-être physique global. Les patients devaient être attribués une note à chacune de ces fonctions comprises entre 1 (le pire que l'on puisse imaginer) et 7 (le meilleur). Les patients qui eurent une amélioration d'au moins un point entre le score initial et le score final dans au moins un des quatre critères et une amélioration d'au moins un point pour le bien-être physique furent considérés comme répondeurs. Dans l'ensemble, il y a eu peu de répondeurs positifs et aucune différence significative fut mise en évidence d'un groupe à un autre : 10% dans le groupe placebo, 17% dans celui à 25 mg/j, et 3% dans celui à 40 mg/j. D'autre part, les effets indésirables survenus pendant la durée de l'étude furent répertoriés en fonction de leur gravité : modéré, sévère ou grave. L'incidence des effets indésirables fut plus importante dans le groupe à 40 mg. Douleurs abdominales, vertiges, insomnies, paresthésies, nervosité et anxiété furent significativement plus fréquents dans le groupe à 40 mg que dans le groupe placebo, mais la plupart restèrent modérés et transitoires. Au total 16 patients ont arrêté l'étude en raison des effets secondaires (vertiges et insomnies le plus souvent) : 2 dans le groupe placebo, 3 dans le groupe à 25 mg et 11 dans le groupe à 40 mg. 6 sujets, 2 dans chaque groupe, ont été victimes d'effets secondaires graves. Un effet indésirable grave étant défini comme à l'origine d'un décès, d'une menace pour la vie du patient, d'une nécessité d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation, de séquelles ou incapacité notable et durable, d'une anomalie congénitale ou périnatale. Un effet indésirable grave nécessite, en plus de l'arrêt du médicament, des soins supplémentaires. Tandis qu'un effet indésirable modéré ou banal, par définition, n'est ni sévère ni grave, mais provoque un inconfort transitoire. Seulement 1 fut considéré comme probablement dû au traitement : une crise d'épilepsie après 7 semaines de traitement dans le groupe à 40 mg. Le sujet fut alors sorti de l'étude et fut traité rapidement par phénytoïne et carbamazépine, et plus aucun épisode d'épilepsie ne survint par la suite. Un autre sujet, également dans le groupe à 40 mg développa des saignements gastro-intestinaux, considérés comme potentiellement liés au traitement par Fampyra. Il fut traité par famotidine et fut maintenu dans l'étude. La survenue des huit autres effets indésirables graves fut considérée comme indépendante du traitement par Fampyra.

IV.4.4 Etudes de phase III

L'obtention de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) se base principalement sur deux études de supériorité, randomisées, multicentriques, en double-aveugle, versus placebo. Ce sont les études MS-F203 et MS-F204.

IV.4.4.1 Objectifs des études de phase III

Menées sur de larges populations de patients, les essais de phase III permettent de comparer l'efficacité thérapeutique de la molécule au traitement de référence (lorsque celui-ci existe) ou bien à un placebo (lorsque aucune thérapie n'existe). Ces essais sont très souvent multicentriques (menés dans de nombreux centres d'études). Généralement, ni le patient, ni l'équipe médicale ne savent quel traitement reçoivent les malades (essai en double aveugle) : cela permet d'écarter tout préjugé ou jugement faussé de l'une ou l'autre partie sur son efficacité et/ou ses effets indésirables.

IV.4.4.2 Critères d'inclusion

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être atteints de SEP, toute forme confondue, y compris la forme progressive, ils devaient avoir un score EDSS compris entre 2,5 et 7 (score auquel la gêne à la marche est fréquente et invalidante), ils devaient être apte à effectuer 2 tests de marche chronométré sur 7,6 mètres « Timed 25 foot walk » avec une vitesse moyenne de 8 à 45 secondes.

IV.4.4.3 Critères d'exclusion

La survenue d'une poussée dans les 2 mois précédant l'inclusion, un traitement par corticoïdes ou une modification de posologie d'un traitement par interféron, acétate de glatiramère ou natalizumab dans les 30 jours précédant l'inclusion, ou un traitement par cyclophosphamide ou mitoxantrone dans les 6 mois précédents le début de l'étude étaient des critères de non-inclusion. Les patients épileptiques ou chez lesquels

l'encéphalogramme montrait une activité épileptiforme étaient également exclus de l'étude.

IV.4.4.4 Posologie

La posologie de la fampridine à libération prolongée était de 10 mg 2 fois par jour.

IV.4.4.5 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le pourcentage de répondeurs au test de marche chronométré « Timed 25 foot walk ». Les patients définis comme répondeurs furent ceux qui améliorèrent leur chronomètre sur au moins 3 des 4 tests sous Fampridine par rapport aux tests de visite initiaux.

IV.4.4.6 Résultats des études de phase III en termes d'efficacité.

Dans l'étude MS-F203, 301 patients furent inclus : 229 dans le groupe sous fampridine et 72 sous placebo. L'âge moyen était de 51 ans, la durée médiane de la maladie était de 11,5 ans, et le score EDSS médian de 6.

18 patients ont arrêté prématurément le traitement : 17 dans le groupe fampridine (11 pour évènements indésirables, 4 retraits de consentement et 2 pour d'autres raisons) contre 1 perdu de vue dans le groupe placebo. Au total 296 patients ont eu au moins une évaluation sous traitement, et ont donc été analysés.

Dans l'étude MS-F204, ce sont 239 patients qui furent inclus : 120 sous fampridine et 119 sous placebo. L'âge moyen était de 51 ans, la durée médiane de la maladie de 13 ans et le score EDSS médian de 6.

12 patients furent sortis prématurément de l'étude : 7 dans le groupe sous fampridine (4 pour évènements indésirables, 2 pour non observance) et 5 dans le groupe placebo (4

pour évènements indésirables et 1 pour non observance). Au total, 237 patients ont eu au moins une évaluation sous traitement et ont donc été analysés.

Un pourcentage significativement plus important de patients traités par fampridine était répondeur au traitement, comparé aux patients sous placebo : 35% vs. 8% dans l'étude MS-F203 et 43% vs. 9% dans la MS-F204.

La vitesse de marche des patients répondeurs à la fampridine était augmentée en moyenne de 26%, contre 5% dans le groupe sous placebo (MS-F203) et 25% vs. 8% (MS-F204).

Force musculaire et habilité à la marche étaient les critères de jugement secondaires. Quel que soit le sous-groupe, répondeurs et non-répondeurs ont ressenti une amélioration du tonus musculaire, ce qui ne fut pas le cas dans le groupe placebo, avec certes une amélioration supérieure dans le groupe répondeur, probablement due à une amélioration dans la conduction neuronale et une diminution de la fatigue motrice. Malgré l'absence de progression dans la vitesse de marche dans le groupe non-répondeur, l'amélioration subjective du bien-être laisse suggérer que la fampridine aurait un rôle bénéfique sur d'autres domaines physiques.

En revanche, à ce jour, aucun profil type du patient répondeur n'a encore été établi. Que ce soit la forme clinique rémittente ou progressive, quel que soit les traitements associés, le score EDSS, aucune variable clinique n'est plus présente qu'une autre chez les patients répondeurs.⁽⁵⁶⁾

IV.4.5 Données de tolérance

Le profil de tolérance du produit a été établi à partir des données des 3 études cliniques de phase II et III (MS-F202/203/204) incluant les périodes d'extension de ces études. Un

total de 507 patients ont été exposés à la fampridine au cours des périodes contrôlées de ces études (10 mg 2x/j n=400, 15 mg 2x/j n=50, 20 mg 2x/j n=57).

Les données de tolérance des études contrôlées versus placebo MS-F202/203/204 ont été groupées. Il en ressort ces observations :

- Le nombre d'effets indésirables ainsi que leur gravité augmentent avec la dose de fampridine.
- Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement pour effets indésirables est de 1,8% sous fampridine et de 0,4% sous placebo.
- Les événements indésirables survenus sous fampridine 10 mg 2x/j avec une fréquence au moins double de celle observée sous placebo ont été : vertiges, troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, dyspepsies, nausées et vomissements), infections (gripes, rhinopharyngites, pneumonies) douleurs dorsales, troubles de l'équilibre, troubles sensoriels, troubles psychiatriques (anxiété et insomnie), douleurs pharyngo-laryngée, pollakiurie et prurit.
- Les effets indésirables ont été plus fréquents dans la population des patients dont la fonction rénale était altérée.
- Le risque de crise convulsive est l'effet indésirable le plus préoccupant. Cet effet indésirable dose-dépendant, dont l'incidence est estimée à 5,7/1000 patients-années, limite la marge thérapeutique du produit.

Du point de vue biologique, certains paramètres hématologiques ont vu leur taux baissé sous fampridine : hématicrite, hémoglobine, lymphocytes et leucocytes.

Le Plan de Gestion des Risques européen prévoit des études évaluant la tolérance de la fampridine afin notamment de quantifier le risque de crise convulsive et de préciser les effets du produit chez le patient présentant des troubles cardio-vasculaires ou une insuffisance rénale.

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Par ailleurs, il est prévu la mise en place d'un registre des grossesses survenant sous traitement.

IV.4.6 Etudes post-commercialisation et données de pharmacovigilance

Les études de phase III n'étant menées que sur une courte période (quelques mois) et l'AMM n'étant que « conditionnelle », il est nécessaire d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme par des études post-marketing. C'est le cas des deux études d'extension qui furent menées à l'issue des essais cliniques pivots MS-F203 et MS-F204, afin d'évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité de la fampridine sur le long terme. 197 patients (70 répondeurs et 127 non répondeurs) de la première étude et 109 (49 répondeurs et 60 non répondeurs) de la seconde ont reçu la 4-aminopyridine à raison de 10 mg 2 fois par jour pendant au moins deux ans. Comme attendu, l'amélioration dans la vitesse de marche acquise chez les patients répondeurs durant les études parents a disparue à l'arrêt du traitement. Cependant, à la reprise du traitement lors de la phase d'extension, une amélioration rapide de la marche fut observée dans le sous-groupe des répondeurs et fut maintenue pour la majorité tout le long de cette phase d'extension.

D'autres études ouvertes ont démontrées que l'amélioration dans la vitesse de marche est conservée tout le long du traitement sous Fampyra® (9 à 12 mois, voire 2 ans pour l'étude Fampkin Etension), et qu'elle se dissipe rapidement à l'arrêt.

D'autres paramètres ont été simultanément évalués. Il s'agit de l'habilité à la marche, l'habilité des membres supérieurs, les fonctions cognitives, la fatigue physique et

mentale, mais aussi l'endurance à la marche. Ces paramètres furent évalués par des échelles diagnostiques reconnues :

- 9-HPT (le test de cheville 9 trous) : le patient assis à une table doit mettre les chevilles dans des trous, le médecin chronomètre la tâche, ou arrête à 50 secondes et comptabilise le nombre de chevilles mises en place.
- 5-STST (le test assis-debout) pour évaluer l'équilibre et donc l'habileté à la marche.
- SSST (le test des 6 étapes) pour tester l'habileté des membres inférieurs.
- 5-DMT (Symbol Digit Modalities Test) pour évaluer la cognition. Il s'agit pour le sujet de substituer des chiffres par des symboles tout en ayant une contrainte de temps.
- PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test). Il s'agit d'une série d'addition soutenue permettant d'évaluer la cognition.

Une amélioration dans chacun de ces tests fut observée sous Fampyra®.⁽⁵⁷⁾

Concernant la distance de marche, elle est améliorée sous Fampyra® : augmentation de 25 pieds en 2 minutes, et de 80 pieds en 6 minutes.⁽⁵⁷⁾

En revanche, le profil type du patient répondeur n'est pas encore établi.

Une étude prospective ouverte suggère que le Δ CMCT (temps de conduction moteur central) permettrait de prédire le profil répondeur ou non du patient à la fampridine. En effet, il a été observé un Δ CMCT anormalement élevé chez les patients répondeurs avant l'initiation du traitement.⁽⁵⁸⁾

Lors d'une autre étude il fut observé un gain dans la vitesse et l'endurance à la marche plus important chez les patients atteints par une forme progressive d'emblée ou secondairement progressive, comparé à ceux atteints de forme récurrente-rémittente. Les patients atteints par les formes progressives seraient donc plus réceptifs à l'action du Fampyra®.⁽⁵⁹⁾

D'autre part, il fut noté une amélioration rapide et persistante de l'élocution chez 3 patients souffrant de dysarthrie sévère.⁽⁶⁰⁾

Cependant, les résultats de ces études doivent être interprétés avec prudence en raison de la petite taille des échantillons et de l'absence de groupe contrôle.

Concernant la tolérance et la sécurité à long terme, Fampyra® est considéré comme un traitement sûr à partir du moment où les contre-indications et les recommandations d'instauration sont respectées.⁽⁶¹⁾

Les effets indésirables sont pour la majorité d'intensité faible à modéré et ne varient pas par rapport aux études de phase II et III. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : étourdissements, insomnie, maux de tête, infections des voies urinaires, asthénie, nausées.

L'effet indésirable le plus inquiétant est la crise d'épilepsie. Quelques cas furent rapportés, mais des facteurs de risques additionnels y étaient systématiquement associés (antécédents de convulsions, insuffisance rénale, association à d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène). L'incidence est estimée à 5,7/1000 patients-années.⁽⁶²⁾

Les données de littérature rapportent également des survenues de crises convulsives suite à l'ingestion de doses inappropriées de Fampyra®. En Belgique, par exemple, le Fampyra® n'est pas commercialisé, ce sont les pharmaciens qui réalisent les comprimés. Après la prise d'un comprimé cent fois plus dosé, un patient a été hospitalisé pour mal épileptique.⁽⁶³⁾

5 patients ont présentés un allongement de l'espace QT après la prise associée de fampridine et de fingolimod. Aucun autre effet cardiotoxique ne fut rapporté jusqu'alors.⁽⁶³⁾

IV.4.7 Conclusion de la commission de la transparence.

IV.4.7.1 Service médical rendu

Le service médical rendu (SMR) est un critère qui prend en compte plusieurs aspects : d'une part la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ; d'autre part des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée :

- Efficacité et effets indésirables ;
- Place dans la stratégie thérapeutique (notamment au regard des autres thérapies disponibles) et existence d'alternatives thérapeutiques ;
- Intérêt pour la santé publique

En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- SMR (Service médical rendu) majeur ou important ;
- SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement ;
- SMR insuffisant (SMRI ou Service médical rendu insuffisant) pour justifier une prise en charge par la collectivité.

Le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps, notamment lorsque des études établissent de nouvelles données, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent.⁽⁶⁴⁾

Le SMR du Fampyra® :

La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Les déficiences sont multiples, variables selon l'évolution de la maladie et selon les individus. Elles peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. Il existe une grande variabilité dans la sévérité de la maladie, avec des formes bénignes peu invalidantes et des formes sévères, qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.

Efficacité et effets indésirables :

Fampyra® est un traitement à visée symptomatique des troubles de la marche chez le patient atteint de SEP dont le rapport bénéfice/risque reste à établir.

Au vu des résultats des deux études de phase III (randomisées, en double-aveugle versus placebo), dont le critère de jugement principal repose sur la vitesse de réalisation d'un test de marche sur une distance très limitée dont la pertinence clinique n'est pas assurée, l'impact de Fampyra® sur la qualité de vie des patients traités et sur la réduction de leur handicap à la marche n'est pas prouvé. Par ailleurs, la transposabilité de ces résultats à la pratique courante n'est pas assurée. En effet, la sélection des patients inclus dans les essais est basée sur leur aptitude à effectuer deux tests de marche, sur une distance d'environ 8 mètres, avec une vitesse moyenne de 8 à 45 secondes. Cette population n'est pas représentative de la population cible du Fampyra®, qui nous le rappelons est adressé aux patients ayant un score EDSS entre 4 et 7 (le score 7 correspondant aux patients ne pouvant marcher plus de 5 mètres avec aide, essentiellement confiné au fauteuil roulant). De plus, Les critères de non-inclusion écartant les sujets en poussées ou atteint d'une forme agressive de SEP ne reflète encore une fois pas la population cible du Fampyra®. Ajouté à cela, l'observance qui pourrait ne pas être optimale, en particulier du fait de problème de tolérance, font que Fampyra® ne répond pas au besoin de santé publique identifié selon la Haute Autorité de Santé.

Autres thérapies disponibles :

En plus de la kinésithérapie et de l'ergothérapie, les traitements médicamenteux visant à diminuer la spasticité sont peu nombreux : baclofène et dantolène. Bientôt s'y ajoutera le Sativex®.

Fampyra® est donc le premier et le seul traitement à améliorer la marche dans sa globalité. Il ne se limite pas à réduire la spasticité et les douleurs associées, il agit également sur l'équilibre global et contribue ainsi à améliorer la vitesse et le périmètre de marche.

Intérêt pour la santé publique :

La sclérose en plaques affecte aujourd'hui entre 70 000 et 90 000 patients en France et constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. La gravité de la maladie tient aux incapacités qu'elle entraîne, à leur retentissement sur la qualité de vie et leur impact socio-économique. Réduire les limitations fonctionnelles induites par la sclérose en plaques et améliorer la qualité de vie des patients atteints de la maladie constituent un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 65 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Une étude fut menée sur deux groupes de population différents (Amérique du Nord et Royaume-Unis) afin de déterminer l'effet du Fampyra® sur l'utilité attachée aux états de santé. C'est en fait une étude coût-utilité. L'index utilisé fut l'Euroqol 5-Dimension (EQ-5D). Il est basé sur un questionnaire à 5 dimensions (mobilité, autonomie, activité courante, douleur, anxiété/dépression), chacune étant décrite par 3 niveaux de problèmes (aucun, problèmes, problèmes extrêmes). Au total, il est permis de décrire 243 états de santé. Chaque pays a la possibilité de donner un poids à un état de santé en fonction des attentes de la population.⁽⁶⁵⁾ Par exemple, un pays peut considérer que la mobilité est la dimension la plus importante, tandis qu'un autre pays va considérer que le bien être moral est plus important et donc donner plus de poids à la dimension anxiété/dépression. Les 2 pays ont utilisé leur propre équation dérivée afin de transposer

les résultats des études MS-F203 vers l'EQ-5D. Indépendamment de l'équation utilisée, les résultats suggèrent que chez les patients répondeurs à la fampridine, il est associé une remarquable amélioration dans l'état de santé.⁽⁶⁶⁾

Conclusion :

Malgré l'insuffisance des données d'efficacité présentées, le service médical rendu attribué à Fampyra® est faible, compte tenu des limites des traitements symptomatiques par voie orale utilisés dans cette indication. Ce service médical rendu est conditionnel : son maintien est lié à la réévaluation, chaque année par la commission, du rapport bénéfices/risques du produit (à compter de la date d'inscription à la Sécurité Sociale et aux Collectivités), au vu notamment des données de pharmacovigilance de la spécialité.

La dernière autorisation conditionnelle de mise sur le marché fut octroyée le 25 juillet 2014 pour une durée supplémentaire d'un an.⁽⁶⁷⁾

IV.4.7.2 Amélioration du service médical rendu

L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament.

En fonction de l'appréciation, plusieurs niveaux d'ASMR ont été définis :

- ASMR I, majeure,
- ASMR II, importante,
- ASMR III, modérée,
- ASMR IV, mineure,
- ASMR V, inexistante, signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Le niveau d'ASMR intervient dans la fixation du prix d'un médicament remboursable.

Compte tenu de la faiblesse des données d'efficacité de la fampridine et de l'index thérapeutique étroit du produit, la Commission de la Transparence considère que Fampyra® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des troubles de la marche des patients ayant une SEP.

IV.4.7.3 Place dans la stratégie thérapeutique

La SEP est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Son évolution générale et son pronostic sont variables et considérés comme peu prévisibles.

Sur le plan thérapeutique, les corticoïdes à fortes doses permettent d'accélérer la récupération d'une poussée. Les traitements de fond existants (immunomodulateurs, immunosuppresseurs) sont essentiellement actifs sur les phénomènes inflammatoires et permettent de réduire la fréquence des poussées. Ils visent à stabiliser la maladie et freiner la progression du handicap. Les traitements symptomatiques de la maladie reposent le plus souvent sur une prise en charge spécifique et multidisciplinaire, associant des médicaments et des techniques de rééducation permettant d'améliorer la qualité de vie du patient en limitant les complications de la maladie (kinésithérapie, rééducation fonctionnelle, soutien psychologique, ergothérapie, soins infirmiers, etc.).

Les troubles moteurs sont liés à une atteinte pyramidale avec perte de la force musculaire et spasticité. Cette atteinte peut toucher les membres inférieurs et/ou supérieurs. La paraparésie spastique évolutive qui correspond cliniquement à l'installation progressive de troubles de la marche est fréquente. Cette difficulté motrice peut s'accompagner de troubles de la coordination voire de douleur et de fatigue chronique. La dégradation de la marche est une des principales limitations d'activité observée chez les patients. Cette dégradation retentit sur l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne. Elle est un des principaux témoins de la progression de la maladie et son retentissement fonctionnel constitue un critère majeur de l'EDSS. Le traitement principal des troubles de la marche repose sur une prise en charge rééducative, en particulier de kinésithérapie. Différentes techniques de rééducation (exercice de renforcement musculaire isocinétique, exercice combiné de renforcement musculaire contre résistance d'équilibration et d'amélioration

des capacités aérobies, stimulation électrique fonctionnelle des releveurs du pied, programme spécifique d'amélioration du schéma de marche voire entraînement assisté par système robotisé,...) ont montré leur intérêt y compris en termes d'amélioration de la vitesse de marche. La prévention et le traitement d'épines irritatives pouvant aggraver la spasticité sont nécessaires. Ces troubles de la marche peuvent aussi bénéficier de traitements médicamenteux. Des antispastiques administrés par voie orale peuvent être prescrits, tels que baclofène et dantrolène. Les injections de toxine botulinique, l'implantation de pompe intrarachidienne de baclofène, la neurochirurgie peuvent être indiquées dans les spasticités sévères. L'utilisation d'antalgiques peut être nécessaire.

Un traitement par Fampyra® ne devrait être envisagé qu'en association à un programme de rééducation adapté sans retarder la mise en place de ce programme ainsi que celle d'aides techniques de marche. Les traitements de fond par immunomodulateurs ne doivent surtout pas être interrompus. Les traitements symptomatiques, y compris ceux de la spasticité tel que le baclofène peuvent être poursuivis.

IV.4.7.4 Population cible

La prévalence des patients atteints de SEP, estimée en France, est actuellement supérieure à 100/100 000 habitants, soit 60 000 à 65 000 patients. Il est estimé que la moitié des patients aura une gêne à la marche après 8 ans d'évolution, avec nécessité de prendre une canne après 15 ans et un fauteuil roulant après 30 ans. Des formes dites "bénignes" définies comme une absence d'invalidité après 15 ans d'évolution, concernent 25% des malades. Mais ces formes initialement favorables peuvent s'aggraver tardivement. À l'opposé, des SEP très sévères aboutissant à un handicap rapide existent dans 10% des cas. En juin 2010, 1664 patients de la base EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) avaient reçu une évaluation clinique dans les 24 derniers mois. Parmi ces patients, 61% ont un EDSS entre 4 et 7. D'après ces données et l'indication du produit, le nombre de patients susceptibles de recevoir ce traitement pendant au moins 2 semaines est d'environ 39 000.

IV.4.7.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

La Commission de Transparence a rendu un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

Cependant, compte tenu du service médical rendu conditionnel attribué à Fampyra[®], la commission de la transparence souhaite disposer de données supplémentaires permettant de réévaluer le rapport bénéfices/risques de Fampyra[®] et en particulier des données de pharmacovigilance de la spécialité.

IV.4.7.6 AMM conditionnelle

De plus, il doit être remis avant le 30 juin 2016, au CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), les résultats d'une étude d'efficacité et de sécurité d'emploi à long terme, en double insu et versus placebo, utilisant un critère d'évaluation primaire plus pertinent cliniquement sur la capacité de marche que le « TW25Foot ». Il est également nécessaire d'identifier les critères permettant une identification précoce des répondeurs.

IV.4.7.7 Plan de gestion des risques (PGR)

Le Fampyra[®] est soumis au PGR. C'est une procédure systématique pour tous les nouveaux médicaments européens. Le Plan de Gestion des Risques implique d'évaluer de façon continue, dans les conditions réelles d'utilisation du médicament, le rapport bénéfice/risque de ce dernier. Il détaille également les actions concrètes mises en œuvre pour minimiser les risques d'un produit (distribution de carnets de suivi, livrets d'information, programme d'accompagnement, etc.).

IV.4.7.8 Prix et taux de remboursement

Le taux de remboursement est fixé à 15% (ASMR V) du prix fixé à 129,39 euros pour la boîte de 28 comprimés et à 252,03 euros pour la boîte de 56 comprimés.

IV.4.7.9 Nouvelles perspectives thérapeutiques pour le Fampyra®

Depuis sa commercialisation pour le traitement des troubles de la marche chez les patients atteints de SEP, la 4-aminopyridine a été testée dans d'autres pathologies.

Chez les patients adultes atteints de paraparésies spastiques héréditaires, dont le processus pathologique majeur est proche de celui de la SEP (dégénérescence des axones du faisceau pyramidal et démyélinisation secondaire), la 4-aminopyridine a été testée et a donné des résultats concluants. Cette observation est à confirmer sur un plus grand échantillon.⁽⁶⁸⁾

Le « T25FW » a également été amélioré chez les patients avec déficits chroniques post-ischémiques.⁽⁶⁹⁾

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, la 4-aminopyridine a également été testée afin d'améliorer la marche. Les résultats nécessitent confirmations mais il a déjà été démontré une amélioration significative du score UPDRS moteur section III (United Parkinson Disease Rating Scale) qui comprend les 14 items suivants : parole, expression faciale, tremblement de repos, tremblement d'action ou posturale des mains, rigidité, tapotement des doigts, mouvement des mains, marionnettes, agilité de la jambe, se lever d'une chaise, posture, stabilité posturale, démarche, bradykinésie et hypokinésie.⁽⁷⁰⁾

De récentes études ont démontré que la 4-aminopyridine diminue la prolifération, la survie et la migration cellulaire dans certaines lignées cellulaires de cancer de la prostate humaines.⁽⁷¹⁾

IV.5 Conseils à l'officine.

- Annonce du diagnostic

La SEP est une maladie dont l'annonce du diagnostic bouleverse la vie du patient. C'est souvent un jeune adulte, avec des projets professionnels et personnels.

C'est une maladie relativement fréquente, néanmoins mal connue et source de nombreux *a priori*. Il faut donc savoir faire poser au patient les questions qui l'inquiètent. Le dialogue peut débuter en demandant au patient s'il connaît des personnes atteintes de cette maladie dans son entourage ? A-t-il recherché des informations ? Auprès de qui ? Sur quels sujets ? De manière générale, il sera nécessaire d'entamer un dialogue très informel afin de faire émerger les sentiments ou l'appréhension que ressent le patient vis-à-vis de la maladie, pour diminuer les *a priori* erronés. La notion d'écoute est au premier plan.

De plus, les patients n'osent pas toujours faire part de leur interrogations aux hyperspécialistes consultés peu fréquemment. C'est là que les professionnels de santé de proximité tels que médecins généralistes et pharmaciens officinaux, si nous possédons une bonne connaissance et compréhension de la pathologie, pouvons être d'une grande aide au patient et à sa famille.

Une fois le diagnostic posé, l'incertitude de l'avenir est souvent anxiogène pour les patients. Ce ressenti est important même chez les patients indemnes de tout déficit. Il importera donc de rassurer un patient qui s'inquiète de l'avenir de sa maladie et de son caractère imprévisible.

- Quel discours tenir face à une femme atteinte de SEP avec désir de grossesse ?

Des patientes peuvent s'interdire d'avoir des enfants au cours de la SEP. Plusieurs freins aux projets de grossesse peuvent exister chez les patientes : la crainte que la grossesse n'aggrave le cours de la maladie, la crainte que les enfants soient malades en raison de la composante génétique, la crainte de ne pas pouvoir élever son enfant en cas de survenue

d'un handicap, l'impression d'une certaine pression sociale quant à l'irresponsabilité d'une patiente qui, souffrant d'une maladie handicapante chronique, a néanmoins le désir d'être mère.

D'une manière générale, nous pouvons rassurer les patientes sur le fait qu'avoir des enfants au cours de la SEP n'aggrave pas la maladie. La fréquence des poussées n'est pas modifiée pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, elle diminue même au cours du troisième trimestre. Il n'y a aucune augmentation du risque de stérilité, de fausse couche, de prématurité, ou de pré éclampsie chez les patientes présentant une SEP. Le taux de césarienne est le même, l'accouchement et la délivrance sont comparables. Il n'existe pas de contre-indication à la réalisation d'une anesthésie péridurale. En revanche la fréquence des poussées augmente en post-partum. L'allaitement est possible voire recommandé. En effet, l'allaitement participerait à une réduction progressive et lente du statut hormonal de la grossesse, diminuant ainsi le risque de poussée en post-partum.

D'autre part, il convient d'informer la patiente que la SEP n'est pas une maladie héréditaire au sens où l'on peut comprendre une hérédité autosomique dominante ou récessive. Cependant le risque est augmenté par rapport à la population générale.

Quoi qu'il en soit, il est nécessaire de rediriger la patiente vers son Neurologue, d'autant plus que les traitements de fonds de la SEP ne sont pas sans risque pour le fœtus et le déroulement de la grossesse.

- Que répondre à des parents qui s'inquiètent de l'annonce de la maladie à leurs enfants ? Comment aborder le sujet avec eux ?

Il n'y a pas de réponse définitive à cette question. Le fait de la poser témoigne d'une certaine appréhension à l'idée d'expliquer aux enfants la maladie. Il n'y a pas d'obligation.

Si les parents craignent d'aborder le sujet, qu'ils ne le fassent pas, car ils risquent de transmettre leur anxiété. Si les parents désirent expliquer une partie de la situation et ne ressentent pas d'appréhension particulière à le faire, qu'ils n'hésitent pas. Lorsque les parents souhaitent aborder le sujet mais ne savent pas comment s'y prendre, il peut être utile de s'aider de documents réalisés sous la forme de bandes dessinées spécifiquement élaborées. Ces ouvrages peuvent être demandés au Neurologue ou aux réseaux de santé dédiés à la SEP.

- Quelle activité physique conseiller ?

L'activité physique et régulière est nécessaire et utile, en particulier lorsqu'elle favorise l'endurance et l'aérobie. Il ne s'agit pas d'avoir une pratique de haut niveau ni de force, mais des activités douces, non traumatiques, régulières, telles que la piscine, le vélo, la marche. Il faut proposer aux patients de s'interrompre avant d'être fatigué afin de ne pas s'épuiser psychologiquement. La poursuite et la répétition de l'activité physique augmente l'endurance, diminuent la fatigabilité en améliorant les performances physiques et la qualité de vie.

- Comment conseiller et valoriser les aides à la marche ?

Une des premières images mentales du patient à l'annonce du diagnostic de SEP est celle du fauteuil roulant. Il s'ensuit une réticence fréquente à l'utilisation de dispositifs d'aide à la marche. L'achat d'une canne, ou d'un fauteuil roulant est un cap psychologique difficile. Aussi, un retard à l'usage de ces outils diminue leur valeur d'aide. Ils deviennent simplement des symboles du handicap.

La canne peut être utilisée pour des raisons d'équilibre en cas de syndrome cérébelleux, ou pour compenser un déficit moteur. Les manifestations sont habituellement asymétriques et le patient devra tenir sa canne du côté le moins atteint.

- Conseils liés aux troubles sphinctériens

Lorsque le résidu mictionnel est trop important malgré un traitement médicamenteux adapté, la réalisation de sondages urinaires intermittents devient indispensable. Un résidu mictionnel supérieur à 100 ml, en l'absence de sondages, entraîne des risques d'infection urinaire basse puis haute. Relativement simple à utiliser, ils sont vécus comme très intrusifs par les patients. Ils doivent être pluriquotidiens, la fréquence idéale étant d'environ 5 fois par jour. Parfois, l'autosondage est rendu difficile par les déficits moteurs ou sensitifs. Le patient devra se faire aider par un infirmier. Il faut surtout éviter la sonde à demeure qui augmente de façon importante le risque d'infection.

La SEP est également source d'incontinence anale. Le traitement de ces incontinences est celui de la constipation. L'arsenal thérapeutique va des suppositoires à la glycérine aux lavements à la glycérine, mais également aux laxatifs osmotiques. Il existe également des dispositifs d'obturation anale pour limiter les pertes fécales.

- La kinésithérapie

Elle a un rôle multiple, agissant lors de la phase de récupération des poussées, participant à la rééducation d'un membre déficitaire, d'un trouble de la proprioception. A une phase plus avancée, elle permettra de lutter contre la spasticité et les douleurs qui y sont liées. Elle a également un rôle dans la rééducation périnéale lors de troubles sphinctériens. S'agissant d'une maladie chronique, c'est un travail de longue haleine qui ne doit pas être interrompu au risque de voir s'estomper les bénéfices acquis.

- L'ergothérapie

L'ergothérapie a pour objet de permettre une compensation des déficits des patients. Il n'est pas toujours simple de proposer des aides mécaniques telles que le fauteuil roulant. La mise en place sera au mieux effectuée en lien avec les Maisons départementales des personnes handicapées (MDPH).

- Les droits liés au handicap

Au stade invalidant de la maladie, il est possible d'obtenir la carte d'invalidité de la MDPH (maison départementale des personnes handicapées). Cette carte ouvre droit à des aides concernant les transports (possibilité de se garer sur les emplacements réservés aux handicapés grâce au macaron, accès à des places privilégiées dans les transports en commun), les impôts, et différents dispositifs départementaux et communaux (repas à domicile par exemple).

Le formulaire de demande peut être rédigé par tout médecin et fait l'objet d'une évaluation par un médecin-conseil de la MDPH, qui décidera d'accorder ou non la carte d'invalidité.

La Reconnaissance Qualité Travailleur Handicapé donnant certains droits au cours du travail, tels que l'aménagement du poste de travail, l'achat de matériel spécifique, un accompagnateur entre le domicile et le lieu de travail, une formation nécessaire à une reconversion. Ce statut est obtenu par une demande auprès de la MDPH accompagnée d'un certificat médical rédigé par tout médecin.

Le patient peut également percevoir une pension d'invalidité. Elle permet de compenser une perte de revenus et faire valoir de nouveaux droits, elle est déterminée par le médecin-conseil de la sécurité sociale en fonction du handicap. Elle prend fin aux 60 ans du patient et est alors remplacée par une pension de retraite.

- Brochure sur le Fampyra®

Réalisation d'une brochure dépliant sur le Fampyra® à l'attention des patients. Cette brochure a été faite de façon la plus simple et concise possible, afin d'être lu et comprise par le plus grand nombre de personnes.

Fampyra

Ce qu'il faut savoir sur votre traitement

La SEP est une maladie inflammatoire du système nerveux central. Les neurones sont entourés d'une gaine de myéline (tel un fil électrique) qui sont altérés dans la SEP, d'où le nom de sclérose. La conduction de l'influx est nerveux est donc altérée.




Le Fampyra va pallier à cette absence de myéline en rétablissant un courant correct le long des neurones, facilitant ainsi la marche.

- Le Fampyra est indiqué pour améliorer la marche des adultes souffrant de SEP avec un handicap à la marche.
- Le Fampyra améliore la fonction des neurones démyélinisés et facilite donc la marche.
- Les comprimés doivent être pris 2 fois par jour à 12 heures d'intervalle.
- Les comprimés doivent être pris à jeun (estomac vide), c'est-à-dire 1/2h avant ou 2h après le repas.
- En cas d'oubli, il ne faut pas prescrire le comprimé oublié. Mais prendre le prochain à l'heure habituelle.
- Le Fampyra peut être prescrit uniquement par votre Neurologue.
- La prescription initiale doit être limitée à 2 semaines. Après ce délai, en l'absence d'amélioration, le traitement doit être interrompu.
- Il faut continuer à utiliser votre aide à la marche si tel est le cas, en raison du risque de vertiges.

- Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
- Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes épileptiques ou si vous avez une insuffisance rénale.
- Les effets indésirables pouvant survenir pendant le traitement sont : crises d'épilepsie, insomnie, anxiété, étourdissements, céphalées et fatigue.
- Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes déjà sous cimétilidine, ranitidine, propranolol...
- N'hésitez pas à demander conseils et informations à votre médecin ou pharmacien.



Fampyra

Les informations à connaître sur votre médicament.



Le Fampyra est un médicament utilisé pour améliorer la marche chez les patients adultes présentant une sclérose en plaques (SEP) avec handicap à la marche.




Quelques sites internet pour plus d'informations :

- Shonap-asso.fr
- Shonap-fr.org
- Shonap-neurologie.org
- Shonap-asso.fr
- Shonap.org
- L'association française de la SEP
- Shonap.org



V Conclusion

Les recherches sur la SEP n'ont cessé de progresser ces dernières années, malgré une étiologie non encore clairement définie et des mécanismes immunopathologiques encore hypothétiques pour cette maladie. Les traitements de fonds permettent de limiter son évolution et sont de plus en plus performants, même envers les formes les plus sévères.

Cependant, la SEP restant incurable à ce jour, les traitements symptomatiques prennent une part considérable dans l'arsenal thérapeutique, afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

Le Fampyra® est un traitement symptomatique des troubles de la marche chez les patients atteints de SEP. Les études ont démontré que l'efficacité du traitement est variable d'un patient à un autre, avec une amélioration nette de la déambulation pour certains, une dégradation pour d'autres. En moyenne c'est une amélioration minime de la vitesse de marche qui est observée, en dépit des attentes initiales. Concernant la sécurité d'emploi, le traitement est relativement bien toléré, hormis le risque non négligeable de crise d'épilepsie. Une étude est demandée au laboratoire afin d'évaluer l'efficacité du traitement en se basant sur un critère plus pertinent que le « T25FW » et pour permettre d'identifier au préalable les patients répondeurs au traitement. Les résultats sont attendus pour juin 2016, l'AMM conditionnelle sera alors réévaluée.

D'autre part, le Fampyra® commence à être utilisé pour améliorer la marche chez des patients atteints de maladie de Parkinson, de paraparésie spastique héréditaire, de maladie de Devic ou de déficit moteur suite à un accident vasculaire cérébral ischémique. Des chercheurs de l'Université de Belfast ont également démontré que la fampridine, toujours par son action inhibitrice des canaux potassiques voltages dépendants, réduirait la prolifération de certaines lignées cellulaires cancéreuses clonogéniques du cancer de la prostate hormono-dépendant. La 4-aminopyridine laisse donc entrevoir de belles perspectives de recherche.

Bibliographique

- (1) ALSACEP Réseau alsacien sclérose en plaques. La maladie, physiopathologie. Site disponible sur <http://www.alsacep.org/la-maladie/physiopathologie>. (Page consultée le 12 juin 2014).
- (2) Collège des Enseignants de Neurologie. Neurologie, 3^{ème} édition, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2012.
- (3) ALSACEP Réseau alsacien sclérose en plaques. La maladie, épidémiologie et étiologie. Site disponible sur : <http://alsacep.org/la-maladie/epidemiologie-et-etiologie>. (Page consultée le 12 juin 2014).
- (4) B. SERAFINI, B. ROSICARELLI, D. FRANCIOTTA, *et al.* Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *The Journal of Experimental Medicine*, 2007, vol. 204, p. 2899-2912.
- (5) A. ASCHERIO, K.L. MUNGER, et K. SIMON. Vitamin D and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 2010, vol. 9, p. 599-612.
- (6) Association pour la Recherche sur la Sclérose En Plaques. Le point sur... la sclérose en plaques, Chirat, Paris, 2008.
- (7) B. HEMMER, J.J. ARCHELO., et H-P. HARTUNG. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neuroscience*, 2002, vol. 3, p. 291-301.
- (8) A. Svejgaard. The immunogenetics of multiple sclerosis. *Immunogenetics*, 2008, vol. 60, p. 275-286.
- (9) L.F. Barcellos, J.R. Oksenberg, A.B. Begovich, *et al.* HLA-DR2 Dose Effect on Susceptibility to Multiple Sclerosis and Influence on Disease Course. *The American Journal of Human Genetics*, 2003, vol. 72, p. 710-716.
- (10) A. Bertrand, S. Epelbaum. Neurologie. Cahiers des ECN, Masson, Issy-les-Moulineaux, 2006.
- (11) N.Y. HERNÁNDEZ-PEDRO, G. ESPINOSA-RAMIREZ, V.P. DE LA CRUZ, *et al.* Initial immunopathogenesis of multiple sclerosis : innate immune response. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013, vol. 2013, p. 413-465.

- (12) Z. Jinfang, E.P. William. CD4 T cells : fates, functions, and faults. *Blood*, 2008, vol. 112, p. 1557-1569.
- (13) P. Hautecoeur. La sclérose en plaques. De la neuroimmunologie à l'immunomodulation. Bash, Paris, 2004.
- (14) Servier. Bientôt un traitement pour toutes les formes de sclérose en plaques. Site disponible sur : <https://blog.servier.fr/bientôt-un-traitement-pour-toutes-les-formes-de-la-sclerose-en-plaques/> (page consultée le 27 avril 2015)
- (15) A. Créange. La sclérose en plaques pour le médecin généraliste, Lavoisier, Paris, 2012.
- (16) La SEP bouge. La SEP, les outils d'aide. Site disponible sur : <http://www.la-sep-bouge.fr/les-idees-recues-sur-la-sep.html>. (Page consultée le 5 janvier 2015).
- (17) EDMUS European Database for Multiple Sclerosis. Critères diagnostiques de la SEP selon McDonald *et al.* Site disponible sur : http://www.edmus.org/fr/dl/scales/edmus_mcdonald.pdf. (Page consultée le 12 juin 2014)
- (18) Y. BLANCO, E.A. MORAL, M. COSTA, *et al.* Effect of glatiramer acetate (Copaxone[®]) on the immunophenotypic and cytokine profile and BDNF production in multiple sclerosis: A longitudinal study. *Neuroscience letters*, 2006, vol. 406, p. 270-275.
- (19) J. Cambier, M. Masson, C. Masson, *et al.* Neurologie, Abrégés, 13^{ème} édition, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2012, p. 283.
- (20) L. FALA. Tecfidera (Dimethyl Fumarate), a New Oral Therapy Approved by the FDA for the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. American health and drug benefits. Site disponible sur : <http://www.ahdbonline.com/issues/2014/march-2014-volume-7-special-feature-fifth-annual-payers-guide-to-new-fda-approvals/1731-tecfidera-dimethyl-fumarate-a-new-oral-therapy-approved-by-the-fda-for-the-treatment-of-relapsing-forms-of-multiple-sclerosis> (Page consultée le 26 janvier 2015).
- (21) F. ANTOCHI. Teriflunomide—A New Oral Agent for Multiple Sclerosis Treatment. *Maedica*, 2013, vol. 8, p. 404-405.

- (22) INPEX Informations sur Nouveaux Produits. Nouvelle spécialité Novembre 2014 : Aubagio®. Site disponible sur : <http://www.inpex.fr/inpexdate.html>. (Page consultée le 18 décembre 2014)
- (23) Vidal. Natalizumab. Site disponible sur : <http://www.vidal.fr/substances/22892/natalizumab/>. (Page consultée le 27 janvier 2015).
- (24) ANSM Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Tysabri (natalizumab) et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) – Point d’information. Site disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Tysabri-natalizumab-et-leucoencephalopathie-multifocale-progressive-LEMP-Point-d-information>. (Page consultée le 12 juin 2014)
- (25) Vidal. Fingolimod. Site disponible sur : <http://www.vidal.fr/substances/23437/fingolimod/>. (Page consultée le 27 janvier 2015).
- (26) Société canadienne de la sclérose en plaques. Traitements à l’étude. Site disponible sur : <https://beta.scleroseenplaques.ca/nouvelles-sur-la-recherche/traitements-a-letude>. (Page consultée le 16 mars 2015).
- (27) J. CHATAWAY, N. SCHUERER, A. ALSANOUSI, *et al.* Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT) : a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, 2014, vol. 383, p. 2213-2221.
- (28) AFPPE, Association Française du Personnel Paramédical d’électrocardiologie. L’homonculus de Penfield. Site disponible sur : <http://afppe.oitou.online.fr/> (page consultée le 27 avril 2015).
- (29) Le cerveau à tous les niveaux-Université Mc Gill. Les axones qui entrent et sortent du cortex moteur. Site disponible sur : <http://lecerveau.mcgill.ca/> (page consultée le 28 avril 2015).
- (30) Le cerveau à tous les niveaux-Université Mc Gill. Les ganglions de la base. Site disponible sur : <http://lecerveau.mcgill.ca/> (page consultée le 28 avril 2015).
- (31) J.F. Vibert, A. Sébille, M.C. Lavallard-Rousseau, *et al.* Neurophysiologie. De la physiologie à l’exploration fonctionnelle, Elsevier, Paris, 2005.

- (32) M. Simon. Cours pharmacie, physiologie du système nerveux, transmission de l'influx nerveux et synapses. Site disponible sur : <http://www.cours-pharmacie.com/physiologie/systeme-nerveux.html>. (Page consultée le 19 juillet 2014).
- (33) J. Coget. Physiologie du neurone. Site disponible sur : http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/Neurone/Neurone_web.publi/web/ (page consultée le 28 avril 2015).
- (34) A. V. Krishnan, M. C. Kiernan. Sustained-release fampridine and the role of ion channel dysfunction in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis journal*, 2013, 19, p. 385-391.
- (35) J. DE RECONDO. Sémiologie du système nerveux. Du symptôme au diagnostic, 2^{ème} édition, Flammarion, Paris, 2004.
- (36) Ministère des affaires sociales et de la santé. SATIVEX® : l'autorisation de mise sur le marché accordée au médicament. Site disponible sur : <http://www.social-sante.gouv.fr/actualite-presse,42/communiqués,2322/sativex-r-l-autorisation-de-mise,16903.html>. (Page consultée le 14 juin 2014)
- (37) ANSM Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Commission des stupéfiants et psychotropes. Compte rendu de la séance n°4 du 19 septembre 2013. Site disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c0688ee61122162d6a740c679c750f05.pdf. (Page consultée le 14 juin 2014)
- (38) L. Emrich, New Drug Ampyra Approved by FDA for Multiple Sclerosis Patients. Site disponible sur : <http://www.healthcentral.com/multiple-sclerosis/c/19065/102100/ampyra/>. (Page consultée le 30 décembre 2014).
- (39) ORPHANET, le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. A propos des médicaments orphelins. Site disponible sur : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR. (Page consultée le 30 décembre 2014).

- (40) A.R. Blight, H.R. Henney III, R. Cohen. Development of dalfampridine, a novel pharmacologic approach for treating walking impairment in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2014, vol. 1329, p. 33-44.
- (41) European Medicines Agency. Fampyra, résumé des caractéristiques du produit. Site disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR -
Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf). (Page consultée le 29 mai 2014)
- (42) G. GALAN. Fampyra : pour améliorer la marche en cas de sclérose en plaques. *Le moniteur des pharmacies*, 2013, 2980, p. 20-21.
- (43) K.M. Giacomini, S.M. Huang, D.J. Tweedie *et al.* Membrane transporters in drug development. *Nature reviews Drug discovery*, 2010, vol. 9, p. 215-236.
- (44) I. Bachmakov, H. Glaeser, B. Endress, *et al.* Interaction of beta-blockers with the renal uptake transporter OCT2. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2009, vol. 11, p. 1080-1083.
- (45) C. Verstuyft, R. Chioukh. Les interactions médicamenteuses impliquant des transporteurs de médicaments. Site disponible sur : http://www.lesentretiensdebichat.com/Media/publications/med_p440-442_therapeutique_verstuyft_v2_wmk.pdf. (Page consultée le 01 juillet 2014)
- (46) FDA Food and Drug Administration. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. Site disponible sur : <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#major>. (Page consultée le 28 septembre 2014).
- (47) Straight Healthcare. Organic Cation Transporter 2 (OCT2). Site disponible sur : <http://www.straighthealthcare.com/organic-cation-transporter-2.html> (Page consultée le 4 mai 2015).
- (48) SOLVO Biotechnology. OCT2. Site disponible sur : <http://www.solbobiotech.com/transporters/oct2> (Page consultée le 4 mai 2015).
- (49) G. Birnbaum, J. Iverson. Dalfampridine may activate latent trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 2014, vol. 83, p. 1610-1612.

- (50) European Medicines Agency. Fampyra, résumé des caractéristiques du produit. Site disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf. (Page consultée le 18 décembre 2014).
- (51) LEEM les entreprises du médicament. Le développement préclinique ou la première évaluation. Site disponible sur : <http://www.leem.org/article/developpement-preclinique-premiere-evaluation-0>. (Page consultée le 20 juillet 2014).
- (52) Biogen Idec Canada Inc. Monographie de produit : Fampyra. p. 28-30.
- (53) Cardenas DD, Ditunno J, Graziani V, *et al.* Phase 2 trial of sustained-release fampridine in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2007, vol. 45, p. 158-168.
- (54) A.R. Blight, H.R. Henney, Pharmacokinetics of ¹⁴C-radioactivity after oral intake of a single dose of ¹⁴C-labeled fampridine (4-aminopyridine) in healthy volunteers. *Cinical therapeutics*, 2009, Vol.31, p. 328-335.
- (55) A.D. Goodman, T.R. Brown, J.A. Cohen *et al.* Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology*, 2008, vol. 71, p. 1134-1141.
- (56) A.V. Krishnan, M.C. Kiernan. Sustained-release fampridine and the role of ion channel dysfunction in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis journal*, 2013, vol. 19, p. 385-391.
- (57) A. Lugaresi. Pharmacology and clinical efficacy of dalfampridine for treating multiple sclerosis. *Expert opinion on drug metabolism and toxicology*, 2014, vol. 11, p. 295-306.
- (58) A.R. Blight, H.R. Henney III, R. Cohen. Development of dalfampridine, a novel pharmacologic approach for treating walking impairment in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2014, vol.1329, p. 33-44.
- (59) M. H. Rabadi, K. Kreyborg, A. S. Vincent. Sustained-Release Fampridine (4-Aminopyridine) in Multiple Sclerosis : Efficacy and Impact on Motor Function. *Drugs R D*, 2013, vol. 13, p. 175–181.
- (60) S. Schimdt. Fampridine improves severe dysarthria in secondary-progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2012, vol. 19, p. 511.

- (61) T. Ruck, S. Bittner, O.J. Simon *et al.* Long-term effects of dalfampridine in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 2014, vol. 337, p. 18–24.
- (62) HAS Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence, avis du 11 avril 2012, Fampyra 10mg comprimé à libération prolongée. Site disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1245588. (Page consultée le 10 novembre 2014).
- (63) A. Lugaresi. Pharmacology and clinical efficacy of dalfampridine for treating multiple sclerosis. *Expert opinion on drug metabolism and toxicology*, 2014, vol. 11, p. 295-306.
- (64) HAS Haute Autorité de Santé. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Site disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-lamelioration-du-service-medical-rendu-asmr. (Page consultée le 14 novembre 2014).
- (65) J. Chevalier. Mesure de l'utilité attachée aux états de santé. Valorisation de l'index d'utilité EQ-5D et évolution de l'échelle actuelle en France. Thèse pour le Doctorat en Sciences Economiques. Paris : Université Paris IX Dauphine, 2010, 177 p.
- (66) B.L. Limone, M.F. Sidovar et C.I. Coleman. Estimation of the effect of dalfampridine-ER on health utility by mapping the MSWS-12 on the EQ-5D in multiple sclerosis patients. . *Health and quality of life outcomes*, 2013, vol. 11, p. 105.
- (67) P. TESTORI COGGI Directeur général de la commission européenne. Décision d'exécution de la commission du 22.5.2014 concernant le renouvellement annuel de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché du médicament à usage humain "Fampyra - fampridine" accordée par la décision C(2011)5390(final), et modifiant cette décision.
- (68) A. Siva, U. Uygunoglu, M. Tutuncu *et al.* Effects of Dalfampridine in Hereditary Spastic Paraparesis (S50. 007). *Neurology*, 2015, vol. 84, p. S50. 007.

- (69) D.M. Simpson, M. Reding, M. Nash *et al.* Dalfampridine in patients with chronic post-ischemic stroke deficits : results from a phase 2 study. *Stroke*, 2014, vol 45, p. A150-A150.
- (70) C. Luca, G. Nadayil, C. Dong *et al.* Dalfampridine extended release in patients with Parkinson's disease related gait dysfunction : a randomized double blind trial (P6. 049). *Neurology*, 2015, vol 84, p. P6. 049.
- (71) B. EVANS, P. Buchanan, S. Walker *et al.* Investigation of the Kv channel inhibitor, 4-aminopyridine, on proliferation, survival and migration of human prostate cancer cells. In : *Proceedings of The Physiological Society*. The Physiological Society, 2014.

SERMENT DE GALIEN

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



BEHAGUE Camille

La fampridine : une molécule innovante pour le traitement des troubles de la marche au cours de la sclérose en plaques.

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 113 p.

RESUME

La sclérose en plaque est une des plus fréquentes pathologies neurologiques de l'adulte jeune. Malgré l'avancée fulgurante des recherches ces dernières années, c'est une maladie qui laisse encore subsister de nombreuses interrogations sur son étiologie, sa physiopathologie et son traitement.

Ce travail est un résumé des connaissances actualisées sur la maladie (étiologie, immuno- et physio-pathologie), avec un intérêt particulier accordé aux troubles moteurs et un traitement symptomatique innovant : le Fampyra®. Une revue des études cliniques menées sur l'efficacité et la sécurité du produit, ainsi que les informations nécessaires à sa délivrance par le pharmacien d'officine et sa bonne utilisation par le patient sont abordés.

MOTS CLES :

Sclérose en plaques - 4-aminopyridine – fampridine – Troubles moteurs – Traitement symptomatique

JURY

Président : M. Gilles GARGALA, Docteur en Médecine, MCU-PH, HDR

Membres : Mme Isabelle DUBUC, Docteur en Pharmacie, MCU

Mme Anne DE SAINTE OPPORTUNE, Docteur en Pharmacie

M. Thibault EDOUARD, Docteur en Médecine, Neurologue

DATE DE SOUTENANCE : 19 juin 2015