



**HAL**  
open science

# Tecfidera® dans le traitement de fond de la sclérose en plaques

Navaz Kassamaly

► **To cite this version:**

Navaz Kassamaly. Tecfidera® dans le traitement de fond de la sclérose en plaques. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02158681

**HAL Id: dumas-02158681**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02158681>**

Submitted on 18 Jun 2019

**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.

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 21 Septembre 2018

Par KASSAMALY Navaz

**Tecfidera® dans le traitement de fond de la sclérose  
en plaques**

JURY

Président : SIX Isabelle

Membres : CHILLON Jean-Marc

AKBARALY Mourtaza

Thèse n°

## Table des matières

1. La sclérose en plaque .....	8
1.1 Définition .....	8
1.2 Classification .....	8
1.2.1 Forme récurrente-rémittente .....	9
1.2.2 Forme secondairement progressive .....	9
1.2.3 Forme primaire progressive .....	10
1.3 Épidémiologie .....	10
1.4 Facteurs de risques .....	12
1.5 Physiopathologie .....	15
1.5.1 Histologie du tissu nerveux .....	15
1.5.2 La synapse .....	17
1.5.3 Physiopathologie de la SEP .....	19
1.6 Diagnostic .....	21
1.6.1 Symptomatologie .....	21
1.6.2 Examens complémentaires .....	24
2 Les traitements .....	27
2.1 Objectifs .....	27
2.2 Le traitement symptomatique .....	27
2.3 Le traitement des poussées .....	29
2.4 Les traitements de fond .....	30
2.4.1 Les interférons $\beta$ .....	30
2.4.2 L'acétate de glatiramère .....	32
2.4.3 Le Tériflunomide .....	34
2.4.4 Le Fingolimod .....	35
3. Le TECFIDERA® : diméthyl fumarate (DMF) .....	37
3.1 Présentation .....	37
3.2 Mode d'action .....	37
3.3 Données .....	37
3.3.1 Structure .....	37
3.3.2 Administration – Posologie .....	38
3.3.3 Pharmacocinétique .....	39
3.3.4 Effets indésirables .....	40
3.3.5 Contre-indications .....	41

3.3.6 Interactions médicamenteuses .....	41
3.3.7 Précautions d'emploi.....	41
3.4 Études cliniques.....	42
3.4.1 DEFINE .....	42
3.4.2 CONFIRM .....	46
3.4.3 ENDORSE .....	48
3.5 Pharmacocinétique .....	49

# Remerciements

## À mon jury de thèse

### À M. Chillon Jean-Marc,

pour votre disponibilité et vos conseils lors de la rédaction de cette thèse, votre aide m'a été précieuse, veuillez accepter mes sincères remerciements

### À Mme Six Isabelle,

pour avoir répondu présent afin de présider cette cérémonie de soutenance de thèse, et pour votre gentillesse, merci d'accepter mes remerciements.

### À M. Akbaraly Mourtaza,

pour avoir voulu être là afin de clôturer ma vie d'étudiant, pour toute l'aide que tu m'apportes dans mon quotidien d'officiel, je te remercie de me faire honneur de juger mon travail.

**À mes parents,**

sans quoi je ne serai pas devenu celui que je suis aujourd'hui, je vous témoigne toute mon affection et ma gratitude. Je vous aime.

**À mon frère et ma sœur,**

qui pensaient que je n'allais jamais finir mes études...

**À mes amis « les poulettes »,**

à tous ces bons moments passés ensemble, et ceux à venir ! La vie ne fait que commencer.

**À mes « copains d'abord »,**

pour m'avoir mis un ultimatum afin de me booster à finir cette thèse, je vous dois bien un resto !

**À Bruno et Marielle,**

pour m'avoir fait aimer l'officine, au point de devenir plus une passion qu'un travail.

**À Floriane,**

pour m'avoir permis de travailler avec toi. Ton aide fut précieuse.

**À Quentin,**

pour m'avoir hébergé telle ma deuxième maison...et ce n'est pas fini !

**À Romain,**

parce que je sais ce qu'est la couche aleurone !

**À Micky,**

je te remercie de m'avoir accueilli tant de fois... Je n'oublierai pas de venir t'aider au golf.

**À Pauline,**

Parce que tu représente beaucoup pour moi.

**À Flo et Maman Gwen,**

Pour tout ce que vous m'avez apporté, et tout ce que vous avez fait pour moi.

**À NavastCorp,**

Parce que ton lancement va nous mener vers d'autres horizons !

# Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique auto-immune chronique, caractérisée par une démyélinisation liée à plusieurs mécanismes physiopathologiques. La cause exacte qui déclenche la maladie n'est actuellement pas connue. Cependant, une fois la maladie déclarée, les mécanismes physiopathologiques mis en jeu sont identifiés.

Cette connaissance de la physiopathologie de la maladie a permis la mise en place de traitements. Ainsi, plusieurs classes thérapeutiques sont disponibles pour traiter cette maladie : traitements de fond, traitements de crise, traitements des poussées, traitements symptomatiques.

En 2013 une nouvelle molécule, le diméthyl fumarate, a été mise sur le marché français. Ce médicament peut être utilisé pour les patients ne répondant pas ou plus à leur traitement de fond initial, ou pour qui les traitements de fond disponibles présentent des inconvénients ou effets indésirables.

Cette thèse s'intéresse à cette nouvelle molécule, commercialisée sous le nom de Tecfidera® en France. Dans un premier temps, nous ferons un rappel de la pathologie et des traitements disponibles avant la mise sur le marché de Tecfidera®. Dans un second temps, nous décrivons cette molécule et les essais cliniques ayant permis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).



# 1. La sclérose en plaque

## 1.1 Définition

La SEP est une maladie neurologique auto-immune chronique du système nerveux central (SNC) qui touche notamment le cerveau, les nerfs optiques et la moëlle épinière. Elle se caractérise par des réactions inflammatoires qui entraînent une destruction de la gaine de myéline des axones. Ceci provoque des troubles de la conduction, accompagné d'une cicatrice gliale, le tout formant des plaques de sclérose, d'où l'appellation de la maladie. Ces plaques de sclérose sont éparpillés un peu partout dans le cerveau et la moëlle épinière.

La maladie évolue le plus souvent par poussées, suivies de phases de rémission. Ces dernières peuvent parfois être incomplètes d'où l'apparition de lésions. Des symptômes apparaissent au cours des poussées, et ces symptômes sont variables (à type de troubles visuels, sensitifs, moteurs...) en fonction de la localisation de la poussée. La rémission incomplète (ou dégénérescence axonale) entraîne un handicap qui s'installe et qui s'aggrave. L'évolution est variable et imprévisible. (1–3)

## 1.2 Classification

Il existe 2 types de manifestations, les poussées et la progression du handicap.

- Les poussées

Les poussées sont le témoin de l'inflammation et des foyers inflammatoires au niveau du SNC. Ces poussées sont des épisodes neurologiques aigus responsables d'un handicap qui se constitue sur quelques jours. Ces poussées régressent en quelques semaines, laissant ou non des séquelles, et sont séparées par des intervalles de temps.

Le début de 2 poussées successives doit être séparé d'au moins 30 jours (des symptômes apparaissant dans les 30 jours font partie de la même poussée) et l'aggravation des symptômes contemporaine d'une hyperthermie, ou d'une fatigue isolée, n'est pas considérée comme une poussée.

Certains éléments peuvent déclencher une poussée, comme un traumatisme, une infection intercurrente, une vaccination, le post-partum (les 3 mois qui suivent l'accouchement), une intervention chirurgicale et une situation de stress intense. (3)

- La progression du handicap

La progression du handicap est le témoin de la dégénérescence axonale.

Il existe différentes formes de la maladie, qui permettent notamment de définir les indications des traitements : formes récurrente-rémittente (RR), forme secondairement progressive et forme primaire progressive (1)

### 1.2.1 Forme récurrente-rémittente

C'est la forme la plus courante, avec près de 85% des cas de nouveaux malades. Elle est caractérisée par des poussées et des phases de rémission. Ces phases de rémission sont parfois incomplètes, ce qui se traduit par l'installation d'un handicap (Figure 1). Il y a en moyenne 2 à 2,5 poussées par an au début de la maladie.

Cette forme de la pathologie peut évoluer vers une forme secondairement progressive au bout de quelques années. (2,3)

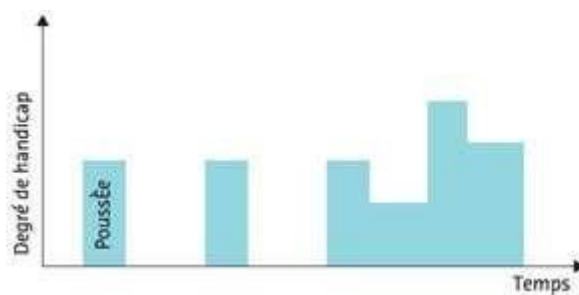


Figure 1 : SEP-RR (1)

### 1.2.2 Forme secondairement progressive

La majorité des patients qui présentent une forme RR évoluent vers une forme secondairement progressive : 50% dans les 10 ans, 70% dans les 20 ans et jusqu'à 95% au total. Les malades n'auront presque plus de poussées (quand ils en auront, elles ne seront pas réellement suivies de phases de rémission) mais subiront une aggravation progressive de leurs symptômes, pour aboutir à des handicaps majeurs (Figure 2). (2,3)

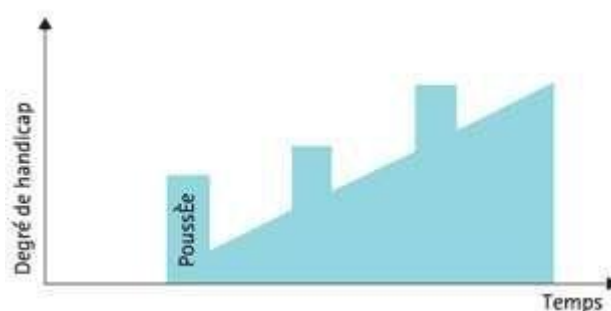


Figure 2 : SEP secondairement progressive (1)

### 1.2.3 Forme primaire progressive

La forme primaire progressive est aussi appelée forme d'emblée progressive car le malade ne passe pas par les phases de poussées suivies de rémission. Dans cette forme de la pathologie, il n'y a pas vraiment de poussées mais il y a une aggravation permanente du handicap et l'infirmité s'installe progressivement (Figure 3).

Cette forme de SEP débute à un âge avancé (en général après 40 ans). (1–5)

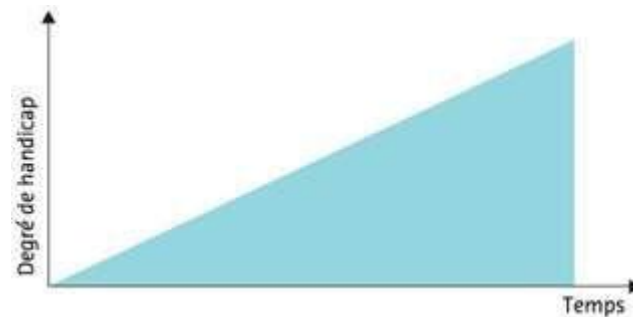


Figure 3 : SEP primaire progressive (1)

## 1.3 Épidémiologie

La SEP touche environ 2,5 millions de personnes dans le monde, avec notamment 400 000 personnes en Amérique du nord et 500 000 en Europe. Les femmes sont trois fois plus touchées que les hommes.

La maladie se déclare en général entre 20 et 40 ans, les premiers symptômes apparaissant en moyenne entre 31 et 33 ans. Seuls 10% des cas de SEP se déclarent avant 18 ans. La SEP ne touche les enfants que dans 4 à 5% des cas. Comme vu précédemment, il existe une forme plus tardive, la forme primaire progressive, qui se déclare généralement après 40 ans.

De nombreuses études épidémiologiques ont montré qu'il existe une inégalité de répartition de la maladie d'un point de vue géographique avec un gradient nord-sud (Figure 4). Il est ainsi possible de distinguer :

- les pays du nord qui ont une prévalence de l'ordre de 200/100 000, pour le nord de l'Europe, le nord des États-Unis, le Canada... ;
- les pays méditerranéens, le sud des États-Unis avec une prévalence moyenne de 30/100 000 ;
- et les pays tropicaux, l'Afrique, l'Asie avec une prévalence assez faible de 5/100 000. (6)



Figure 4 : prévalence de la SEP dans le monde (7)

Il y a environ 4000 nouveaux cas de SEP par an en France ; le nombre de patients atteints de cette maladie sur le territoire français représente près de 90 000 personnes.

Au sein même de la France, il existe un gradient nord/sud : le nord est plus touché par la maladie que le sud (Figure 5). (6)

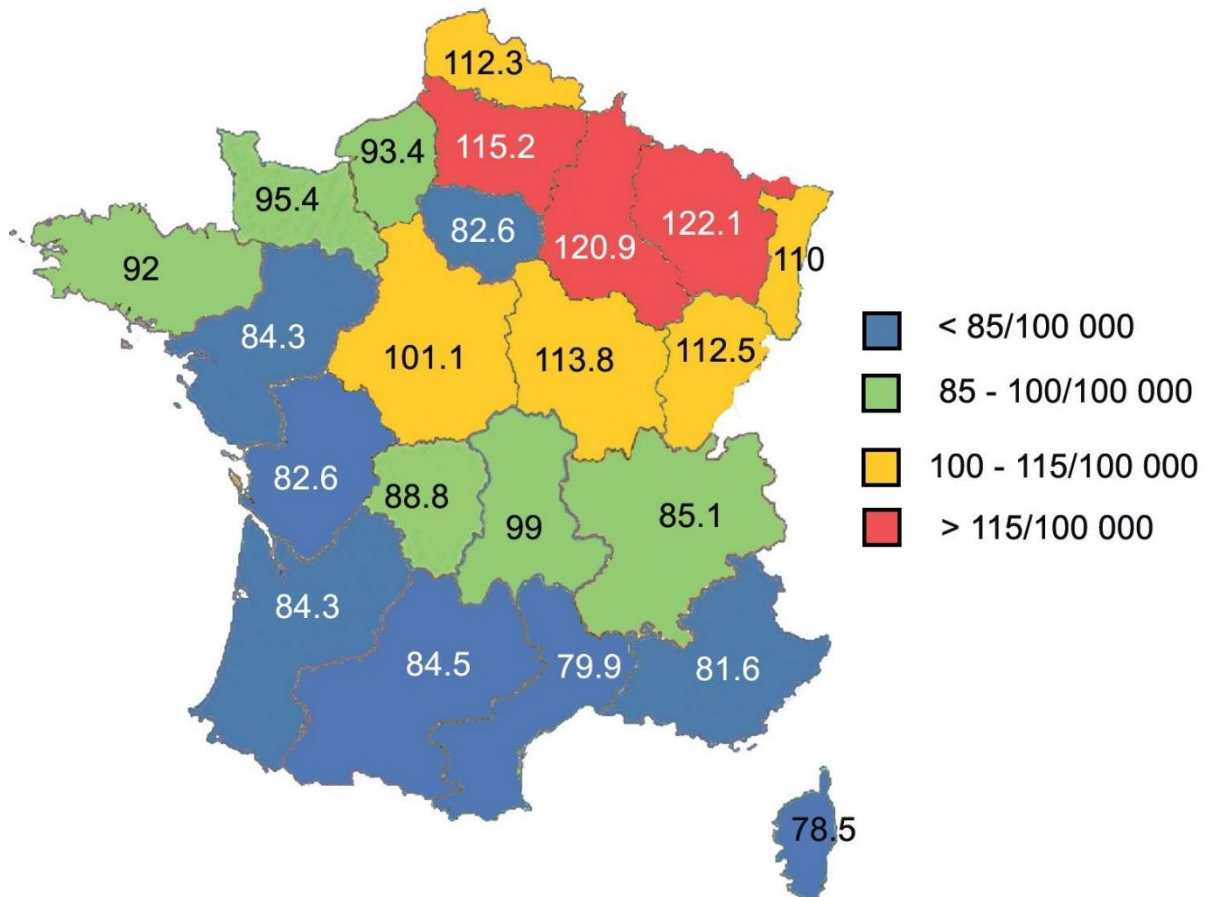


Figure 5 : Prévalence de la SEP en France (8)

#### 1.4 Facteurs de risques

Ce gradient nord-sud peut s'expliquer par des facteurs (que je détaillerai plus bas) diminuant ou augmentant le risque de SEP (ou des poussées). Ainsi quelques études montrent que les enfants qui migrent avant l'âge de 15 ans présentent la prévalence du pays de destination. En revanche, les adultes gardent la prévalence du pays qu'ils quittent. (9–11)

Les facteurs génétiques mais également des facteurs environnementaux comme les facteurs infectieux, professionnels (comme le stress) nutritionnels ou géographiques (comme l'exposition au soleil) pourraient intervenir dans le déclenchement de cette maladie chronique.

- Génétique

La SEP n'est pas une maladie génétique, et ne suit pas une hérédité mendélienne, contrairement à d'autres maladies génétiques telles que la mucoviscidose. Cependant il est retrouvé certains antigènes des leucocytes humains (HLA) communs chez les patients atteints de SEP.

Si un jumeau monozygote est porteur de la maladie, le risque de SEP est de 1/3 ; si un frère ou sœur est atteint, le risque de SEP est de 1/25 ; si un cousin germain est atteint, le risque de SEP est de 1/100 ; et si aucune personne dans la famille n'a la maladie, le risque de SEP est de 1/1000. (7)

- Vitamine D

Les données épidémiologiques vues précédemment montrent des zones où la prévalence est faible. Ces zones correspondent à des localisations où l'ensoleillement est suffisant et où il n'y a pas d'hypovitaminose D (> 75 nmol/L de sang) ni de carence (> 25 nmol/L de sang). La vitamine D pourrait donc avoir un effet bénéfique et protecteur sur la survenue de la SEP.

En dehors des données épidémiologiques, les données immunologiques donnent également des arguments en faveur d'un rôle protecteur de la vitamine D. En effet, les récepteurs de la vitamine D se situent aussi au niveau du SNC, sur les lymphocytes B (LB), les lymphocytes T (LT) et les cellules présentatrices d'antigènes (CPA).

La vitamine D permet de donner une tolérance du système immunitaire en inhibant la production des LT CD4+, en augmentant la production d'interleukine (IL)-10 anti-inflammatoire, en inhibant le développement des cellules libérant l'IL-6 pro-inflammatoire, en favorisant le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II et en diminuant l'expression des molécules de co-stimulation. (7,12)

- Le tabac

Le tabagisme constitue un des facteurs de risque important du déclenchement de plusieurs pathologies auto-immunes comme le lupus, la polyarthrite rhumatoïde... et aussi la SEP pour les personnes ayant une susceptibilité génétique. Les mécanismes sont assez complexes dans la mesure où le tabac est constitué de plusieurs centaines de produits chimiques. Il est cependant validé par la communauté scientifique que la nicotine est capable de modifier la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE), ce qui favoriserait le passage des lymphocytes et de composés toxiques pour la myéline. Par ailleurs, la nicotine serait capable d'induire la production de monoxyde d'azote endogène, ce qui provoquerait une dégénérescence des axones.

Le tabac favoriserait aussi l'évolution négative de la pathologie. Ceci inclut les personnes qui fument, les personnes qui subissent le tabagisme passif, et les personnes dont la mère a fumé durant la grossesse.

Ce facteur de risque concorde tout à fait avec le sex-ratio, dans la mesure où les femmes fument plus que les hommes. (12,13)

- Les virus

Plusieurs virus ont été incriminés dans la survenue de la SEP. Un lien a été montré entre les infections virales et les poussées (grippe notamment), ainsi qu'entre une infection respiratoire et le début de la SEP.

Cependant, seul l'Epstein Barr Virus (EBV) semble être corrélé à la survenue de la SEP. En effet, 99% des SEP adultes sont séropositifs à l'EBV. De plus, la répartition de l'EBV et de la SEP sont superposables. L'EBV est le seul agent qui infecte et module les LB impliqués dans la SEP.

Par ailleurs, une association entre un antécédent de mononucléose et de SEP a été montrée (la mononucléose fait partie des virus à EBV). (12–15)

- Les vaccins

Le rôle des vaccins sur le déclenchement d'une SEP et surtout le rôle du vaccin contre l'hépatite B est un débat français. Plusieurs études ont été réalisées mais aucune ne démontre un lien entre vaccin et SEP. (16,17)

Les recommandations actuelles sont d'éviter la vaccination hépatite B chez les patients qui ont un antécédent familial de SEP. (18)

- Alimentation – Obésité

Plusieurs études ont été menées concernant le surpoids chez les patients atteints de SEP.

Il a été montré qu'un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> à 18 ans augmente d'environ 2,25 fois le risque de développer une SEP, et qu'un IMC supérieur à 27 kg/m<sup>2</sup> à 20 ans augmente de deux fois le risque de développer une SEP. Dans ces études, la comparaison était faite par rapport à des sujets de poids normal (selon l'OMS, la normalité correspond à un IMC compris entre 18,5 et 25).

Le mécanisme provoquant cette augmentation d'incidence chez les personnes obèses n'est pas connu. Cependant les obèses ont moins de vitamine D : une augmentation de 10% de l'IMC ferait baisser de 4% la vitamine D circulante. (19,20)

- Stress

Le rôle du stress sur la survenue de poussées ainsi que sur le déclenchement de la pathologie a été étudié. Les résultats sont assez contradictoires. Ceci peut s'expliquer par le fait que le stress est difficilement quantifiable et mesurable, et présente une sévérité et une chronicité variable. (12)

## 1.5 Physiopathologie

Après un rappel sur le tissu nerveux et le fonctionnement de la transmission neuronale, nous décrivons la physiopathologie de la SEP

### 1.5.1 Histologie du tissu nerveux

Le tissu nerveux est composé de deux types de cellules : les neurones et les cellules gliales (ou gliocytes). Les neurones sont des cellules nerveuses excitables qui modifient leur potentiel de membrane en réponse à un stimulus. Ils produisent et transmettent des signaux électriques. Les cellules gliales sont plus petites, non excitables et elles entourent, soutiennent, nourrissent et protègent les neurones. Elles maintiennent l'homéostasie dans le liquide interstitiel qui baigne les neurones (isolent des courants électriques). (21)

#### 1.5.1.1 Les cellules gliales

Ce sont des cellules de soutien qui remplissent tous les vides entre neurones car les neurones sont fragiles. Six types de cellules gliales sont dénombrés : les astrocytes, les oligodendrocytes, les microglies, les épendymocytes, les cellules de Schwann ainsi que les cellules satellites.

Dans le SNC, il y a :

- les astrocytes qui sont en contact avec les vaisseaux et le neurone (ils captent les substances tels que nutriments et métabolites énergétiques et assurent leur redistribution au sein du système nerveux). Ils forment une partie de la BHE et assurent le support mécanique des neurones ;
- les microglies qui peuvent former des macrophages centraux et phagocyter les cellules mortes ainsi que les corps étrangers ;
- les épendymocytes, cellules épithéliales qui forment la paroi des ventricules cérébraux ;
- les oligodendrocytes qui forment la gaine de myéline.



Dans le système nerveux périphérique (SNP), il est retrouvé :

- les cellules de Schwann qui forment la gaine de myéline ;
- les cellules satellites gliales dont le rôle n'a pas encore été totalement élucidé.

Contrairement aux neurones les cellules gliales peuvent se multiplier.

Par conséquent, il y a deux types de cellules gliales qui forment la gaine de myéline :

- les cellules de Schwann dans le SNP ;
- les oligodendrocytes dans le SNC.

#### 1.5.1.2 La gaine de myéline

La gaine de myéline est une enveloppe blanche lipoprotéique qui entoure la plupart des neurones. Elle se forme par enroulement du prolongement d'une cellule de Schwann autour d'un axone. Il se forme plusieurs épaisseurs. (21) La gaine de myéline protège le neurone et l'isole électriquement des autres neurones. Par ailleurs, il existe des intervalles où les cellules de Schwann ne se touchent pas : les nœuds de Ranvier. L'influx nerveux saute de nœud de Ranvier en nœud de Ranvier, c'est ce qui est appelé la propagation saltatoire qui a pour but d'augmenter la vitesse de propagation. (21) Ainsi, la présence de la gaine de myéline augmente la vitesse de propagation de l'influx nerveux par 150.

#### 1.5.1.3 Le neurone

Le neurone est l'unité structurale et fonctionnelle du système nerveux. Il mesure entre 5 et 140  $\mu\text{m}$  et il n'a pas de centriole (car il n'y a pas de mitose). Il est capable de répondre à des stimulations en engendrant et propageant l'information sous la forme d'influx nerveux. Le neurone est constitué d'un corps cellulaire, le soma, de dendrites et d'un axone (Figure 6).

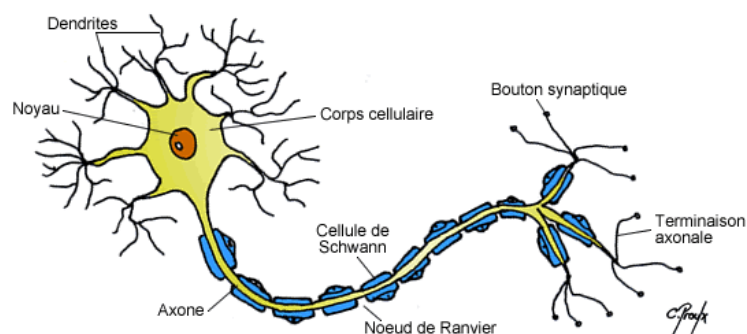


Figure 6 : Le neurone (22)

Au niveau du corps cellulaire il y a une synthèse importante de protéines. Les neurofilaments assurent le transport de ces protéines notamment le long de l'axone.

Les dendrites réceptionnent les informations. Ces dernières peuvent être excitatrices ou inhibitrices et sont intégrées au niveau du corps cellulaire. Si la dépolarisation (excitation) est suffisante, un nouvel influx nerveux est généré et transmis. (21) La zone où est généré le nouvel influx nerveux est le cône d'implantation : c'est la zone gâchette. L'influx circule ensuite le long de l'axone pour être transmise à la cellule suivante.

#### *1.5.1.4 Les prolongements neuronaux*

L'encéphale et la moelle épinière contiennent à la fois le corps cellulaire et les prolongements neuronaux. Le SNP (sauf les ganglions) est composé de prolongements neuronaux. Dans le SNC les prolongements neuronaux se regroupent en faisceaux et tractus, et dans le SNP ils se regroupent en nerfs. (21)

#### *1.5.2 La synapse*

Au niveau de la synapse, un neurone émetteur transmet un signal à un neurone récepteur ou à un autre type de cellule. Cette transmission se fait au moyen d'un neurotransmetteur libéré par le neurone pré-synaptique et stimulant des récepteurs situés au niveau post-synaptique. Des récepteurs du neurotransmetteur (autorécepteurs) sont également localisés au niveau pré-synaptique. La stimulation de ces autorécepteurs modulent la libération du neurotransmetteur. Il est à noter que sont également présents au niveau pré-synaptiques des récepteurs pour d'autres neurotransmetteurs que celui sécrété par le neurone concerné (hétérorécepteurs). Ainsi, la sécrétion du neurotransmetteur est également modulable par d'autres neurones du système nerveux.

##### *1.5.2.1 Potentiel de repos, polarisation*

Il est parlé de potentiel de repos car dans toutes les cellules la charge électrique est différente de celle du milieu extracellulaire. Cette différence, appelée potentiel membranaire, est créée par les différences dans la composition du milieu intérieur et extérieur dû à la présence d'ions qui ne passent pas la membrane.

Le potentiel dans un neurone au repos est en moyenne de -70 mV (entre -40 et -90mV selon le type de neurone) car l'intérieur de la cellule est chargé négativement et l'extérieur est chargé positivement. Ce potentiel de repos n'existe qu'à travers la membrane c'est-à-dire que les solutions intérieures et extérieures sont électriquement neutres. (21)

#### *1.5.2.2 Concentrations en ions de chaque côté de la membrane*

L'extérieur du neurone possède un léger surplus d'ions positifs notamment grâce aux cations  $\text{Na}^+$  (et un peu de  $\text{K}^+$ ) par rapport aux anions ( $\text{Cl}^-$  pour la plupart). L'intérieur du neurone a un léger surplus d'éléments négatifs notamment grâce aux protéines et aux phosphates par rapport aux  $\text{K}^+$  et  $\text{Na}^+$ . (21)

#### *1.5.2.3 Neurotransmission chimique*

La nature de la réponse post-synaptique dépend du neurotransmetteur et du type de récepteur stimulé par ce dernier. La réponse engendrée peut être inhibitrice ou excitatrice.

L'amplitude de la réponse au neurotransmetteur dépend elle-même de la quantité de neurotransmetteurs libérés, du nombre de récepteurs et de leur état. En effet, le nombre de récepteurs fluctue de manière importante car le cerveau a une certaine plasticité. Par exemple quand un neurone n'est pas suffisamment activé il y a augmentation du nombre de récepteurs de surface. S'il est trop stimulé il y a diminution du nombre de récepteurs.

Les récepteurs peuvent être plus ou moins activables et peuvent être désensibilisés c'est-à-dire qu'ils fixent le ligand mais qu'ils y sont insensibles. (21)

#### *1.5.2.4 Acides aminés neurotransmetteurs*

Il existe au niveau du SNC des acides aminés excitateurs et des acides aminés inhibiteurs. Les acides aminés excitateurs (glutamate et aspartate) entraînent, suite à la stimulation de leurs récepteurs, l'entrée dans la cellule post-synaptique de calcium et de sodium. Cette entrée de charge positive induit une dépolarisation cellulaire permettant la génération d'un potentiel d'action.

Les acides aminés inhibiteurs (GABA et glycine en grande majorité,  $\beta$ -alanine et taurine dans une moindre mesure) laissent entrer le chlore. Cette entrée de charge négative entraîne l'hyperpolarisation de la cellule, ce qui diminue la possibilité de générer un potentiel d'action.

Pour un neurotransmetteur donné, il existe plusieurs sous-types de récepteurs qui lui sont spécifiques. C'est la présence ou l'absence de certains de ces sous-types de récepteur qui va générer dans le neurone post-synaptique une cascade de réactions chimiques particulières. Celle-ci mènera à l'excitation ou à l'inhibition de ce neurone.

### 1.5.3 Physiopathologie de la SEP

La théorie du « mimétisme moléculaire » suppose qu'à la suite d'une rencontre avant l'âge adulte avec des agents pathogènes ayant des antigènes communs avec la myéline, des clones lymphocytaires sont générés par le système immunitaire pour attaquer ces agents infectieux. Plusieurs années après, ces clones se réactivent et entrent dans le SNC après avoir passé la BHE. Ils reconnaissent alors de façon anormale la myéline comme un corps étranger (reconnaissance de la protéine en commun avec les agents infectieux) et l'attaquent.

Au niveau des tissus lymphoïdes secondaires, les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) présentent aux LT CD4+ des peptides grâce au complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH II) présent à la surface de des cellules. Les LT reconnaissent les antigènes, s'y fixent grâce au TCR (T Cell Receptor) et s'activent de cette manière afin de se différencier. La différenciation va se faire suivant les cytokines qui ont été libérées par le CPA :

- si ce sont des cytokines IL-12 qui sont libérées par les CPA, elles vont générer des lymphocytes Th1 (lymphocyte T helper de type 1) qui vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires IFN $\gamma$  et TNF $\alpha$  ;
- si ce sont des cytokines IL-14 qui sont libérées par les CPA, elles vont générer des lymphocytes Th2 (lymphocyte T helper de type 2) qui vont sécréter des cytokines anti-inflammatoires IL-4 ;
- si ce sont des cytokines IL-6, IL-21, IL-23 ou encore TGF $\beta$  qui sont libérées par les CPA, elles vont générer des lymphocytes TH17 qui vont ensuite permettre le relargage de cytokines pro-inflammatoires IL-17 et IL-22.

Une fois les lymphocytes différenciés, ils passent dans la circulation sanguine : ceci leur est possible via le récepteur à la sphingosine-1-phosphate exprimé à leur surface. En temps normal, l'accès au SNC est limité par la BHE grâce aux jonctions serrées entre les cellules endothéliales. Cependant, une fois que les lymphocytes différenciés sont dans la circulation générale, ils vont se fixer avec les sélectines sur des cellules endothéliales de la BHE. En présence de TNF $\alpha$  et d'IFN $\gamma$ , les cellules endothéliales de la BHE vont sur-exprimer les glycoprotéines CD54 et CD106 à leur surface. Elles vont se fixer avec LFA-1 (Lymphocyte Function Associated Antigen) et l'intégrine  $\alpha$ 4 $\beta$ 1. Il s'agit d'une forte adhérence entre les cellules endothéliales de la BHE et les lymphocytes. Ainsi les lymphocytes vont franchir la BHE.

Pour accéder au SNC, les lymphocytes doivent d'abord passer la matrice extra cellulaire. Ceci est rendu possible grâce à des métallo-protéinases qui sont produites par les cellules endothéliales, les cellules gliales du SNC ainsi que par les lymphocytes eux-mêmes.

Arrivés dans le SNC, les lymphocytes seront à nouveau activés, par des CPA locaux qui présentent un antigène du SNC. Cette réactivation engendre toute une procédure pour aboutir aux lésions de la gaine de myéline, selon les étapes ci-après :

- les cellules CD4+ Th1 libèrent des cytokines pro-inflammatoires ;
- activation de CPA locaux ;
- les cytokines pro-inflammatoires activent les microglies, qui génèrent des radicaux libres (oxyde nitrique notamment) ainsi que des protéases qui vont dégrader les tissus ;
- la BHE va devenir « défaillante » ce qui augmente sa perméabilité ;
- d'autres agents inflammatoires (macrophages notamment) seront recrutés et activés, d'où une libération de médiateurs de l'inflammation (dérivés réactifs de l'oxygène, oxyde nitrique, IL-1, TNF $\alpha$ ) au niveau de l'inflammation ce qui accentue la dégradation de la myéline ;
- les chimiokines se fixent sur leurs récepteurs, ce qui permet de recruter des LT, des cellules dendritiques et des monocytes au sein du SNC ;
- Les LB sont recrutés et libèrent des immunoglobulines (Ig). Ces Ig attaquent la myéline et provoquent des lésions. (23–25)

Le mécanisme exact de démyélinisation n'est pas connu, cependant plusieurs théories ont été mises en évidence. Luchinetti s'est penché sur la question en l'an 2000 afin de différencier 4 modèles de démyélinisation :

- le premier modèle met en jeu l'immunité cellulaire car ce sont principalement les LT qui sont les cellules médiatrices. Ce sont les macrophages et leurs toxines qui vont aller ronger directement la gaine de myéline ce qui va provoquer la démyélinisation ;
- le deuxième modèle, qui est le plus représenté chez les patients, met en jeu l'immunité humorale. Ce sont les Ac qui vont attaquer la gaine de myéline ;
- le troisième modèle est une pathologie de l'oligodendrocyte distal qui aboutit à une apoptose de l'oligodendrocyte et ainsi à une démyélinisation ;
- Le quatrième et dernier modèle de démyélinisation (minoritaire) est dû à une dégénérescence de l'oligodendrocyte qui va être suivie d'une démyélinisation.

La démyélinisation, quelque soit son mécanisme, conduit à une atteinte aigüe de l'axone d'où une activation des macrophages et des LT cytotoxiques et une chronicité de l'atteinte. (26,27)

Normalement, lorsque la gaine de myéline est détruite, elle est reformée grâce à de nouveaux oligodendrocytes, d'où un phénomène « réversible » avec une remyélinisation des fibres et une conduction nerveuse qui repart à la normale. C'est ce qui explique qu'après chaque poussée il y ait une amélioration des signes neurologiques, c'est la phase de récupération. Malheureusement, au fur et à mesure des années, la SEP évolue et certains signes sont de moins en moins réversibles car à chaque attaque de la gaine de myéline, il y a une dégradation des oligodendrocytes des surtout des axones d'où une remyélinisation insuffisante. Le terme de « plaques » (du néerlandais « plaken », dur) désigne le « durcissement des tissus » issus de la dégradation et de la remyélinisation au sein de la substance blanche. (23,24)

## 1.6 Diagnostic

Le diagnostic de SEP repose sur un ensemble de critères, non spécifiques lorsqu'ils sont pris séparément. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire du patient, l'examen clinique puis neurologique, et des examens complémentaires tels qu'une imagerie à résonance magnétique (IRM). L'IRM permettra de donner des critères de dissémination spatiale et temporelle de l'atteinte du SNC du patient.

En 1983 les critères diagnostiques de la SEP ont été définis par Charles Poser (voir Annexe 1). Ces critères ont été redéfinis par McDonald en 2001 par l'ajout de l'IRM, puis révisés en 2005 ainsi qu'en 2010 par Polman (voir Annexe 2). (28–31)

L'échelle de Cotation du Handicap, appelée en anglais Expanded Disability Status Scale (EDSS) est une échelle de cotation clinique, utilisée par les neurologues, qui permet d'évaluer le handicap des patients atteints de SEP. Cette échelle qui s'étend de 0 à 10, se compose de 20 stades (incrémentations de 0,5 entre chaque stade). Le niveau 0 est « examen neurologique normal » et le niveau 10 est « Décès lié à la SEP ». Cette échelle de cotation fut mis au point par Kurtzke JF en 1983. (32) (voir Annexe 3)

### 1.6.1 Symptomatologie

Plusieurs types de troubles, servant pour le diagnostic de la SEP peuvent être identifiés. Il s'agit de déficits moteurs, de troubles sensitifs, sphinctériens, sexuels, oculaires, cognitifs ainsi qu'une fatigue

- Déficits moteurs

Les déficits moteurs sont fréquents car la SEP peut atteindre la myéline du SNC en tout point, depuis la capsule interne jusqu'au cône terminal.

Il est donc possible d'observer tous les types de déficit moteur, de la monoplégie à la tétraplégie. La plupart du temps, le déficit s'installe progressivement. Cependant, parfois, une installation brutale peut mimer un accident vasculaire cérébral. Dans tous les cas, le déficit est de type central, pyramidal, prédominant sur les extenseurs au membre supérieur et sur les raccourcisseurs au membre inférieur.

Ces déficits moteurs se traduisent par une baisse de la force musculaire d'un ou plusieurs membres avec fatigabilité à l'effort, gêne à la marche, parfois difficulté à la préhension des objets. Au fil du temps, il peut s'associer à cette faiblesse musculaire une raideur des membres ou plus rarement une spasticité. La gêne et les douleurs engendrées par la spasticité peuvent justifier la mise en route d'un traitement spécifique. (33)

- Troubles sensitifs

Les troubles sensitifs se manifestent par des paresthésies ou dysesthésies avec picotements, fourmillements, sensations de chaud, de froid, de ruissellement sur la peau ou de marcher avec du caoutchouc, d'hypoesthésie ou d'anesthésie d'un membre. Les troubles sensitifs les plus caractéristiques touchent la moelle épinière et se traduisent par une sensation de striction des membres inférieurs localisant la ceinture médullaire. Par ailleurs, les décharges électriques parcourant le rachis et les membres inférieurs (appelé signe de Lhermitte) sont souvent observés dans la SEP (bien que ce ne soit pas pathognomonique de la SEP). (33)

- Troubles sphinctériens

Au début de la pathologie, à peine 10 % des malades ont des troubles urinaires. En revanche, après 5 ans d'évolution, 80 % des patients sont concernés. Les troubles urinaires témoignent d'une atteinte de la moelle sacrée. Quand ils sont présents à un stade initial, ils touchent le sphincter vésical. Les patients se plaignent alors d'une part de pollakiurie, d'impériosité et d'incontinence qui témoignent d'une hyperactivité vésicale, et d'autre part, d'une dysurie, conséquence d'une hypocontractilité du détrusor et/ou de la dyssynergie vésicosphinctérienne, souvent invalidantes en particulier sur le plan social. Une mauvaise vidange vésicale peut résulter de ces troubles, source d'infections urinaires. (34,35)

- Troubles sexuels

Les troubles sexuels concernent 70 à 90 % des hommes 10 ans après le début de la maladie. Il s'agit essentiellement d'une instabilité de l'érection et de difficultés d'éjaculation. Chez les femmes, il semble que des troubles soient présents, à type de sécheresse vaginale, de baisse de la libido, ou encore de dyspareunie. (33)

- Troubles oculaires

Les troubles visuels sont une des raisons de consultation les plus fréquentes entraînant une découverte de la SEP.

- Névrite optique rétrobulbaire (NORB)

L'atteinte inflammatoire du nerf optique provoque une baisse d'acuité visuelle avec parfois des douleurs rétro-bulbaires. Dans de rares cas, un œdème papillaire est retrouvé, induisant ainsi une neuropapillite. L'évolution est favorable en quelques semaines dans la majorité des cas, avec ou sans traitement. Cependant des séquelles irréversibles peuvent apparaître après plusieurs poussées. (26)

- Ophtalmoplégie inter-nucléaire

Une atteinte du faisceau longitudinal médial (anciennement bandelette longitudinale postérieure) au niveau de la substance blanche va provoquer un nystagmus, c'est-à-dire une alternance de mouvement oculaire de va-et-vient, mais d'un seul côté (un seul œil) de l'œil en abduction (œil qui effectue une rotation vers l'extérieur du visage) (Figure 7). (26)

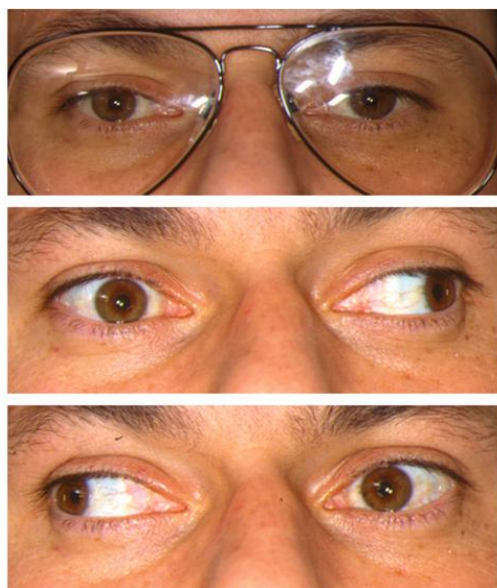


Figure 7 : Ophtalmoplégie internucléaire (36)



- Troubles cognitifs

En général, les troubles cognitifs apparaissent plusieurs années après le début de la SEP.

L'atteinte de la cognition, qui comprend des difficultés de concentration et de mémorisation, concerne 50 % des patients.

- Fatigue

Cinquante à 90% des patients souffrant de SEP signalent une fatigue sévère. Elle apparaît rapidement après un effort minimal et le temps de récupération est plus long que dans le cas d'une fatigue normale. Cette fatigue peut être responsable d'une exacerbation des autres symptômes de la maladie et altère la qualité de vie. Elle peut également être la traduction d'une dépression, la conséquence d'une poussée ou d'un traitement ou encore de troubles du sommeil, secondaires à des troubles nocturnes ou à des douleurs. (33)

- Autre type de trouble

La dépression est fréquente et peut survenir en réaction à la maladie ou représenter un véritable syndrome organique lié à la SEP (34).

L'euphorie décrite classiquement dans la SEP est caractérisée par un état permanent d'optimisme et de satisfaction malgré un état d'invalidité dont le patient est conscient. Elle est plus fréquente dans les stades évolués de la maladie (26).

## 1.6.2 Examens complémentaires

### 1.6.2.1 IRM

L'IRM est aujourd'hui un examen complémentaire de choix pour le diagnostic de la SEP. Associée à la clinique, elle permet de mettre en évidence les lésions de démyélinisation induites par la pathologie. L'intérêt pronostique de l'IRM a, par ailleurs, été montré à la fois après un premier événement neurologique cliniquement isolé, mais également au cours de l'évolution de la maladie. (37)

L'injection intraveineuse d'un produit de contraste, le gadolinium, lors d'une imagerie en séquence conventionnelle T1, permet de détecter des zones de rupture de la BHE secondaires à l'inflammation et ainsi de visualiser les lésions actives, qui datent toutes de moins de trois mois (Figure 8). (37)

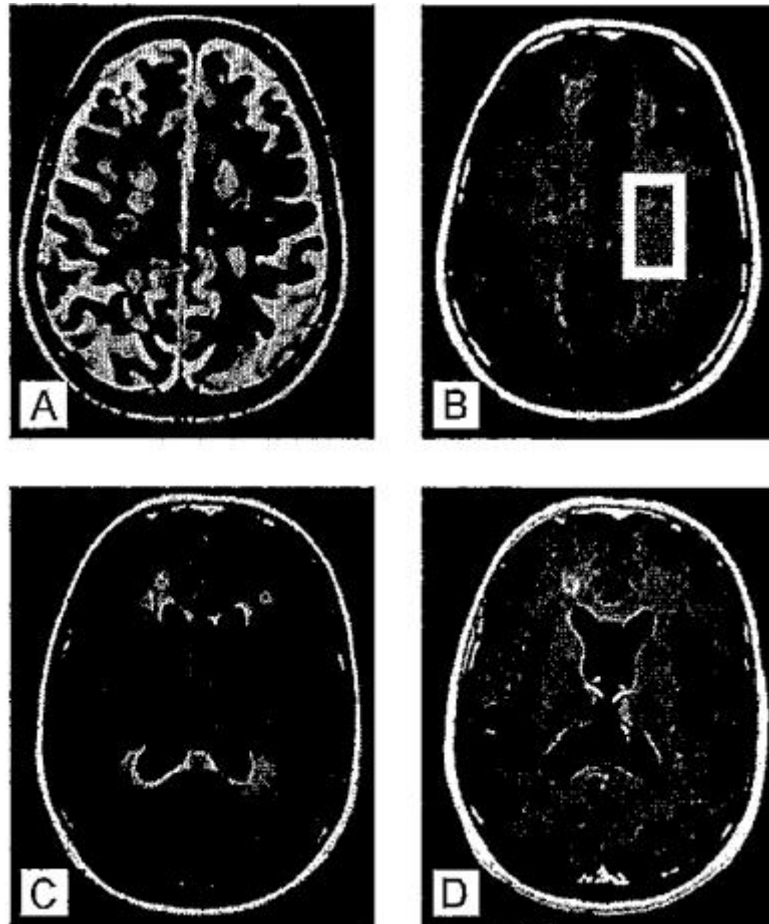


Figure 8 : IRM cérébrale conventionnelle en séquence pondérée T2 (A), T1 (B), FLAIR (C) T1-gadolinium (D) dans une SEP évoluée. (37)

#### 1.6.2.2 Examen du liquide céphalorachidien

L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) n'est plus nécessaire pour établir le diagnostic de SEP. En effet, les critères cliniques et radiologiques, en démontrant la dissémination spatio-temporelle, peuvent être suffisants si les diagnostics différentiels ont été éliminés.

Cependant, la ponction lombaire, dont l'objectif est de prélever du LCR pour l'analyser, reste l'examen paraclinique de référence quand l'IRM n'a pas permis de conclure. Elle permet de confirmer la présence d'une inflammation du SNC et d'éliminer les diagnostics différentiels de la SEP. Les résultats de l'analyse du LCR sont ainsi intégrés dans les critères diagnostiques de la SEP.

Tout d'abord, l'analyse cytologique montre chez 35% des patients atteints de SEP une élévation modérée du nombre de cellules dans le LCR. Cette élévation est généralement inférieure à 20 éléments/mm<sup>3</sup> et touche principalement les lymphocytes. Si l'augmentation est supérieure à 50 éléments/mm<sup>3</sup>, le diagnostic de SEP doit être remis en question.

L'analyse biochimique révèle, quant à elle, dans un quart des cas, une protéinorachie légèrement augmentée.

Par ailleurs, l'étude du LCR par focalisation isoélectrique permet d'affiner la présence d'un processus inflammatoire limité au SNC. La présence de bandes oligoclonales liée à une synthèse locale intrathécale d'immunoglobulines dans le LCR a une sensibilité de 95% et une spécificité de 90%. En outre, l'élévation de l'index des IgG est présente dans 70% des cas. À l'opposé le bilan sanguin ne montre aucun signe inflammatoire. (35)

#### *1.6.2.3 Étude des potentiels évoqués*

L'étude des potentiels évoqués permet l'exploration de la vitesse de conduction nerveuse visuelle, sensitive ou motrice en réponse à des stimuli. S'il y a une atteinte du SNC sur le trajet d'un influx nerveux, celui-ci est moins rapide et le potentiel évoqué est retardé. Avec cette technique, les troubles de la conduction peuvent être détectés avant même l'apparition de symptômes cliniques.

Cependant, les potentiels évoqués sont peu contributifs dans la démarche diagnostique de SEP depuis les progrès de l'IRM. Ils ne sont plus utilisés que pour démontrer la dissémination spatiale des lésions en cas de défaillance de la clinique et de l'IRM. Les potentiels évoqués visuels (PEV) restent les plus pratiques. Ils permettent de mettre en évidence un trouble de conduction du nerf optique. Ils ont un intérêt en cas de symptôme atypique, de confirmation d'un déficit clinique passé inaperçu ou d'un mode de début progressif d'emblée. (35)

#### *1.6.2.4 Prise de sang*

Les prises de sang vont surtout servir à écarter le diagnostic des pathologies qui miment la SEP. Ce sont notamment des pathologies qui affectent le SNC mais aussi d'autres organes : lupus, sarcoïdose, maladie de Behcet, syndrome de Gougerot-Sjögren... Certaines maladies infectieuses seront aussi recherchées, notamment la maladie de Lyme, très répandue dans les régions forestières. Les signes cliniques et radiologiques de cette pathologie sont proches de la SEP. (26)

## 2 Les traitements

Nous allons dans cette partie présenter les traitements de la SEP disponibles avant la mise sur le marché du Tecfidera®.

### 2.1 Objectifs

Les objectifs de la prise en charge de la SEP sont la baisse de la fréquence, de l'intensité et de la durée des poussées, le ralentissement de la progression de la maladie, la prévention des complications liées au handicap, et le soutien et l'accompagnement social des patients et de leurs aidants. Il n'existe pas de traitement curatif de la SEP.

C'est pourquoi il y a 3 classes de médicaments : en premier lieu nous allons évoquer le traitement symptomatique, qui va permettre de stabiliser les symptômes de la SEP et ainsi limiter les conséquences fonctionnelles de la pathologie. Nous nous attacherons ensuite au rôle de la corticothérapie dans le traitement des poussées. Enfin, nous envisagerons le traitement de fond qui permet d'éviter la survenue de nouvelles manifestations de la maladie. Le traitement de fond agit sur l'évolution même de la SEP. (38)

### 2.2 Le traitement symptomatique

L'absence de véritable traitement efficace souligne l'importance de traitements symptomatiques des handicaps. La rééducation motrice permet de préserver le maximum d'autonomie, et d'être le moins possible en position couchée. Un soutien psychologique par un psychologue et/ou une relaxation, voire des médicaments antidépresseurs ou anxiolytiques, permettent de traiter les troubles anxigènes ainsi que la dépression.

- Problèmes urinaires

Les anticholinergiques oraux, comme le Ditropan® (oxybutynine), ou le Ceris® (chlorure de trospium), l'Urispas® (flavoxate), ou éventuellement un imipraminique ayant une AMM pour l'énurésie nocturne de l'enfant (clomipramine, amitriptyline, imipramine), permettent une relaxation du détrusor en cas de miction impérieuse. En cas de rétention vésicale, les alpha-bloquants, comme le Xatral® (alfuzosine) sont prescrits hors AMM. Le recours en plus à un autosondage ou à un hétérosondage est parfois nécessaire.

Le maintien d'une diurèse suffisante et régulière par des apports hydriques supérieurs à 1800 ml/j, ainsi que l'acidification des urines par l'ajout d'acide ascorbique (Vitamine C) par voie orale est nécessaire à la prévention des infections urinaires. La surveillance régulière de l'examen

cytobactériologique des urines (ECBU) permet de surveiller les infections urinaires chez les malades. Toute infection urinaire doit être traitée rapidement.

- Problèmes digestifs

Grâce à un régime spécifique riche en fibres, à la prise de laxatifs osmotiques doux, ou à l'utilisation de lavements (moins conseillé car un peu irritant pour le système digestif), la constipation pourra être traitée, voire même évitée.

- Hyperthermie

L'hyperthermie, qui peut être à l'origine de manifestations paroxystiques (à type de tremblements, sueurs, nausées, étourdissements), est prévenue par l'évitement de bains chauds ou de la chaleur, et en donnant un traitement antipyrétique (type paracétamol) en cas de fièvre.

- Complication de décubitus

Pour éviter les complications de décubitus (escarres, phlébites...) chez les patients âgés grabataires et lors des poussées prolongées, des massages aux points d'appuis peuvent être pratiqués. Par ailleurs des changements fréquents de position et un matelas anti-escarre de prévention seront mis en place, ainsi que des anticoagulants à dose préventive, et une kinésithérapie.

- Spasticité

La spasticité doit être respectée si elle est discrète, car elle peut en partie compenser la gêne fonctionnelle liée au déficit moteur. En revanche, si elle est marquée, elle peut majorer une incapacité motrice et provoquer des douleurs, voire orienter vers une perte d'autonomie. La spasticité diffuse se traite *per os* avec des myorelaxants comme le baclofène (Liorésal®), ou le dantrolène (Dantrium®), qui doivent être instaurés de façon progressive. Il est aussi possible d'utiliser hors AMM les benzodiazépines, ou la gabapentine (Neurontin®). En cas d'inefficacité, la tizanidine (Sirdalud®), qui fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative, peut également être utilisée. Dans les formes très sévères, permanentes et rebelles, le baclofène peut être utilisé par voie intrathécale, par pompe sous-cutanée (SC). Il est parfois nécessaire d'avoir recours à des interventions de chirurgie fonctionnelle. La toxine botulique par voie intramusculaire (IM) est parfois utilisée en cas de spasticité focale avec retentissement fonctionnel.

- Fatigue

Devant une fatigue aiguë, concomitante à une poussée, le traitement de cette fatigue est celui de la poussée. La fatigue chronique ne contre-indique ni la kinésithérapie, ni l'effort physique, mais elle peut être améliorée par le fractionnement des efforts et l'adaptation du rythme de vie. Aucun traitement n'a fait actuellement la preuve de son efficacité. L'amantadine ainsi que la L-carnitine sont parfois utilisées hors AMM.

Pour la douleur, les dysesthésies ou encore les névralgies, la prise en charge se fait grâce à la carbamazépine (Tégréto<sup>®</sup>), ou le clonazépam (Rivotril<sup>®</sup>). Le choix de la molécule dépend de l'origine de la douleur (douleurs neuropathiques, algies rebelles, douleurs de type cordonales postérieures ou spinothalamiques, douleurs liées à la spasticité, aux troubles posturaux, aux escarres...). Les antidépresseurs tricycliques ont montré une efficacité antalgique dans la prise en charge des douleurs neuropathiques ou cordonales postérieures. Les antiépileptiques agissent sur les névralgies aiguës et les douleurs chroniques neuropathiques et cordonales postérieures.

- Tremblements

Différents traitements sont utilisés hors de leur indication pour le traitement des tremblements et des mouvements anormaux : clonazépam, primidone, isoniazide. Seul le propranolol à 40mg a l'AMM dans les tremblements. (22,23)

### 2.3 Le traitement des poussées

Les corticoïdes sont le traitement de base des poussées. Ils sont prescrits à forte dose et sur une courte période. En effet, au long court, la corticothérapie provoque de nombreux effets secondaires : syndrome de Cushing, aménorrhée, hyperlipidémie hypercatabolisme protidique, hyperglycémie, hypertension artérielle, hypokaliémie, ostéoporose, retard de croissance, vergetures, troubles de la pilosité, retard de cicatrisation, inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire... (39)

L'objectif de la corticothérapie est de réduire la durée et l'intensité d'une poussée. Cependant les corticoïdes n'ont aucun effet préventif sur les poussées futures et n'ont aucune influence sur le pronostic à moyen et long terme. Leur usage est réservé uniquement lors de poussées modérées à sévères et invalidantes. Les premiers effets du traitement par glucocorticoïdes sont souvent ressentis après 8 à 10 jours. (40)

Les propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives des corticoïdes permettent de diminuer l'inflammation, rétablir l'intégrité de la BHE et ainsi de faciliter la remyélinisation, améliorant la conduction axonale. (39)

Dans la majorité des cas, la méthylprednisolone (Solumédrol®) est utilisée en IV à la posologie de 1 g par jour pendant 3 à 5 jours. S'il y a une allergie au Solumédrol®, le traitement peut être remplacé par du bétaméthasone (Célestène®). Parfois ce traitement est suivi d'une corticothérapie *per os* par prednisolone (Solupred®) ou prednisone (Cortancyl®) à 1 mg/kg/j initialement, puis à dose rapidement dégressive sur une durée totale de trois semaines. Ce relais *per os* n'est pas validé par des essais cliniques. En cas d'administration IV impossible, les corticoïdes peuvent être pris *per os*, sur une période équivalente. (23,40)

Malgré la bonne tolérance du traitement, quelques effets indésirables peuvent apparaître, comme une rétention hydrosodée, une hypokaliémie, des ulcères gastroduodénaux, une euphorie, une excitation, une insomnie ou une asthénie. Dans le cas d'un patient qui souffre d'une affection non traitée, certaines complications infectieuses peuvent survenir, d'où l'importance de rechercher un foyer infectieux présent avant l'administration du glucocorticoïde et de le traiter. Avant chaque perfusion, un électrocardiogramme (ECG) est pratiqué en raison du risque de survenue de tachycardie et, exceptionnellement, de troubles du rythme cardiaque. Le patient doit suivre un régime pauvre en sucre et en sel. Sa tension artérielle, sa kaliémie, et sa glycémie seront surveillées (40).

## 2.4 Les traitements de fond

Dans les formes RR, le traitement de fond est fortement recommandé. En agissant sur la partie inflammatoire de la pathologie, les traitements de fond réduisent le nombre de poussées et ainsi diminuent la progression du handicap. Dans cette partie ne seront abordés que les traitements de fond de la forme RR.

### 2.4.1 Les interférons $\beta$

Les interférons (IFN)  $\beta$  sont des cytokines. Ce sont des protéines sécrétées physiologiquement par les fibroblastes lors d'une infection virale, ou suite à des inducteurs biologiques. Ils agissent à plusieurs niveaux :

- ils limitent l'adhésion des LT activés à l'endothélium vasculaire, ce qui limite le passage des LT activés dans le SNC ;
- ils inhibent la synthèse de métalloprotéinases matricielles ce qui réduit la perméabilité de la BHE, contribuant ainsi à limiter le passage de LT activés dans le SNC ;

- ils agissent sur les cellules microgliales qui s'opposent à l'action de l'IFN  $\lambda$ . Ceci diminue la production de TNF $\alpha$ , IL1 et d'oxyde nitrique, contribuant ainsi à inhiber la production de IL12, et à diminuer l'atteinte des oligodendrocytes ;
- ils induisent les cytokines anti-inflammatoires (IL4, IL5, IL6, IL10, TGF $\beta$ ), ce qui favorise une réponse Th2 anti-inflammatoire, au profit d'une réponse Th1 pro-inflammatoire.

Tout ceci va permettre de réduire le phénomène de démyélinisation et ainsi diminuer la fréquence des poussées. (41)

#### 2.4.1.1 Spécialités

En France, les spécialités d'IFN commercialisées sont Avonex<sup>®</sup> et Rebif<sup>®</sup> pour les IFN $\beta$ 1a, ainsi que Betaferon<sup>®</sup> et Extavia<sup>®</sup> pour les IFN $\beta$ 1b (Betaferon<sup>®</sup> et Extavia<sup>®</sup> sont des biosimilaires).

Ces 2 formes d'IFN sont chimiquement proches. L'IFN $\beta$ 1a correspond à un IFN $\beta$ 1b sur lequel un acide aminé a été substitué, puis glycosylé. Ce sont des formes injectables.

La dose de Betaferon<sup>®</sup>/Extavia<sup>®</sup> est de 8 MUI un jour sur deux en SC. Celle d'Avonex<sup>®</sup> est de 30pg une fois par semaine en IM, et celle de Rebif<sup>®</sup> est de 22 ou 44 pg trois fois par semaine en SC. (40)

#### 2.4.1.2 Indications

Les indications des IFN  $\beta$  sont :

- patients qui ont fait 2 poussées en 2 ans (3 ans pour Avonex<sup>®</sup>) en ambulatoire ;
- suite à événement démyélinisant avec processus inflammatoire actif (qui a nécessité une injection IV de corticoïdes), et considéré à haut risque de développement d'une SEP cliniquement définie (après avoir écarté les autres diagnostics). (40)

#### 2.4.1.3 Efficacité - Intérêt dans la SEP

Les études multicentriques de bon niveau ont démontré que les IFN $\beta$  :

- réduisent de 30% la fréquence des poussées ;
- diminuent de 50 à 70% le nombre de nouvelles lésions visibles à l'IRM chez les patients atteints de SEP-RR ;
- n'ont pas d'effet positif sur les lésions constituées du SNC ; (42)
- retardent de quelques mois la progression du handicap moteur. (43)



Les études INCOMIN, EVIDENCE et une étude danoise ont comparé l'efficacité et la tolérance des IFN, respectivement entre l'IFN $\beta$ 1b en SC à l'IFN $\beta$ 1a en IM, entre l'IFN $\beta$ 1a en SC à l'IFN $\beta$ 1a en IM, et entre l'IFN $\beta$ 1a en SC à l'IFN $\beta$ 1b en SC. Ces études prospectives ont mis en évidence :

- une efficacité modérée supérieure du Betaferon<sup>®</sup> par rapport à l'Avonex<sup>®</sup> ;
- une efficacité modérée supérieure du Rebif<sup>®</sup> par rapport à l'Avonex<sup>®</sup> ;
- une efficacité équivalente entre Rebif<sup>®</sup> et Betaferon<sup>®</sup>. (44,45)

#### *2.4.1.4 Effets indésirables*

Le traitement par IFN est plutôt bien toléré, malgré quelques effets indésirables. Comme toutes les formes injectables, il peut y avoir une douleur ou réaction au point d'injection. Ces dernières peuvent être évitées en changeant de lieu d'injection et par l'utilisation d'auto-injecteurs. Une fièvre ou un syndrome pseudo grippal peuvent survenir, surtout en début de traitement. Ceci peut être évité par la prise d'antipyrétiques. Il est également observé céphalées, troubles de l'humeur (type dépression), hypertension artérielle, alopecie, dysthyroïdie ou encore des pneumopathies interstitielles. Il faut aussi vérifier le bilan sanguin et les transaminases car il n'est pas exclu qu'une leucopénie ou une cytolysé hépatique puisse se produire. (43)

#### *2.4.2 L'acétate de glatiramère*

L'acétate de glatiramère est un polypeptide synthétique immunomodulateur proche de la myéline. Il est composé de 40 à 100 acides aminés, résultant d'une combinaison aléatoire des acides aminés Lysine/Tyrosine/Alanine/Acide glutamique. Il a une structure et caractéristique immunologique commune avec la protéine basique de la myéline (MBP) permettant ainsi de dévier la réponse immunitaire (c'est un leurre pour le système immunitaire). (44,46)

Son mode d'action n'est pas entièrement connu. Il se fixerait sur les molécules CMH exprimées par les macrophages, dans le compartiment périphérique, et favoriserait ainsi la différenciation de LT suppresseurs spécifiques selon la voie Th2 anti-inflammatoire au détriment de la voie Th1 pro-inflammatoire. Les lymphocytes réactivés dans le SNC induiraient alors localement la production de cytokines anti-inflammatoires et réduiraient celle de cytokines pro-inflammatoires. En outre, l'acétate de glatiramère stimulerait la production de facteurs neurotrophiques qui contribuent à la reconstruction des neurones lésés. (43,47)

##### *2.4.2.1 Spécialités*

L'unique spécialité composée d'acétate de glatiramère est le Copaxone<sup>®</sup>. Il faut injecter 20 mg (soit une injection) par jour, en SC. (40)

#### 2.4.2.2 Indications

Les indications de l'acétate de glatiramère sont :

- pour les adultes présentant une SEP-RR qui ont présenté au moins 2 poussées durant les 2 précédentes années ;
- pour les patients qui ont eu un seul événement démyélinisant, et considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie ;
- pour les patients atteints intolérants aux IFN, ou pour qui les IFN sont contre indiqués. (40)

#### 2.4.2.3 Efficacité – Intérêt dans la SEP

Plusieurs études ont comparé l'acétate de glatiramère au placebo. Ces études ont montré que l'acétate de glatiramère :

- réduit de 29% les lésions visibles à l'IRM ;
- baisse de 29% les poussées ;
- diminue l'intervalle entre 2 poussées ;
- retarde l'évolution vers une SEP cliniquement définie (dans le cas d'une prise précoce). (48,49)

L'étude REGARD a comparé l'IFN $\beta$ 1a à l'acétate de glatiramère et l'étude BEYOND a comparé l'IFN $\beta$ 1b à l'acétate de glatiramère. Ces études ont montré que l'acétate de glatiramère :

- a une activité thérapeutique semblable à celle des IFN sur le risque et les délais d'apparition d'une nouvelle poussée ;
- diminue de 30% les lésions visibles à l'IRM ;
- n'a pas d'effet sur la progression du handicap. (43,44,50)

#### 2.4.2.4 Effets indésirables

L'acétate de glatiramère provoque des réactions au point d'injection à type de rougeur, douleur, voire induration. Après l'injection s'ensuit des effets systémiques comme des bouffées de chaleur, dyspnée, tachycardie... Ces symptômes disparaissent dans la demi-heure qui suit l'injection. Par ailleurs, des adénopathies, arthralgies et nausées peuvent survenir. (40,43)

### 2.4.3 Le Tériflunomide

Le tériflunomide est un immunomodulateur qui inhibe de façon sélective, non compétitive et réversible l'enzyme mitochondriale dihydroorotate déshydrogénase (DHODH) nécessaire à la synthèse *de novo* de pyrimidine. Cela empêche la synthèse d'ARN et d'ADN ce qui inhibe la prolifération des LT et LB activés en périphérie. (51)

#### 2.4.3.1 Spécialités

Le tériflunomide est présent dans une seule spécialité : Aubagio®. La posologie est d'un comprimé de 14 mg par jour. (40)

#### 2.4.3.2 Indications

Le tériflunomide est indiqué en traitement de fond pour les patients atteints de SEP-RR, notamment si les autres traitements de fond se sont montrés trop contraignant ou que le patient ne les tolèrent pas. (40)

#### 2.4.3.3 Efficacité – Intérêt dans la SEP

Les études TEMSO et TOWER ont comparé l'Aubagio® au placebo. Elles ont montré que le tériflunomide :

- réduit la fréquence des poussées d'environ 30% ;
- réduit la progression du handicap d'environ 30% ;
- permet la suppression des lésions actives visualisées à l'IRM (pour TEMSO uniquement). (52,53)

L'étude TENERE a comparé l'Aubagio® au Rebif®. Elle a montré une équivalence sur :

- le taux annualisé de poussées ;
- le risque d'échec thérapeutique.

Ceci indique donc une non infériorité entre Aubagio® et Rebif® comme traitement de fond. (54)

#### 2.4.3.4 Effets indésirables

Le tériflunomide peut provoquer grippe, infection des voies urinaires et respiratoires, nausées, diarrhée, augmentation des ALAT, alopecie (amincissement des cheveux, baisse de la masse capillaire ou chute de cheveux), paresthésie, augmentation de la pression artérielle, neutropénie, anémie, thrombopénie. (40,55,56)

#### 2.4.4 Le Fingolimod

Aussi nommé FTY 720, le fingolimod, est le premier médicament immunosuppresseur de la SEP qui s'utilise par voie orale. C'est la première molécule à avoir obtenu l'approbation par la FDA (food and drug administration, équivalent de l'ANSM aux Etats Unis d'Amérique) en tant que traitement de la SEP-RR en 2010. Du fait de sa structure proche de celle de la sphingosine, le fingolimod agit comme un agoniste des récepteurs de S1P situés dans le SNC et le système immunitaire. Ceci va inhiber la migration des LT hors des ganglions lymphatiques et du thymus. Il en résulte une diminution de l'inflammation des lymphocytes potentiellement auto-agressifs au sein du SNC

##### 2.4.4.1 Spécialités

Le fingolimod est présent dans une seule spécialité : Gilenya®. La posologie est d'une gélule de 0,5 mg par jour. (40)

##### 2.4.4.2 Indications

Le fingolimod est indiqué en traitement de fond de la SEP-RR ayant des formes très actives malgré le traitement par IFN $\beta$ . Il est aussi indiqué pour les patients qui n'ont pas répondu aux IFN $\beta$ , ainsi que pour les SEP-RR à évolution rapide. (40)

##### 2.4.4.3 Efficacité – Intérêt dans la SEP

Deux études cliniques de phase III ont permis d'établir la tolérance et l'efficacité du fingolimod : FREEDOMS et TRANSFORMS.

L'étude FREEDOMS a comparé le Gilenya® au placebo. Elle a montré que le fingolimod :

- baisse la fréquence des poussées ;
- réduit le risque de progression du handicap ;
- diminue le nombre moyen de lésions rehaussées après injection de Gadolinium, visibles à l'IRM.

L'étude TRANSFORMS a comparé le Gilenya® à l'IFN $\beta$ 1a (Avonex®). Elle a montré que le fingolimod :

- diminue le taux annuel de poussées de 38% par rapport à l'IFN $\beta$ 1a;
- réduit le nombre de nouvelles lésions visibles à l'IRM par rapport à l'IFN $\beta$ 1a. (57)

##### 2.4.3.3 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents du Gilenya® sont une fatigue, des céphalées, une petite augmentation de la pression artérielle et une dyspnée.

Par ailleurs une lymphopénie, une leucopénie (et donc un risque infection sévère) , un œdème maculaire et une augmentation des enzymes hépatiques impliquent une surveillance particulière durant le traitement. Lors de la première utilisation du fingolimod peut survenir une bradyarythmie, avec notamment des blocs auriculo-ventriculaires. L'ANSM recommande donc de faire un ECG avant la première administration, et une vérification de l'ECG et de la pression artérielle durant les 24h qui vont suivre cette première prise. (40,57)

### 3. Le TECFIDERA® : diméthyl fumarate (DMF)

#### 3.1 Présentation

Anciennement utilisé comme agent biocide pour la finition des chaussures ainsi que pour les meubles, l'utilisation du DMF dans ce but a été interdite dans l'Union Européenne. En effet, le risque de provoquer des dermatites était très élevé, malgré la faible concentration du produit.

Depuis 1959, les esters de l'acide fumarique sont utilisés pour le traitement du psoriasis notamment en Allemagne où ce produit est le traitement de première ligne en cas de psoriasis sévère. Cette indication devient officielle en 1994. La découverte de son rôle dans le traitement de la SEP s'est faite par le plus grand des hasards : une amélioration a été remarquée chez des patients atteints de SEP et traité par DMF pour le psoriasis.

En 2013, le DMF, ou encore BG-12 obtient son autorisation de mise sur le marché dans le traitement de fond par voie orale de la SEP-RR.

Le DMF subit un rapide métabolisme de premier passage pour donner le monométhyl fumarate, qui est aussi pharmacologiquement actif. (58)

#### 3.2 Mode d'action

Le mécanisme d'action exact du DMF n'est pas totalement élucidé. Pharmacodynamiquement, ce médicament agit sur la voie d'activation transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2 (erythroid derived 2-like 2). Les études ont montré que les personnes sous DMF voient l'expression des gènes antioxydants NRF2-dépendants augmentés. Ces gènes agissent comme régulateurs du stress oxydant et neuroprotecteurs. Le DMF diminuerait aussi l'expression des molécules d'adhésion permettant le passage des LT à travers la BHE et induirait l'apoptose des LT activés. Il pourrait ainsi avoir à la fois des effets neuroprotecteurs et anti-inflammatoires. (59,60)

#### 3.3 Données

##### 3.3.1 Structure

Le DMF de formule brute  $C_6H_8O_4$  (Figure 9) est un ester de méthyle de l'acide fumarique. Son poids moléculaire est de 144 g/mol. (61)

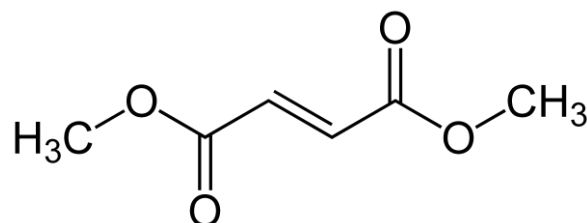


Figure 9 : Formule semi-développée du DMF (61)

### 3.3.2 Administration – Posologie

L'instauration du traitement doit être faite sous surveillance d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la SEP.

Le traitement initial est d'une gélule de 120 mg matin et soir durant 7 jours (il existe justement pour cela le « starter pack » : la boîte de 14 gélules à 120 mg). Une fois la première semaine passée la posologie sera augmentée à une gélule de 240 mg matin et soir, qui est la dose recommandée pour l'efficacité du traitement.

Si les bouffées de chaleur ou les troubles gastro-intestinaux sont trop fréquents, il faudra revenir à la posologie d'initiation : 120 mg matin et soir. Il faudra cependant reprendre le traitement à 240 mg matin et soir durant le mois qui suit pour avoir la meilleure efficacité du traitement.

La prise peut se faire indépendamment du moment de repas, mais il est conseillé de les prendre pendant un repas afin d'améliorer la tolérance sur les troubles digestifs et les bouffées de chaleur.

Il faut avaler la gélule, sans l'ouvrir, ni l'écraser, et sans mâcher ou sucer la gélule étant donné que le pelliculage est gastro-résistant. Ceci permettra d'éviter les effets intestinaux irritants des microgranules inclus dans la gélule. (59)

- Sujets âgés

Les études ne contenaient que très peu de patients de plus de 55 ans, et encore moins de plus de 65 ans. Cependant, il n'y a pas de raison de changer de posologie pour les sujets âgés. (59)

- Insuffisants rénaux et hépatiques

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire selon les études de pharmacologie clinique, bien que le Tecfidera® n'ait pas été étudié pour ces patients. Il faudra cependant instaurer le traitement avec prudence chez les insuffisants rénaux ou hépatiques sévères. (59)

- Pédiatrie

Le Tecfidera® ne doit pas être utilisé chez les enfants de 10 à 18 ans car aucune donnée sur l'efficacité et la sécurité n'est disponible. (59)

### 3.3.3 Pharmacocinétique

Une fois ingéré, le DMF est rapidement hydrolysé en monométhyl fumarate (métabolite primaire, actif lui aussi). Le DMF n'étant pas quantifiable dans le plasma, toutes les études pharmacocinétiques ont été faites sur le monométhyl fumarate. (59)

- Absorption

L'absorption commence un peu moins d'une heure après l'ingestion du produit, car l'absorption débute une fois que les gélules ont quitté l'estomac (gélule gastro-résistante). Le  $T_{max}$  du monométhyl fumarate est de 2h à 2h30.

Après administration de 240 mg deux fois par jour, la concentration maximale médiane est de  $C_{max}=1,72$  mg/L et l'aire sous la courbe (ASC) est de 8,02 h.mg/L. (59)

- Distribution

Le volume de distribution ( $V_d$ ) après administration est de 60 à 90 L avec une fixation aux protéines plasmatiques comprise entre 27 et 40%. (59)

- Métabolisation

Le DMF est quasiment entièrement métabolisé (à peine 0,1% sera retrouvé sous forme DMF dans les urines). Il subit d'abord une métabolisation par les estérases dans le système digestif, les tissus et le sang pour atteindre la circulation sanguine. Il est ensuite transformé dans le cycle de Krebs (appelé aussi cycle de l'acide citrique, Figure 10) en glucose, acide fumarique, acide citrique et monométhyl fumarate. L'acide fumarique est par la suite métabolisé en  $CO_2$  via le cycle de Krebs.



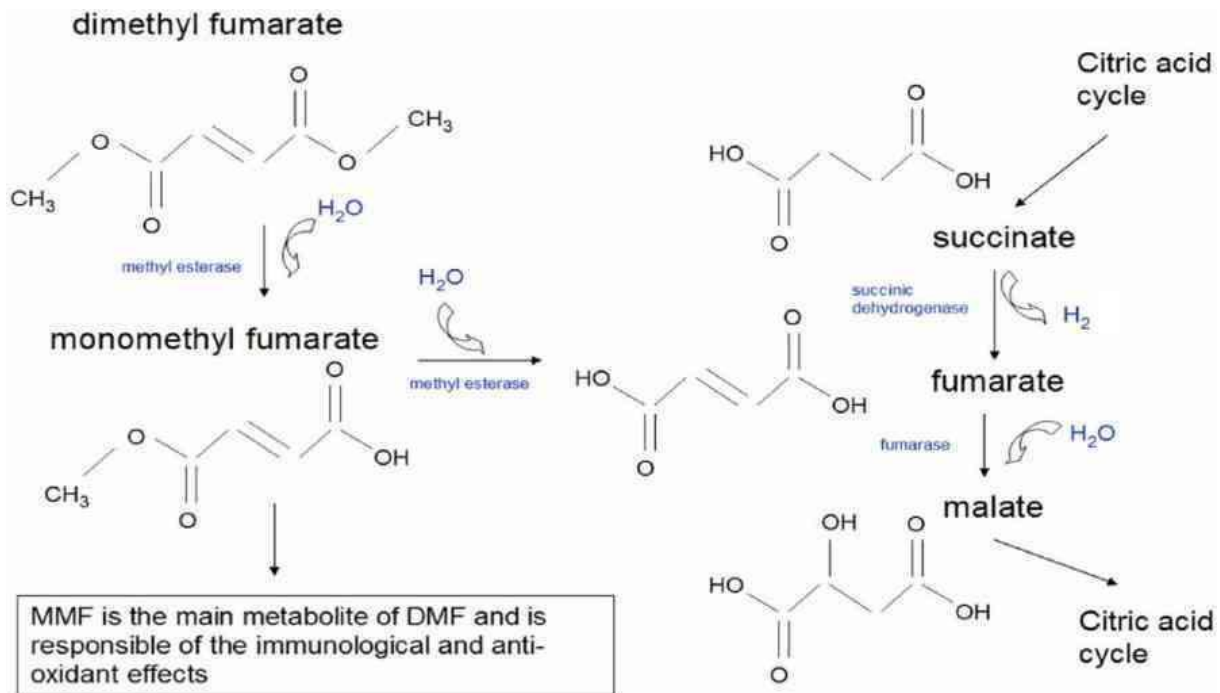


Figure 10 : Métabolisation du DMF. (62)

- Élimination

Le DMF est en grande majorité (60%) éliminé par libération de CO<sub>2</sub>. L'élimination par voie rénale est de 15,5%, et par voie fécale de 0,9%.

La demi-vie du monométhyl fumarate est d'environ 1h. Vingt quatre heures après administration il n'est plus retrouvé de traces du produit dans la circulation sanguine chez la quasi-totalité des patients. Malgré la prise répétée de DMF à la dose de 240 mg matin et soir, il n'y a pas d'accumulation, y compris pour le monométhyl fumarate. (59)

### 3.3.4 Effets indésirables

Des effets indésirables sont associés à la prise du Tecfidera® :

- bouffées congestives à type de bouffées de chaleur, rougeur, chaleur , démangeaisons, sensation de brûlure ;
- effets gastro-intestinaux tels que diarrhée, nausées, douleurs abdominales, troubles digestifs, surtout en début de traitement ;
- troubles hépatiques avec augmentation des transaminases hépatiques (ALAT et ASAT), notamment au cours des 6 premiers mois ;

- troubles rénaux avec protéinurie et albuminurie ;
- troubles hématologiques tels que diminution des lymphocytes, d'environ 30% par rapport au début du traitement, au bout d'un an. (59)

### 3.3.5 Contre-indications

Le Tecfidera® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux excipients ou à la molécule active DMF. (59)

### 3.3.6 Interactions médicamenteuses

La prise de produits toxiques pour le rein tels les aminoglycosides, les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS), les diurétiques ou le lithium peuvent favoriser l'apparition d'effets indésirables rénaux (comme la protéinurie).

Par manque d'étude, l'association avec les anticancéreux et immunosuppresseurs est à utiliser avec précaution.

La vaccination n'a pas été testée avec le Tecfidera®. Il est donc recommandé de ne pas vacciner, notamment avec les vaccins vivants atténués, qui pourraient augmenter le risque infectieux, sauf pour le cas où la balance bénéfice/risque serait en faveur de la vaccination.

La consommation de grande quantité d'alcool fort (au moins 30%) peut augmenter le taux de dissolution du Tecfidera®. Ainsi les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent augmenter.

Il n'y a pas d'interactions avec les pilules contraceptives car le Tecfidera® n'est pas métabolisé par le CYP 450. (59)

### 3.3.7 Précautions d'emploi

Il est important de faire un bilan rénal et hépatique avant la mise en place du traitement puis à 3 et 6 mois, et ensuite tous les 6 à 12 mois en fonction des signes cliniques.

Il est aussi recommandé de faire un bilan biologique (notamment numération formule sanguine {NFS} avec les lymphocytes) avant le début du traitement. Le taux de lymphocytes doit être compris entre 1 et 4 G/L. Puis il faut faire une NFS tous les 3 mois. Si la quantité de lymphocytes est inférieure à 0,5 G/L pendant plus de 6 mois chez le patient, le traitement par Tecfidera® devra être arrêté, et la balance bénéfice/risque réévaluée avec le patient en tenant compte des autres traitements de fond disponibles.

Une IRM de référence doit être faite dans les 3 mois qui précèdent la mise en place du traitement par Tecfidera®. Elle servira en cas de suspicion de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) en faisant une autre IRM de contrôle dans un contexte de lymphopénie prolongée. En effet, certains cas de LEMP sont survenus chez des patients qui avaient une lymphopénie prolongée, modérée à sévère. La LEMP est causée par le virus de John Cunningham : c'est une infection opportuniste qui peut avoir pour conséquence un handicap sévère, voire le décès du patient. Dès la suspicion d'une LEMP, il convient d'arrêter le traitement par Tecfidera® et des examens doivent être entrepris afin de valider ou de réfuter le diagnostic de LEMP. Il faut être d'autant plus vigilant car la LEMP peut s'apparenter à une poussée de SEP.

Si le patient présente une grave infection, le traitement par Tecfidera® ne doit pas être initié tant que l'infection n'est pas guérie. Si au cours du traitement par Tecfidera® une infection apparaît, il conviendra d'arrêter le traitement puis la balance bénéfices/risques sera réévaluée avant la reprise du traitement.

Il y a peu de données chez la femme enceinte. Chez l'animal, les études ont montré une reprotoxicité. Il n'est donc pas recommandé en période de maternité de prendre du Tecfidera®, sauf en cas de nécessité extrême, quand la balance bénéfice/risque est favorable pour la prise du médicament.

Il n'y a aucune étude réalisée sur l'allaitement et le Tecfidera®. Par mesure de sécurité, il est préférable d'arrêter le traitement ou d'arrêter l'allaitement. (59)

### 3.4 Études cliniques

Deux études cliniques de phase III ont été réalisées pour tester la tolérance et l'efficacité du traitement : l'étude DEFINE et l'étude CONFIRM. Une étude d'extension a été réalisée pour tester l'utilisation à long terme du médicament, il s'agit de l'étude ENDORSE. (63)

#### 3.4.1 DEFINE

Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

##### 3.4.1.1 Méthode

L'étude DEFINE est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, de supériorité. Dans cette étude, 1234 patients atteints de SEP-RR ont été inclus et randomisés en 2 bras de traitement : DMF (à 2 dosages journalier différents), versus placebo, sur 2 ans. Aucun des patients inclus n'avait une forme progressive. L'objectif était de prouver la baisse du nombre de poussées avec le DMF au cours des deux ans de l'étude.

Le premier groupe était constitué de 408 patients à qui le placebo était administré. Le deuxième groupe était constitué de 410 patients qui prenaient du DMF 240 mg à raison de 2 prises par jour. Le troisième groupe était constitué de 416 patients qui prenaient du DMF 240 mg à raison de 3 prises par jour. Durant les 7 premiers jours, le DMF était administré à une dose de 120 mg (2 ou 3 fois par jour selon le groupe). La posologie était ensuite augmentée à 240 mg (2 à 3 fois par jour selon le groupe).

Les critères d'inclusion étaient :

- âge : 18 à 55 ;
- avoir une SEP-RR, avec une EDSS  $\leq$  5 ;
- avoir eu au moins une poussée durant les 12 derniers mois ou avoir des lésions cérébrales rehaussées par le gadolinium durant les 6 dernières semaines ;
- ne pas avoir reçu de corticoïdes ou d'acétate de glatiramère durant les 4 dernières semaines, ni d'IFN durant les 3 derniers mois.

Le principal critère d'évaluation était le taux de patients avec des poussées. Ces poussées étaient encadrées et surveillées par une équipe constituée d'un neurologue examinateur, d'un neurologue traitant et un comité d'évaluation neurologique (indépendant).

Les principaux critères secondaires étaient :

- le taux annualisé de poussées ;
- la progression du handicap ;
- les paramètres IRM avec le nombre de lésions d'hypersignal en T2 nouvelles ou en expansion à 2 ans et le nombre de lésions rehaussant le gadolinium à 2 ans.

La moyenne d'âge des patients était de 39 ans, et le délais médian depuis le diagnostic de SEP était de 4 ans (avec un minimum à 0 et un maximum à 32). À l'inclusion, l'EDSS médian était de 2 (avec un minimum à 0 et un maximum à 6,5). À noter que 16,5% des patients (soit 204 patients) avaient un EDSS supérieur à 3,5. Il est important de noter que presque la moitié des patients (45%, soit 556 patients) n'avaient jamais eu de traitement pour la SEP. (63)

#### *3.4.1.2 Sortie d'étude*

Plusieurs patients ont arrêté le traitement au cours de l'étude clinique, et ce dans les 3 groupes.

Tableau n°1 : motifs d'arrêt de l'étude DEFINE (63)

	Placebo n=408	DMF 2/j n=410	DMF 3/j n=416
Poussée	31 (7%)	4 (1%)	10 (2%)
Progression de la SEP	14 (3%)	7 (2%)	7 (2%)
Événement indésirable	22 (5%)	61 (15%)	56 (14%)
Perte de vue	7 (2%)	9 (2%)	11 (3%)
Retrait de consentement	34 (8%)	18 (4%)	18 (4%)
Décision de l'investigateur	4 (1%)	4 (1%)	2 (0,5%)
Non observant	3 (1%)	3 (1%)	9 (2%)
Mort	0	0	1
Autre	28 (7%)	20 (5%)	13 (3%)
TOTAL	143 soit 35%	126 soit 31%	127 soit 31%

#### 3.4.1.3 Résultats et discussion

Sur le critère principal, l'étude montre qu'au bout de 2 ans, le taux estimé de patient avec poussées dans le groupe placebo est de 46 % contre 26 % dans le groupe DMF 240 mg 2/j et 27 % dans le groupe DMF 240 mg 3/j. Ceci indique une diminution de la survenue des poussées avec le DMF (Figure 11).

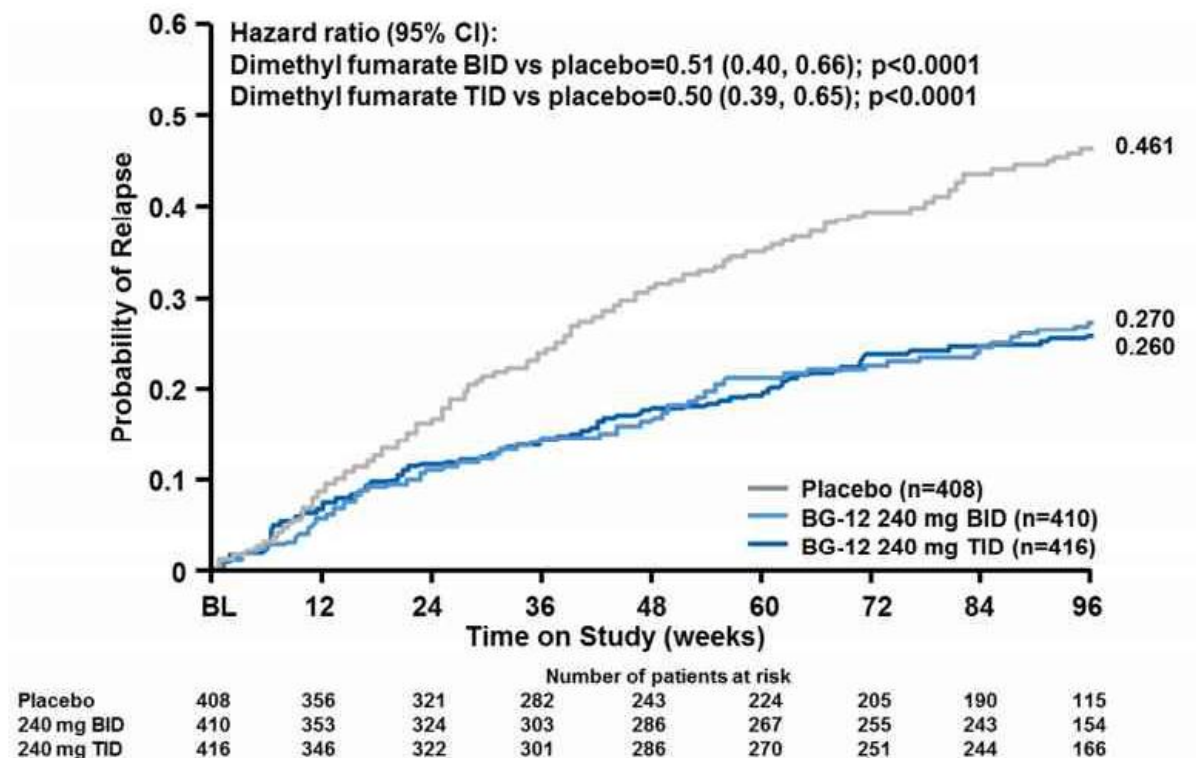


Figure 11 : Risque de présenter une poussée dans l'étude DEFINE (population en intention de traiter)  
(63)

Les résultats pour les critères secondaires sont présentés ci-dessous.

- Taux annualisé de poussées

À 2 ans, le taux annualisé de poussées était de 0,36 dans le groupe placebo contre 0,17 dans le groupe DMF 240 mg 2/j et 0,19 dans le groupe DMF 240 mg 3/j. Ceci démontre que le taux annualisé de poussées à 2 ans a été diminué.

- Progression du handicap

À 2 ans, le taux estimé de patients avec progression du handicap était de 27,1% dans le groupe placebo contre 16,4% dans le groupe DMF 240 mg 2/j et 17,7% dans le groupe DMF 240 mg 3/j. Ceci démontre une diminution du risque de progression du handicap.

Il n'y a cependant pas de diminution de la progression du handicap qui a été prouvée par cette étude.

- Paramètres IRM

À 2 ans, le nombre de lésions en T2 nouvelles ou en expansion était de 16,5 dans le groupe placebo contre 3,2 dans le groupe DMF 240 mg 2/j et 4,9 dans le groupe DMF 240 mg 3/j. Ceci indique une diminution du nombre de lésions T2 nouvelles ou en expansion grâce au DMF.

Par ailleurs, le risque d'avoir plus de lésions rehaussant le gadolinium à 2 ans était diminué dans les groupes DMF par rapport placebo : *versus* placebo, il était de 0,10 pour le DMF 240 mg 2/j et 0,27 pour le DMF 240 mg 3/j. Ceci qui indique que le DMF permet d'éviter la survenue de nouvelles lésions à l'IRM (63)

→ Les résultats sont donc en faveur du DMF comparé au placebo

### 3.4.2 CONFIRM

La deuxième étude clinique Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis (CONFIRM) va être détaillée ci-après

#### 3.4.2.1 Méthode

L'étude CONFIRM est une étude multicentrique, randomisée, de supériorité. Dans cette étude, 1417 patients atteints de SEP-RR ont été inclus et traités sur 2 ans soit par les DMF (à 2 dosages journalier différents) soit par le placebo, soit par l'acétate de glatiramère. Aucun patient ne présentait de forme progressive. L'objectif était de prouver la baisse de la fréquence des poussées avec le DMF au cours des 2 années d'étude.

Le premier groupe était constitué de 363 patients à qui le placebo était administré. Le deuxième groupe était constitué de 359 patients qui prenaient du DMF 240 mg à raison de 2 prises par jour. Le troisième groupe était constitué de 345 patients qui prenaient du DMF 240 mg à raison de 3 prises par jour. Le quatrième groupe était constitué de 350 patients à qui l'acétate de glatiramère était injecté, à raison d'une injection SC de 20 mg une fois par jour. Durant les 7 premiers jours, le DMF était administré à une posologie de 120 mg (2 ou 3 fois par jour selon le groupe). Ensuite le DMF était administré à la posologie de 240 mg (2 à 3 fois par jour selon le groupe).

Les critères d'inclusion étaient :

- âge : 18 à 55 ;
- avoir une SEP-RR, avec un EDSS  $\leq$  5 ;

- avoir eu au moins une poussée durant les 12 derniers mois ou avoir des lésions cérébrales rehaussées par le gadolinium durant les 6 dernières semaines ;
- ne pas avoir reçu de corticoïdes ou d'acétate de glatiramère durant les 4 dernières semaines, ni d'IFN durant les 3 derniers mois.

Les groupe Placebo et DMF recevaient leur traitement en aveugle, tandis que le groupe acétate de glatiramère recevait son traitement en ouvert.

Le principal critère d'évaluation était le taux annualisé de poussées. Ces poussées étaient encadrées et surveillées par une équipe constituée d'un neurologue examinateur, d'un neurologue traitant et d'un comité d'évaluation neurologique (indépendant).

La moyenne d'âge des patients était de 37 ans, et le délai médian depuis le diagnostic de SEP était de 3 ans (avec un minimum à 0 et un maximum à 33). À l'inclusion, l'EDSS médian était de 2,5 (avec un minimum à 0 et un maximum à 5,5). À noter que 16,6% des patients (soit 236 patients) avaient un EDSS supérieur à 3,5. Il est important de noter que plus de la moitié des patients (60%, soit 853 patients) n'avaient jamais eu de traitement pour la SEP. (63)

#### 3.4.2.2 Sortie d'étude

Plusieurs patients ont arrêté le traitement au cours de l'étude clinique, et ce dans les 4 groupes.

Tableau n°2 : motifs d'arrêt de l'étude CONFIRM (63)

	Placebo n=363	DMF 2/j n=359	DMF 3/j n=345	AG n=350
Poussée	18 (5%)	3 (1%)	6 (2%)	6 (2%)
Progression de la SEP	8 (2%)	7 (2%)	5 (2%)	8 (2%)
Événement indésirable	21 (6%)	36 (10%)	38 (11%)	27 (8%)
Perte de vue	7 (2%)	8 (2%)	4 (1%)	8 (2%)
Retrait de consentement	14 (4%)	9 (2%)	15 (4%)	10 (3%)
Décision de l'investigateur	3 (1%)	2 (1%)	1 (0,5%)	2 (1%)
Non observant	9 (3%)	4 (1%)	3 (1%)	3 (1%)
Mort	0	0	0	1
Autre	49 (14%)	34 (10%)	27 (8%)	21 (6%)
TOTAL	129 soit 36%	106 soit 30%	96 soit 28%	86 soit 25%



### 3.4.2.3 Résultats et discussion

Sur le critère principal, l'étude montre qu'au bout de 2 ans, le taux annualisé de poussées dans le groupe placebo est de 0,40 contre 0,22 dans le groupe DMF 240 mg 2/j et 0,20 dans le groupe DMF 240 mg 3/j. Ceci indique une diminution de la fréquence des poussées avec le DMF (Tableau n°3).

Tableau n°3 : Résultats CONFIRM

	Placebo n = 363	Dimethyl fumarate 240mg x 2/jour n = 359	Dimethyl fumarate 240mg x 3/jour n = 345	AG n = 350
Nombre de patients avec $\geq 1$ poussée, n (%)	140 (38,6)	93 (25,9)	76 (22,0)	104 (29,7)
Nombre total de poussées	212	124	106	163
Nombre total de patients-année	561,4	552,9	529,8	569,6
Taux annualisé de poussées ajusté <sup>6</sup>				
%	0,401	0,224	0,198	0,286
[IC 95 %]	[0,329 à 0,488]	[0,179 à 0,282]	[0,156 à 0,252]	[0,232 à 0,353]
Rate ratio		0,560	0,495	0,714
[IC 95 %]		[0,423 à 0,740]	[0,369 à 0,662]	[0,548 à 0,931]
Valeur de p		< 0,0001	< 0,0001	0,0128

AG : acétate de glatiramère

→ Les résultats sont donc en faveur du DMF comparé au placebo et à l'acétate de glatiramère

### 3.4.3 ENDORSE

ENDORSE est une étude de prolongation des études clinique DEFINE et CONFIRM. L'objectif était d'évaluer la tolérance du DMF sur le long court.

Les résultats cliniques et d'IRM ont été maintenus chez des patients qui ont continué le DMF 240 mg 2/j durant 3 années supplémentaires (soit 5 ans au total). Le taux annualisé de poussées était de 0,202 à la première année, de 0,163 la deuxième année, de 0,139 la troisième année, de 0,143 la quatrième année et de 0,138 la cinquième année.

Au bout de 5 ans, sur les résultats de l'IRM amélioré par le gadolinium, 88% des patients étaient exempts de lésions, 73% étaient exempts de nouvelles lésions hypointense T1 et 63% étaient exempts de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou en expansion. L'analyse post hoc des 2 études cliniques DEFINE et CONFIRM ont montré les effets positifs de la prise de DMF 240 mg à 2/j sur NEDA (non evidence of disease activity : pas de preuve de l'activité de la maladie). En 2 ans, une proportion élevée de patients avec un schéma posologique de DMF 240 mg à 2/j par rapport au placebo a atteint le statut NEDA (23% contre 12%). Une analyse intégrée des études de phase III DEFINE et CONFIRM a montré une forte efficacité du DMF chez les jeunes patients, naïfs de traitement, avec un faible score EDSS, suggérant son utilisation clinique même chez ces patients. (64)

→ Le DMF est donc reconnu pour son efficacité et sa sécurité d'action.

### 3.5 Choix de traitement de fond

Lors de la mise en place d'un traitement de fond pour un patient atteint de SEP-RR, le choix entre les différents traitements de fond est à étudier. Bien que les traitements de fond plus anciens aient fait leur preuves, le DMF est un traitement de première intention, et qui plus est, par voie orale, ce qui facilite la prise ainsi que l'observance du patient.

Le Vidal a mis en place un arbre décisionnel (Figure 12) sur la stratégie de thérapeutique à adopter pour la SEP-RR en fonction des poussées et des événements démyélinisants. (40)

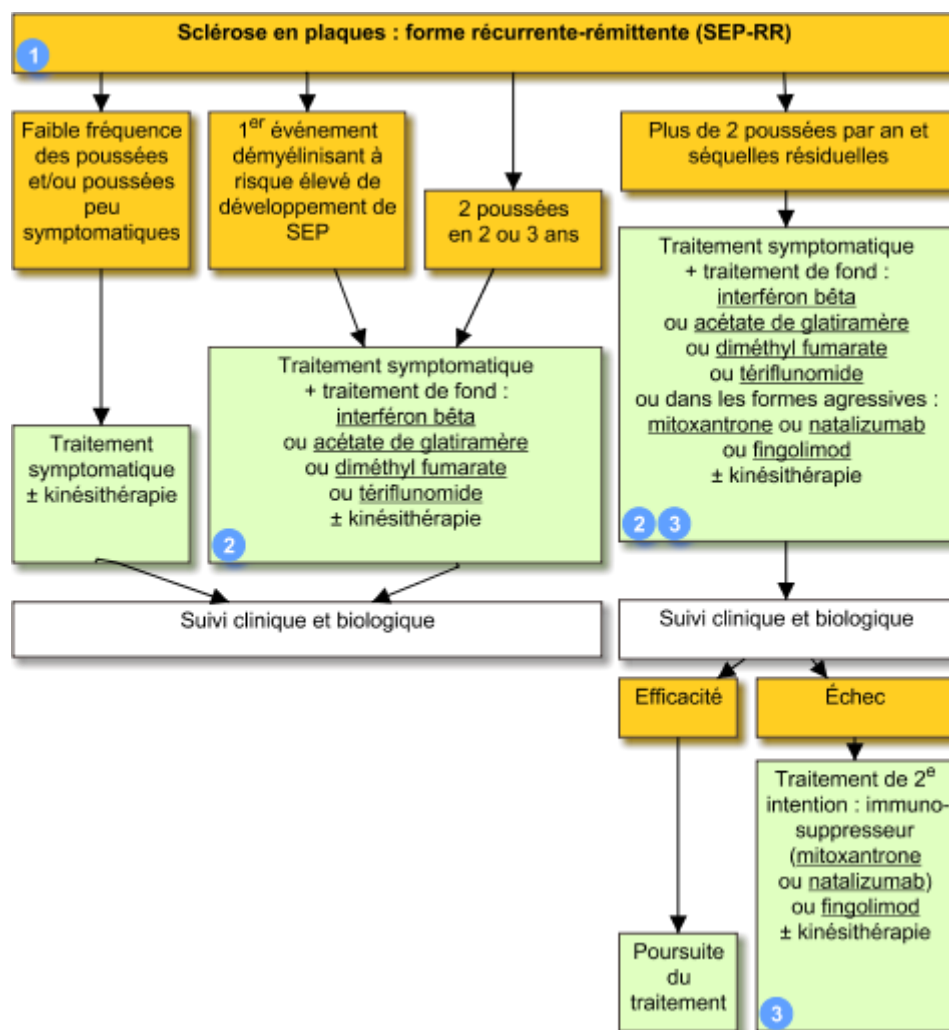


Figure 12 : Stratégie thérapeutique SEP-RR (40)

## Conclusion

La SEP est une maladie complexe, pour laquelle il n'existe pas à ce jour pas de traitement qui permette d'éliminer totalement la pathologie. Seuls des traitements symptomatologiques, permettant d'agir sur les conséquences des poussées et sur le handicap, ainsi que des traitements de fond, permettant d'agir sur la survenue des futures poussées, sont actuellement disponibles.

Le Tecfidera<sup>®</sup>, présenté ici comme traitement de fond de la SEP-RR, a montré *via* les études cliniques DEFINE et CONFIRM une baisse de la survenue des poussées.

Le DMF apporte donc, par son mécanisme d'action différent des autres classes thérapeutiques de traitement de fond de la SEP, un intérêt non négligeable. De surcroît, cette molécule est très bien tolérée, et avec une efficacité équivalente voire meilleure par rapport aux autres traitements de fond disponibles. Ceci fait du DMF un traitement de première ligne supplémentaire dans le traitement de fond de la SEP.

Depuis la disponibilité du Tecfidera<sup>®</sup> en ville (deuxième semestre 2015), les neurologues ont de plus en recours à son utilisation du fait de sa prise par voie orale, ce qui améliore la qualité de vie du patient ainsi que son observance.

## Références

1. Maladies Neurodégénératives Cours JM Bugnicourt Mars 2013.
2. Support de cours Sclérose en plaques Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française.
3. Sclérose en plaques - Définition [Internet]. [cité 24 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=sclerose\\_plaques\\_pm](http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=sclerose_plaques_pm)
4. Benslimane G. Gilenya® dans la sclérose en plaques: étude de la cohorte amiénoise et données de la littérature [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Picardie; 2015.
5. David L. Sativex, médicament dérivé du cannabis: quelle place dans la sclérose en plaques ? [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Picardie; 2015.
6. Définition et chiffres - Fondation Sclérose en plaques [Internet]. [cité 27 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition%20et%20chiffres.html>
7. Dupuis, Gudmundsson, Pedrini, Peidis. Cours : La sclérose en plaque [Internet]. [cité 27 sept 2017]. Disponible sur: [http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2009\\_2010/travaux/10\\_p\\_sep.pdf](http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2009_2010/travaux/10_p_sep.pdf)
8. La lettre de la fondation ARSEP Février 2011.
9. Leibowitz U. Multiple sclerosis: Progress in epidemiologic and experimental research. *J Neurol Sci.* mars 1971;12(3):307-18.
10. Dean G, Elian M. Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 1997;63(5):565-8.
11. Cabre P, Signate A, Olindo S, Merle H, Caparros-Lefebvre D, Béra O, et al. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain J Neurol.* déc 2005;128(Pt 12):2899-910.
12. Fromont A. Epidémiologie de la Sclérose en Plaques en France [Internet]. Université de Bourgogne; 2012 [cité 24 sept 2015]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00959610/>
13. O'Gorman C, Lucas R, Taylor B. Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis: A Review with a Focus on Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 18 sept 2012;13(9):11718-52.
14. Disanto G, Pakpoor J, Morahan JM, Hall C, Meier UC, Giovannoni G, et al. Epstein-Barr virus, latitude and multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* mars 2013;19(3):362-5.

15. Azoulay-Cayla A. [Is multiple sclerosis a disease of viral origin?]. *Pathol Biol (Paris)*. févr 2000;48(1):4-14.
16. Ascherio A, Zhang S, Hernan M, Olek M, Coplan P, Brodovicz K. [Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis: case-control studies]. *Gastroentérologie Clin Biol*. oct 2001;25(10):927-9.
17. Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl*. 12 févr 2000;355(9203):549-50.
18. Mary. *Vaccin et calendrier vaccinal*. 2015.
19. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. sept 2012;18(9):1334-6.
20. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*. 10 nov 2009;73(19):1543-50.
21. Cours de M. Naassila à la faculté de Pharmacie d'Amiens, 2ème semestre 2010.
22. TPE Neurologie [Internet]. [cité 9 oct 2017]. Disponible sur: <http://tpeneurologie.e-monsite.com/pages/introduction.html>
23. Danziger N, Alamowitch S, Rancurel G. *Neurologie*. Paris: Édition Med-Line; 2016. 77-84 p.
24. Mehling M, Kappos L. Traitement de la sclérose en plaques. 2e partie. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum [Internet]*. 16 sept 2009 [cité 18 avr 2018];9(38). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2009.06933>
25. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung H-P. Therapeutic role of mitoxantrone in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. janv 2006;109(1-2):198-209.
26. Ouallet J-C, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurol*. oct 2004;1(4):415-57.
27. Magy L. La sclérose en plaques. *Actual Pharm Hosp*. août 2009;5(19):14-9.
28. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. mars 1983;13(3):227-31.
29. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. juill 2001;50(1):121-7.
30. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. déc 2005;58(6):840-6.

31. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* févr 2011;69(2):292-302.
32. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* nov 1983;33(11):1444-52.
33. Jouvent E, Azoulay B, Canella M. *Neurologie.* Milon-la-Chapelle: S-éditions; 2008.
34. Association des paralysés de France, Delcey M. Déficiences motrices et situations de handicaps aspects sociaux, psychologiques, médicaux, techniques et législatifs, troubles associés. Paris: Association des paralysés de France; 2002.
35. Defer G, Brochet B, Pelletier J. *Neuropsychologie de la sclérose en plaques.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010. 21, 22 p.
36. Rapport SFO - Strabisme [Internet]. [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: [http://www.em-consulte.com/em/SFO/2013/html/file\\_100026.html](http://www.em-consulte.com/em/SFO/2013/html/file_100026.html)
37. Freeman, Louapre, Galanaud, Stankoff. Imagerie du système nerveux central dans la sclérose en plaques. *Presse Med.* 39:349-58.
38. Le moniteur des pharmaciens. La sclérose en plaques. (Cahier II du numéro 2833).
39. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 20 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/corticoides.html>
40. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 20 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
41. Le mécanisme d'action et les effets de l'interféron B1a dans le traitement des formes rémittentes de la sclérose en plaque, Présentation Fanny Jarnet Avril 2014 [Internet]. [cité 22 avr 2017]. Disponible sur: [http://hosting.eila.univ-paris-diderot.fr/~juilliar/termino/Presentation\\_FannyJarnet.pdf](http://hosting.eila.univ-paris-diderot.fr/~juilliar/termino/Presentation_FannyJarnet.pdf)
42. Allington D. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther.* nov 2010;343.
43. Lévy-Chavagnat DD. Traitement de fond de la SEP, des acquis solides. *Actual Pharm.* nov 2011;50(510):17-20.
44. Lebrun C. Les traitements de première ligne dans la sclérose en plaques. *Prat Neurol - FMC.* avr 2012;3(2):73-89.
45. Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Christensen T, Frederiksen J, Ravnborg M, Jensen K, et al. A randomized study of two interferon- beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology.* 11 avr 2006;66(7):1056-60.
46. Papeix C, Lubetzki C, Lyon-Caen O. Traitements actuels de la sclérose en plaques. *Presse Médicale.* mars 2010;39(3):381-8.

47. Vosoughi R, Freedman MS. Therapy of MS. Clin Neurol Neurosurg. juin 2010;112(5):365-85.
48. HAS Avis de la commission de la transparence COPAXONE 20 Novembre 2002 [Internet]. [cité 24 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031354.pdf>
49. Sanofi Aventis. Copaxone - Livret d'informations n°291941. 2010.
50. Perlemuter L, Perlemuter G. Guide de thérapeutique [Internet]. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011 [cité 24 avr 2017]. Disponible sur: [http://www.123library.org/book\\_details/?id=33230](http://www.123library.org/book_details/?id=33230)
51. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and Its Mechanism of Action in Multiple Sclerosis. Drugs. avr 2014;74(6):659-74.
52. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 6 oct 2011;365(14):1293-303.
53. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. mars 2014;13(3):247-56.
54. Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler J. mai 2014;20(6):705-16.
55. Haute Autorité de la Santé. HAS Avis de commission de la transparence AUBAGIO 5 Mars 2014 [Internet]. [cité 11 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13125\\_AUBAGIO\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT13125.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13125_AUBAGIO_PIC_INS_Avis3_CT13125.pdf)
56. Cours Enseignements Coordonnés Mr Chillon 2014.
57. Haute Autorité de la Santé. HAS Avis de commission de la transparence GILENYA Juillet 2011 [Internet]. [cité 23 juill 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/gilenya\\_-\\_ct-10252.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/gilenya_-_ct-10252.pdf)
58. Nouveaux traitements pour la SEP, 1re partie : Bases scientifiques et impacts des traitements oraux de la SEP [Internet]. [cité 22 sept 2017]. Disponible sur: [http://img.medscape.com/images/823/890/823890\\_reprint\\_fre.pdf](http://img.medscape.com/images/823/890/823890_reprint_fre.pdf)
59. Agence Européenne du Médicament. Résumé des caractéristiques du produit TECFIDERA [Internet]. [cité 23 sept 2017]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002601/WC500162069.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf)
60. Nicholas R, Nicholas R, Giannetti, Alsanousi A, Muraro. Development of oral immunomodulatory agents in the management of multiple sclerosis. Drug Des Devel Ther. mai 2011;255.

61. Fumarate de diméthyle — Wikipédia [Internet]. [cité 23 sept 2017]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/wiki/Fumarate\\_de\\_dim%C3%A9thyle](https://fr.wikipedia.org/wiki/Fumarate_de_dim%C3%A9thyle)
62. Bomprezzi R. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: an overview. *Ther Adv Neurol Disord*. janv 2015;8(1):20–30.
63. Haute Autorité de la Santé. HAS Avis de comission de la transparence TECFIDERA 7 Mai 2014 [Internet]. [cité 22 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13005\\_TECFIDERA\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT13005.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13005_TECFIDERA_PIC_INS_Avis3_CT13005.pdf)
64. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Comparison of efficacy and safety of oral agents for the treatment of relapsing&ndash;remitting multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. juill 2017;Volume 11:2193–207.



## **Annexes**

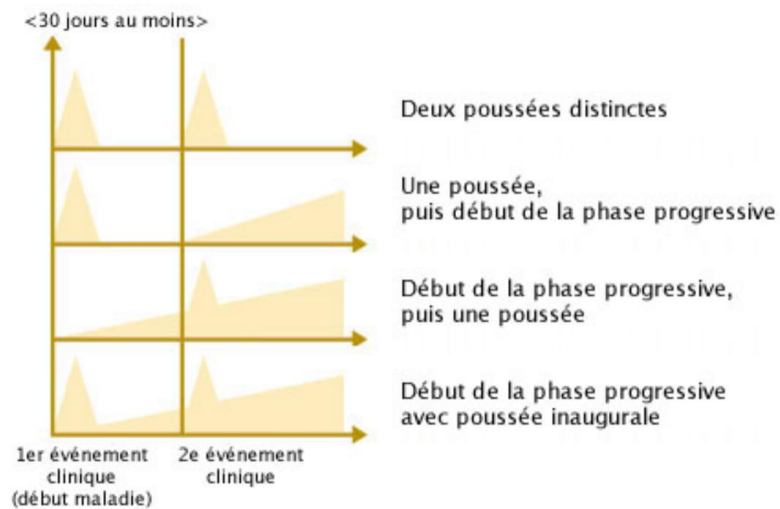
## Critères diagnostiques de la SEP selon Poser et al.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.* 1983; **13**: 227-231

Catégories	Critères		
	Espace	Temps	LCR
Cliniquement certaine	+	+	+
Biologiquement certaine	+	-	+
Cliniquement probable	+	-	-
Biologiquement probable	-	-	+
Suspectée	-	-	-

### Critères de dissémination dans le temps

En général déterminés directement à partir du deuxième événement clinique.



### Critères de dissémination dans l'espace

Deux critères au moins parmi les 3 suivants : implication du névraxe, implication du nerf optique, critères IRM de Paty ; ainsi, chaque rangée du tableau ci-dessous remplit les critères de dissémination dans l'espace.

<i>Névraxe</i>	<i>Nerf optique</i>	<i>IRM</i>
+	+	+
+	+	-
+	-	+
-	+	+

- **Implication du névraxe :**  
démontrée cliniquement ou à l'aide des potentiels évoqués (PE somesthésiques, auditifs ou moteurs pathologiques)
- **Implication du nerf optique :**  
démontrée cliniquement ou à l'aide des potentiels évoqués (PE optiques pathologiques)
- **Critères IRM de Paty :**  
au moins 4 lésions > 3 mm  
ou  
au moins 3 lésions > 3 mm, dont l'une affecte les ventricules latéraux

### Critères LCR

Présence de bandes oligoclonales et/ou index IgG > 0.70.

## Annexe 2

### Critères diagnostiques de la SEP selon McDonald *et al.* (2010)

En avril 2001 un panel international a recommandé de nouveaux critères diagnostiques pour la SEP (McDonald *et al.* 2001). Les critères de McDonald ont été révisés en 2005 (Polman *et al.* 2005) et en 2010 (Polman *et al.* 2010).

McDonald WI, Compston DAS, Edan G, *et al.* Recommended diagnostic criteria for MS: Guidelines from the international panel on the diagnosis of MS. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 121-127

Polman CH, Reingold SC, Edan G, *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann. Neurol.* 2005; 58: 840-846

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. *Ann. Neurol.* 2010; 69: 292-302

En bleu : critères de dissémination dans le temps (DIT)

En rouge : critères de dissémination dans l'espace (DIS)

Présentation clinique (SEP possible)		Données supplémentaires requises pour le diagnostic (SEP)
Attaques (poussées)	Lésions cliniques objectives	
2 ou plus	2 ou plus	Aucune, les données cliniques seules suffisent (éléments supplémentaires souhaitables, mais doivent être compatibles avec une SEP)
2 ou plus	1	<b>DIS, démontrée par :</b> <input type="checkbox"/> >=1 lésion T2 dans au moins 2 de 4 régions typiques de la SEP du SNC (périvericulaire, juxtacorticale, infratentoriale, ou médullaire) ou <input type="checkbox"/> Attaque clinique supplémentaire impliquant un site différent du CNS
1	2 ou plus	<b>DIT, démontrée par :</b> <input type="checkbox"/> Présence simultanée à tout moment de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et ne le prenant pas ou <input type="checkbox"/> Nouvelle(s) lésion(s) T2 et/ou prenant le gadolinium dans une IRM de suivi, quel qu'en soit le moment par rapport à une IRM de départ ou <input type="checkbox"/> Deuxième attaque clinique
1	1 (CIS: syndrome cliniquement isolé)	<b>DIS, démontrée par :</b> <input type="checkbox"/> >=1 lésion T2 dans au moins 2 de 4 régions typiques de la SEP du SNC (périvericulaire, juxtacorticale, infratentoriale, ou médullaire) ou <input type="checkbox"/> Deuxième attaque clinique impliquant un site différent du CNS <b>ET DIT, démontrée par :</b> <input type="checkbox"/> Présence simultanée à tout moment de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et ne le prenant pas ou <input type="checkbox"/> Nouvelle(s) lésion(s) T2 et/ou prenant le gadolinium dans une IRM de suivi, quel qu'en soit le moment par rapport à une IRM de départ ou <input type="checkbox"/> Deuxième attaque clinique
0 Progression neurologique insidieuse évoquant une SEP  (PPMS: SEP primaire progressive)	0	<b>DIT:</b> Une année de progression de la maladie (déterminée rétrospectivement ou prospectivement) <b>ET 2 ou 3 des critères suivants :</b> <input type="checkbox"/> DIS cérébrale, démontrée par >=1 lésion T2 dans les régions caractéristiques de la SEP (périvericulaire, juxtacorticale, ou infratentoriale) ou <input type="checkbox"/> DIS médullaire, sur la base de >=2 lésions T2 médullaires or <input type="checkbox"/> LCR positif (démonstré par bandes oligoclonales et/ou index IgG élevé)

### Éléments de preuve paracliniques dans le diagnostic de la SEP

Critères IRM de McDonald 2010 pour démonstration de la dissémination dans l'espace (critères de Swanton)

>=1 lésion T2 dans au moins 2 zones sur 4 du SNC :

- périvericulaire
- juxtacorticale
- infratentoriale
- médullaire

(la prise de gadolinium n'est pas requise pour la DIS)

Critères IRM de McDonald 2005 pour démonstration de la dissémination dans l'espace (critères de Barkhof)

3 sur 4 des éléments suivants :

- 1 lésion prenant le gadolinium, ou 9 lésions T2 hyperintenses si pas de lésion prenant le gadolinium
- 1 lésion infratentoriale ou plus
- 1 lésion juxtacorticale ou plus
- 3 lésions périvericulaires ou plus

Note : 1 lésion médullaire peut remplacer 1 lésion cérébrale.

Critères IRM de McDonald 2010 pour démonstration de la dissémination dans le temps

Un des critères suivants :

- Nouvelle(s) lésion(s) T2 et/ou prenant le gadolinium dans une IRM de suivi par rapport à une IRM de départ, quel que soit le moment de cette IRM de départ
- Présence simultanée à tout moment de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et ne le prenant pas

### Critères de McDonald 2010 pour le diagnostic de la SEP en cas de progression d'emblée

La SEP primaire progressive (PPMS) peut être diagnostiquée chez les patients présentant :

- Une année de progression de la maladie (déterminée rétrospectivement ou prospectivement)
- Plus 2 des 3 critères suivants:
  - ▶ DIS cérébrale, démontrée par >=1 lésion T2 dans les régions caractéristiques de la SEP (périvericulaire, juxtacorticale, ou infratentoriale)
  - ▶ DIS médullaire, sur la base de >=2 lésions T2 médullaires
  - ▶ LCR positif (démonstré par bandes oligoclonales et/ou index IgG élevé)

## L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; **33**: 1444-1452

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minimal d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minimal dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minimale de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minimale, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).

7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

**KASSAMALY Navaz**  
**Tecfidera® dans le traitement de fond de la sclérose en plaques**  
**Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**  
**Université de Picardie Jules Vernes**  
**2018**

**Mots clés : sclérose en plaques, Tecfidera®, dimethyl fumarate**

---

Le Tecfidera® est un traitement de fond de la sclérose en plaques agissant sur la voie d'activation transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2. Les études cliniques DEFINE et CONFIRM ont montré une efficacité du traitement vis-à-vis du placebo : il réduit significativement le taux de survenue de nouvelles poussées.

Dans un premier temps, nous rappellerons la physiologie du système nerveux ainsi que la physiopathologie de la sclérose en plaques, puis nous nous attacherons aux différents traitements de fond et nous détaillerons le Tecfidera® et ses études cliniques qui ont conduit à sa commercialisation.

Tecfidera® is a long-term treatment for multiple sclerosis acting on the transcriptional activation pathway of the nuclear factor NRF2. Clinical studies DEFINE and CONFIRM showed efficacy of treatment with placebo: it significantly reduces the rate of new outbreaks.

First, we will review the physiology of the nervous system and the pathophysiology of multiple sclerosis, then we will focus on the different basic treatments and we will detail the Tecfidera® and its clinical studies that led to its commercialization.

JURY :           Président :   SIX Isabelle  
                      Membres :   CHILLON Jean-Marc  
  AKBARALY Mourtaza