



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Efficacité de la Fampridine sur la marche, la fonction des membres supérieurs, la fatigue et la qualité de vie des patients porteurs de sclérose en plaques

Présentée et soutenue publiquement le 20 Novembre 2014 à 18h
au **Pôle Formation**
Par **Anne Benoit**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur André THEVENON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Patrick VERMERSCH

Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Madame le Docteur Anne BLANCHARD-DAUPHIN

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Etienne ALLART

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

2MWT : The 2 Minute Walk Test : test de marche de 2 minutes

6MWT : The 6 Minute Walk Test : test de marche de 6 minutes

EDSS : Expanded Disability Status Scale

FAP : Fonctionnal Ambulation Profile

MPR : médecine physique et réadaptation

MSCF : Multiple Sclerosis Fonctionnal Composite

MSIS : Multiple Sclerosis Impact Scale

MSWS-12 : Multiple Sclerosis Walking Scale-12

PASAT : Paced Auditory Serial Audition Test

SDMT : the Symbol Digit Modalities Test

SEP : sclérose en plaques

SEP-PP : SEP progresssive primaire

SEP-RR : SEP rémittente-récurrente

SEP-SP : SEP secondairement progressive

SF-36 : Short Form Health Survey 36

T25FW : Timed 25 Foot Walk : test des 25 pieds

Table des matières

RESUME.....	1
INTRODUCTION	3
I. La sclérose en plaques (SEP) : épidémiologie et retentissement	3
A. Epidémiologie	3
B. Formes évolutives	4
C. Retentissement	5
1.Troubles neuromoteurs.....	5
2.La fatigue.....	7
3.Autres déficiences	8
4.Retentissement fonctionnel et sur la participation.....	8
II. Prise en charge de la SEP : une approche globale et personnalisée.....	10
A. Traitements à visée étiologique	10
B. Traitements à visée symptomatique	13
C. Prise en charge en rééducation.....	14
III. La fampridine	16
A. Mécanisme d'action	16
B. Données chez l'animal	18
C. Efficacité de la fampridine dans la SEP.....	18
IV. Synthèse et objectifs	23
Patients et méthode	25
I. Patients	25
II. Evaluations.....	26
A.Données socio-démographiques et caractéristiques de la maladie.....	26
B.Evaluation globale des déficiences sensitivo-motrices	27
C.Evaluations de la marche	27
D.Critères d'évaluation secondaires	31
III. Traitement et définition du critère de réponse	34
IV. Analyses statistiques.....	35

RESULTATS	36
I. Patients	36
A. Caractéristiques démographiques	37
B. Evaluation des déficiences	39
II. Efficacité sur les paramètres de marche	41
A. Vitesse maximale	41
B. Périmètre de marche	42
C. Evaluation subjective des capacités de marche	43
D. Paramètres spatio-temporels	43
III. Efficacité sur les critères secondaires	44
IV. Etude des liens entre paramètres objectifs et subjectifs de réponse.....	46
V. Recherche de facteurs prédictifs de réponse au traitement	46
VI. Effets indésirables.....	46
DISCUSSION	48
I. Choix du critère de réponse au traitement	49
II. Efficacité sur les paramètres de marche	51
A. Vitesse de marche et auto-évaluation des capacités de marche.....	51
B. Paramètres spatio-temporels de marche.....	52
C. Endurance de marche	54
III. Efficacité sur les critères d'évaluation secondaires	55
IV. Facteurs prédictifs d'efficacité	58
V. Effets indésirables	59
VI. Limites	59
VII. Perspectives de recherche	60
CONCLUSION.....	62
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	63
ANNEXES	74
Annexe 1 : MSWS-12.....	74
Annexe 2 : FSS	75
Annexe 3 : MSIS	76
Annexe 4 : SF-12	77

RESUME

Contexte : La forme à libération prolongée de la fampridine a montré une efficacité sur la vitesse maximale de marche et l'auto-évaluation subjective des capacités de marche chez les patients porteurs de sclérose en plaques. Il existe peu de données sur d'autres aspects de la marche (en particulier sur le périmètre et les paramètres spatio-temporels de marche). L'objectif de notre étude était de préciser l'efficacité de la fampridine sur les paramètres de marche, mais également sur les capacités de la préhension, la fatigue et la qualité de vie chez les patients porteurs de sclérose en plaques.

Méthode : Dans cet essai thérapeutique post AMM ouvert unicentrique, 112 patients consécutifs (EDSS médian 6) éligibles pour un traitement par fampridine ont été inclus. Les évaluations étaient réalisées avant traitement, après 15 jours de traitement (J15) et après 3 mois (M3) pour les répondeurs. Les répondeurs étaient définis par une amélioration d'au moins 15 % du test de 25 pieds (T25FW), du test de marche de 2min (2MWT) ou de la Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12). Nous avons également effectué une analyse des paramètres spatio-temporels de marche (tapis électronique GAITRITE), de la fatigue (EVA fatigue, Fatigue Severity Scale), du retentissement global des symptômes (Multiple Sclerosis Impact Scale), des capacités de préhension (test des 9 chevilles) et de la qualité de vie (SF-12).

Résultats : 83 patients (74%) étaient répondeurs. Chez eux, on notait une amélioration du T25FW de $34,5 \pm 29,8\%$ ($p < 10^{-5}$) à J15 (contre $6 \pm 10,5\%$ chez les non répondeurs) et $35,5 \pm 46\%$ ($p < 10^{-5}$) à M3, du 2MWT de $39 \pm 43\%$ ($p < 10^{-5}$) à J15 et $36,7 \pm 43,8\%$ ($p < 10^{-5}$) à M3 et du MWSW-12 de $-19 \pm 25,9\%$, $p < 10^{-5}$ à J15 et $-11,6 \pm 25,6\%$, $p < 10^{-5}$ à M3. Chez les répondeurs, l'amélioration de la cadence et de la longueur du pas expliquaient l'amélioration de la vitesse de marche, la répartition des phases du cycle de marche n'était pas modifiée. Les répondeurs montraient également une amélioration durable de la fatigue ($p < 10^{-5}$ à J15 et $< 0,01$ à M3), de l'impact global des symptômes ($p < 10^{-5}$), des capacités de préhension ($p < 0,05$) et de la qualité de vie ($p < 10^{-5}$ à J15 et $< 0,01$ à M3). Les améliorations objective et subjective de la marche n'étaient pas corrélées.

Conclusion : Chez les répondeurs, la Fampridine améliore de nombreux aspects de la marche, mais aussi la fatigue et les capacités de préhension, ce qui amène à une amélioration de la qualité de vie.

INTRODUCTION

I. La sclérose en plaques (SEP) : épidémiologie et retentissement

A. Epidémiologie

La SEP est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC) (1). Elle constitue la principale cause de handicap non traumatique chez les adultes jeunes (2).

La SEP touche aujourd'hui plus de 2 millions de personnes dans le monde (3). Plus de la moitié des patients atteints de SEP vivent en Europe (4). La prévalence européenne sur les 3 dernières décennies est ainsi estimée à 83/100 000 personnes, l'incidence à 4,3/100 000. Cette dernière est plus élevée dans les pays du nord, chez les femmes et dans la tranche d'âge 35-64 ans (2). La prévalence actuelle en France est estimée à 94,7/100 000 habitants, avec une disparité nord/sud : 120-140/100 000 dans le nord contre 80-90/100 000 personnes dans le sud (4). En 2012, Fromont a montré que l'incidence annuelle française était de 6,8 pour 100 000 habitants, avec respectivement 9,8/100 000 chez les femmes et 3,7/100 000 chez les hommes (5).

B. Formes évolutives

La SEP est une maladie évolutive pour laquelle on distingue différentes formes (1) :

- la forme rémittente-récurrente (RR), qui constitue 80% des formes débutantes de SEP, définie par la survenue de 2 exacerbations cliniques (signes neurologiques), chacune supérieure à 24h, survenant à au moins 1 mois d'intervalle (1). Il s'ensuit une rémission plus ou moins complète.
- la forme progressive primaire (PP) qui concerne 10 à 20% des SEP, caractérisée par une progression de la maladie dès son début, avec occasionnellement des plateaux et parfois des améliorations mineures temporaires (6).
- la forme secondairement progressive (SP), qui concerne approximativement la moitié des formes RR 10 ans après le diagnostic, caractérisée par un début de maladie de forme RR puis une progression avec ou sans rechutes, rémissions mineures et plateaux (6).
- Une 4^{ème} forme, plus rare, progressive avec poussées, qui ne comporte pas de définition consensuelle et devrait être abandonnée (6). Certains considèrent que ce sont les formes RR qui n'ont pas une rémission complète après les poussées et d'autres considèrent que ce sont certaines formes SP.

A côté de cette classification clinique, les données d'imagerie permettent de définir un niveau d'activité de la SEP, qui représente un autre facteur de classification et une aide à la décision thérapeutique.

C. Retentissement

Le retentissement de la SEP sur le patient représente une problématique importante. Cela par le nombre de déficiences potentielles, leur retentissement fonctionnel et leur impact sur la participation, et par le fait que la maladie touche en règle générale une population jeune et active.

Les déficiences peuvent être multiples et variables en sévérité. Les plus fréquentes sont neuro-motrices, sensorielles, vésico-sphinctériennes et cognitives. La fatigue représente également un symptôme fréquent.

1. Troubles neuromoteurs

En ce qui concerne les troubles neuromoteurs, l'évaluation du déficit moteur est indissociable de la recherche d'une hypertonie musculaire (sous toutes ses formes), les troubles du mouvement étant le reflet du déséquilibre induit par ces deux facteurs.

Les troubles moteurs résultent d'une atteinte des voies pyramidales et de leur contrôle. Bien que l'atteinte motrice soit le plus souvent de type paraparétique, le déficit moteur peut toucher les membres inférieurs, supérieurs ou le tronc, d'où un polymorphisme important des tableaux cliniques et de leur retentissement. L'atteinte est tout d'abord représentée par une perte de la force motrice, élément le plus souvent mis en avant, mais aussi par une altération de la sélectivité du contrôle moteur (la motricité étant davantage synchronique) et par une fatigabilité motrice accrue.

L'hypertonie pyramidale, plus communément appelée spasticité, peut revêtir différents aspects que nous verrons ultérieurement dans ce paragraphe. Dans la littérature, sa prévalence se situe aux alentours de 50% (7). La définition de Lance, la plus souvent citée, décrit la spasticité comme un « trouble moteur caractérisé par une augmentation sensible de la vitesse des réflexes d'étirement toniques (hypertonie musculaire), associée à une exagération des réflexes tendineux, liée à l'hyperexcitabilité de l'arc réflexe myotatique, formant une composante du syndrome pyramidal »(8). Seule forme d'hypertonie cliniquement mesurable (par l'échelle d'Ashworth ou de Tardieu (9,10)), elle n'en demeure pas moins une forme très isolée et mesurée au repos. On définit par ailleurs la dystonie spastique : activité musculaire tonique d'un muscle au repos, sensible à l'étirement du muscle, et les cocontractions spastiques, qui correspondent à un degré inapproprié de contraction des antagonistes pendant une contraction volontaire des agonistes (11). Cette dernière forme se manifeste donc purement pendant le mouvement mais n'est pas aisément mesurable cliniquement. L'extension de ce concept permet d'expliquer la présence de certaines contractions musculaires inappropriées durant le cycle de marche ou les mouvements de préhension. Enfin, les spasmes en triple retrait, phénomènes fréquents dans les atteintes médullaires, sont à l'origine d'un inconfort et d'un retentissement important sur l'installation du patient. La spasticité a un retentissement sur les fonctions actives, par exemple sur l'autonomie à la marche et sur les paramètres spatio-temporels de marche (12). Les résultats aux tests de marche sont moins bons chez les patients SEP spastiques au niveau des membres inférieurs que chez les non spastiques.

Il existe également un retentissement au membre supérieur sur la fonction de préhension (7).

La spasticité retentit enfin sur les fonctions passives avec une augmentation de la charge de travail pour les aidants (7).

2. La fatigue

La fatigue est un symptôme très fréquent dès le début de la maladie et même en dehors des poussées. Elle altère grandement la qualité de vie (13). La fatigue sévère concerne 53 à 92 % des patients porteurs de SEP (14,15), ce qui en fait le symptôme le plus fréquent (16).

La fatigue a des modalités de présentation variées. Elle peut être quotidienne ou survenir uniquement à l'effort. Elle peut être aussi bien psychique que physique. Il existe plusieurs hypothèses étiologiques (15). Tout d'abord sont évoquées des anomalies du système nerveux central avec une diminution du métabolisme de la substance blanche et des ganglions de la base, un dysfonctionnement d'aires corticales prémotrices ou limbiques, de structures cérébelleuses, ou des interactions entre les aires corticales et sous corticales. Il a été montré la participation d'autres facteurs tels que le système nerveux périphérique avec la perturbation de l'excitabilité des nerfs sensitifs. Une composante musculaire est également évoquée (15). Enfin, une atteinte systémique inflammatoire et immunologique a été évoquée, avec une fatigue qui serait reproduite par l'administration de cytokines proinflammatoires comme les interférons beta ou alpha (16). Il n'y a pas de lien entre les lésions IRM (notamment le rehaussement au gadolinium) et la fatigue (15).

La fatigue a un retentissement sur le sommeil, l'humeur, l'activité professionnelle et la qualité de vie (15–17).

De part sa fréquence et son retentissement, ce symptôme représente une plainte importante des patients qu'il est primordial de prendre en compte.

3. Autres déficiences

Les troubles sensitifs peuvent toucher l'ensemble des modalités sensitives selon une topographie dépendante des localisations lésionnelles. Les douleurs et anomalies thermo-algiques traduisent une atteinte des voies spino-thalamiques. Les troubles sensoriels ou de la coordination sont également fréquents, qu'ils soient visuels, vestibulaires ou (par extension) cérébelleux. Les troubles cognitifs se développent deux fois sur trois au cours de l'évolution. Ils prédominent sur la mémoire et l'attention (18), les troubles vésico-sphinctériens sont également fréquents et peuvent être invalidants. Enfin, des épisodes dépressifs surviennent fréquemment au cours de l'évolution.

4. Retentissement fonctionnel et sur la participation

Les déficiences peuvent être à l'origine de nombreuses limitations d'activité, notamment en ce qui concerne le sujet de notre étude sur la station debout, la marche et les préhensions.

Concernant le retentissement sur la marche, les facteurs les plus fréquemment impliqués sont les troubles neuromoteurs, sensitifs, sensoriels et

les troubles de la coordination. Les troubles de la marche sont fréquents. Ils touchent entre 43 et 90% des patients selon la méthodologie des études (19–21). Le retentissement est très variable selon le stade de gravité et de l'ancienneté de la maladie. Cela peut aller de la simple gêne au bout d'un certain temps de marche, nécessitant une aide technique (de la canne au fauteuil roulant), jusqu'à l'incapacité de faire ses transferts et de se mobiliser seul, aboutissant à une grabatisation. Les troubles de la marche entravant les activités quotidiennes surviennent en moyenne après 8 ans d'évolution de la maladie. Une aide technique est nécessaire après environ 15 ans chez la moitié des personnes puis le fauteuil roulant après 30 ans d'évolution chez 1 personne sur 5 (22). Les troubles de l'équilibre et de la marche ont aussi une grande part de responsabilité dans les limitations des activités de la vie quotidienne (23) . Le retentissement sur la station debout et la marche est donc important, entraînant une perte d'autonomie des patients, avec une charge de travail plus importante pour l'aidant et une altération de la qualité de vie (24).

Concernant le retentissement sur les préhensions, quasiment 75% des patients porteurs de SEP font l'expérience d'une dysfonction des membres supérieurs (20,25). Ceci s'explique principalement par des troubles neuromoteurs, de la coordination motrice et sensorielle. Ces symptômes altèrent fortement la qualité de vie (20) et augmentent la dépendance des patients (26). En effet, de nombreuses activités de la vie quotidienne comme manger, se laver, s'habiller requièrent l'utilisation des membres supérieurs (27,28).

L'impact des troubles sur le niveau de participation peut être important, chez des patients souvent jeunes et actifs, ayant des enfants. En conséquence, les champs professionnel, social et familial sont également touchés (19,24). La prise en charge de ces troubles est importante et peut avoir un impact clair pour le patient dans sa vie quotidienne.

II. Prise en charge de la SEP : une approche globale et personnalisée

La prise en charge de la SEP, en particulier lorsqu'elle est à l'origine d'un handicap, répond à une approche globale, au mieux pluridisciplinaire et personnalisée. Elle peut faire appel à un arsenal de thérapies médicamenteuses et rééducatives ainsi qu'à divers moyens de compensation (aides sociales, aides techniques, adaptation de l'environnement...). Sans en dresser un tableau exhaustif, les paragraphes suivants vont aborder les principaux aspects de cette prise en charge afin de mieux situer la fampridine au sein de ces thérapies.

A. Traitements à visée étiologique

Une première catégorie de traitements agit sur le processus pathologique lui-même ; on y trouve les corticoïdes, employés dans le cadre des poussées de SEP, et la famille de plus en plus large des traitements de fond.

Traitement des poussées

La Méthylprednisolone intraveineuse (MP-IV) habituellement 1 g/j pendant 3 à 5 jours, permet de réduire la durée et l'intensité des poussées (29,30). Il n'y a pas d'effet démontré des corticoïdes dans la prévention des poussées ni d'influence sur le pronostic à moyen et long terme. Les poussées paucisymptomatiques ou très rapidement régressives peuvent ne pas être traitées.

Traitements de fond

C'est avant tout dans les formes de SEP-RR et au début des phases progressives de SEP-SP qu'un effet des traitements de fond a été mis en évidence.

Dans les formes rémittentes, 3 interférons bêta (IFN) sont disponibles en première intention (31,32). Ce traitement a montré une diminution d'environ 30 % de la fréquence des poussées et une réduction de 50 à 70 % du nombre de lésions visibles à l'IRM. Il retarderait de quelques mois la progression du handicap moteur lié aux poussées. Cependant plus de la moitié des patients traités par IFN- β continue d'avoir des poussées et une progression du handicap.

L'acétate de glatiramère dispose également d'une AMM en traitement de 1^{ère} intention (31). C'est un traitement de choix pour des patients présentant une intolérance majeure à l'IFN ou des contre-indications à ce produit. Ce traitement a montré une réduction significative du nombre de poussées et du nombre de lésions à l'IRM (33).

Trois immunosuppresseurs ont l'AMM : La mitoxantrone permet une réduction du nombre de poussées, du niveau de handicap résiduel et du nombre des lésions IRM (34). L'efficacité à moyen et long terme reste inconnue. C'est un traitement de 2nde intention (35).

Le natalizumab est un anticorps monoclonal indiqué en monothérapie pour les patients présentant une forme agressive malgré un traitement par interféron bêta ou dans les SEP-RR sévères d'évolution rapide (34,36). Ce médicament réduirait de 68 % la fréquence des poussées et permettrait une diminution de 42% de la progression du handicap à 2 ans de traitement (34).

Enfin, le fingolimod permet une réduction du taux annuel de poussée de 52 % comparativement à l'interféron bêta 1a (36–38). Mais la progression du handicap n'est pas modifiée par ce traitement (39).

Dans les formes progressives, les possibilités de traitement de fond et leur efficacité sont moins importantes, car leur physiopathologie semble en partie différente (40). Pour les SEP-SP encore actives, les 3 interférons bêta décrits sont disponibles (41). Dans les formes agressives de SEP-SP, la mitoxantrone dispose également d'une AMM en 2nde intention (42). Pour les SEP-SP non actives et SEP-PP, aucun traitement n'a fait la preuve d'une efficacité.

B. Traitements à visée symptomatique

Les traitements symptomatiques, comme leur nom l'indique, visent à atténuer l'expression d'un symptôme mais ne modifient pas le processus physiopathologique de la pathologie. Cependant, il faut bien garder en mémoire que de tels traitements (médicamenteux ou rééducatifs comme nous allons l'aborder dans un paragraphe suivant) peuvent avoir un effet sur le niveau de handicap perçu par le patient ou mesuré. Ils ne peuvent être négligés.

Concernant la fatigue, aucun traitement n'a fait actuellement la preuve de son efficacité. Malgré une action positive peu documentée dans la littérature l'amantadine est souvent utilisée en 1^{ère} intention hors AMM (14,43). Le modafinil est aussi utilisé dans cette indication, il semble efficace dans la SEP (16,44,45). Les inhibiteurs de la recapture de sérotonine sont utilisés uniquement s'il y a des troubles dépressifs. Ils sont peu voire pas efficaces sur la fatigue (16).

La prise en charge de la spasticité dépend de la modalité de l'hypertonie, de sa répartition et de sa sévérité. Elle peut faire appel aux antispastiques oraux (baclofène, dantrium, tizanidine, tolperisone, sativex (46), à la toxine botulique ou au baclofène intrathécal (47), sans oublier la prise en charge d'une éventuelle épine irritative.

Le traitement des douleurs neuropathiques fait appel aux molécules habituelles dans ce cadre, à savoir les antiépileptiques et les antidépresseurs tricycliques ou IRS.

C. Prise en charge en rééducation

Nous nous concentrerons ici sur la prise en charge des déficiences neuromotrices, de la fatigue et des troubles de la posture, de la marche et des préhensions.

L'intérêt des approches multidisciplinaires réalisées en milieu libéral ou institutionnel est bien démontré avec une amélioration des capacités fonctionnelles, du degré de participation, et de la qualité de vie des patients SEP à moyen et long terme (48–52).

Les preuves sont solides en faveur de la rééducation, avec par exemple un gain en terme de force musculaire, de la tolérance à l'exercice et des activités en rapport avec la mobilité (53). De plus il existerait également un bénéfice sur la fatigue (50,54). L'intérêt de programmes libéraux d'entretien et de rééducation, non intensive, prolongée, est établi sur les capacités fonctionnelles à moyen terme et la qualité de vie à long terme (48). Les programmes de kinésithérapie intensive en externe ou à domicile bénéficient d'un niveau de preuve intermédiaire (48). La rareté des études cliniques, analysant spécifiquement l'une ou l'autre des modalités de rééducation dans des populations très polymorphes sur le plan de leurs troubles ne permet pas de définir de supériorité d'une technique par rapport à l'autre. Il en est de même quant au niveau d'intensité et la fréquence de la rééducation à mener (48,53,55).

En pratique, il est indispensable de définir des objectifs de rééducation, personnalisés, adaptés, pouvant viser à réduire les déficiences, améliorer les contrôles, préserver une fonction, optimiser les capacités fonctionnelles résiduelles, prévenir les complications et favoriser l'autonomie. Tous les outils de la rééducation peuvent être utilisés face à l'éventail des symptômes rencontrés dans la SEP. La conduite dépendra du stade évolutif de la maladie et de la capacité de participation du patient. Un suivi régulier, avec des bilans répétés et comparés, est nécessaire pour évaluer l'efficacité du programme de rééducation et adapter ses objectifs à l'évolution clinique.

Les recommandations actuelles de la Haute Autorité de Santé (2006) sont d'instaurer une prise en charge rééducative « dès que la fatigue devient invalidante ou dès qu'une gêne apparaît (boiterie, maladresse d'un membre supérieur, troubles de l'attention ou de la mémoire, troubles urinaires, visuels, de l'élocution) ».

En kinésithérapie, outre la prise en charge articulaire, la prise en charge des déficiences neuro-motrices est un volet important de la rééducation. Elle s'oriente vers l'inhibition de l'hypertonie spastique gênant les mouvements volontaires et le renforcement des contrôles moteurs existants. Les techniques visent la stimulation de la plasticité cérébrale par des exercices d'éveils moteurs, de contrôle du tonus et des mouvements synchroniques pour le renforcement de la motricité volontaire en maintenant un équilibre des actions agonistes/antagonistes. Si la commande est suffisamment analytique, un travail d'amélioration de la force précède le travail en endurance.

Plusieurs solutions non pharmacologiques sont efficaces pour la prise en charge de la fatigue (16). Il est primordial d'instaurer un environnement relaxant. Des conseils diététiques et d'hygiène du sommeil sont importants à donner au patient. Il faut mettre en place avec celui-ci des stratégies de conservation d'énergie, exemple aménager des temps de repos dans la journée. La thérapie comportementale a montré son efficacité.

Enfin concernant la prise en charge purement kinésithérapique, la progression dans la réalisation d'exercices d'aérobic doit être très progressive. La réadaptation à l'effort, sous la forme d'une pratique régulière d'exercices physiques, réduit la fatigue (dès la 2^{ème} semaine) et augmente la force des patients (56,57).

III. La fampridine

A. Mécanisme d'action

La démyélinisation des axones conduit à des modifications fonctionnelles des canaux ioniques à leur surface et entraîne une diminution de la conduction nerveuse (58). Ainsi, il y a une surexposition de canaux potassiques voltage dépendants dans la membrane des axones démyélinisés. Cette surexposition mène à la genèse de courants anormaux de potassium le long de la membrane de l'axone, ce qui ralentit la conduction du potentiel d'action (59) (Figure 1).

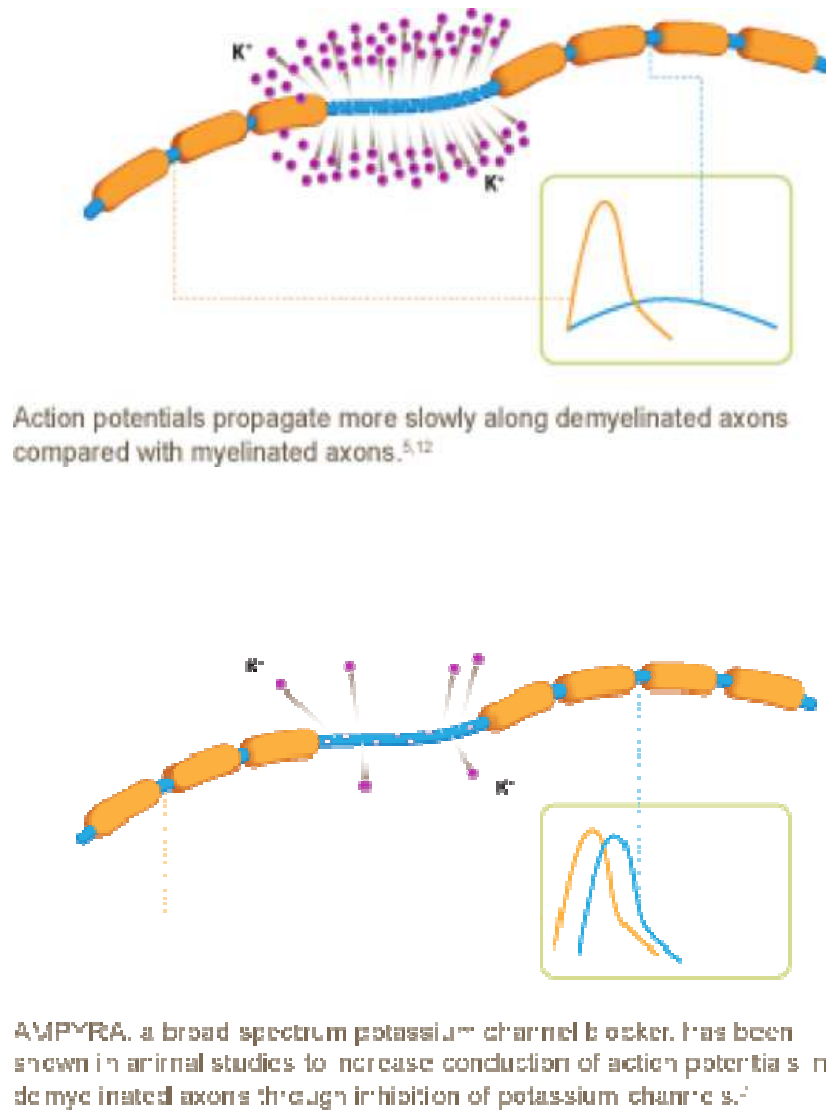


Figure 1 Mécanisme d'action de la fampridine

(http://ampyra-hcp.com/hcp/all_about_ampyra/mechanism_of_action/)

La fampridine, ou 4-aminopyridine, est un bloqueur à large spectre des canaux potassiques voltages dépendants. En bloquant ces canaux, la fampridine réduit le courant ionique qui les traverse, et par conséquent prolonge la repolarisation et améliore la durée et l'amplitude du potentiel d'action dans les axones démyélinisés (58).

B. Données chez l'animal

Dans les années 1980, il a été montré expérimentalement que la conduction pouvait être améliorée dans certains axones périphériques démyélinisés en prolongeant le potentiel d'action grâce à un bloqueur de canaux potassiques, 4-AP. L'expérience a été réalisée avec des fibres nerveuses démyélinisées de rats (60,61) puis ultérieurement au niveau du nerf sciatique toujours chez les rats (62). En 1988, Kaji a étudié l'effet de l'administration de la 4-aminopyridine chez cinq rats avec un modèle de démyélinisation du SNC et a noté une amélioration de la conduction nerveuse et des performances chez tous les sujets (63). En 1989, Blight évoquait aussi l'intérêt de l'utilisation de la 4-AP dans les lésions de la moelle épinière chez les chats (64).

C. Efficacité de la fampridine dans la SEP

Les premières études qui montrent un intérêt dans la SEP ont été publiées dès la fin des années 1980 avec la forme à libération immédiate. La fampridine en intraveineux a d'abord montré une efficacité sur la vision, la force musculaire et la coordination chez les patients porteurs de SEP (65). Il en a été de même ensuite pour la forme per os (66). En 1992, Van Diemen a montré une efficacité objective (amélioration du score EDSS Expanded Disability Status Scale) et subjective de la fampridine à libération immédiate chez les patients SEP (67). Les aminopyridines ont également donné des résultats intéressants dans le traitement de la fatigue et de la fatigabilité de la SEP (68–70).

La nécessité d'une forme à libération prolongée s'est faite ressentir en raison du délai d'action rapide mais court de la forme à libération immédiate (1/2 vie de 3 à 5h (68) et de nombreux effets indésirables (épilepsie, troubles du rythme cardiaque, syndrome grippal, trouble du transit, trouble du sommeil, insuffisance rénale, trouble de l'équilibre (69,71,72). Commercialisée sous le nom de FAMPYRA en France, elle a une plus longue demi-vie (5,7h) et un pic de concentration plasmatique plus faible que la forme à libération immédiate (73–75).

Une première étude de phase 2, testant l'efficacité de 3 doses différentes de fampridine LP, a montré une amélioration de la vitesse de marche, de la longueur du pas et du score MSWS-12 dans les 3 groupes de traitement (10 15 ou 20mg *2/jr) vs placebo. Les effets se maintenaient à 14 semaines de traitement. Les effets indésirables étaient plus importants aux doses élevées (supérieures à 20 mg/jour).

Deux études importantes de phase 3 (MSF 203 et MSF 204) ont ensuite été réalisées, visant à mesurer principalement l'effet de la fampridine LP sur les performances de marche (76,77) : la première était une étude contrôlée randomisée multicentrique en double aveugle. 301 patients SEP ont reçu 14 semaines de traitement par fampridine à la posologie de 10mg *2/jr (n=229) ou un placebo (n=72). Le critère de jugement principal était l'amélioration de la vitesse de marche au T25FW (Timed 25 Foot Walk) à au moins 3 des 4 évaluations faites pendant la période de traitement par rapport à la vitesse maximale hors période de traitement. Une autre évaluation était l'autoquestionnaire de mesure des capacités de marche, le MSWS-12 (Multiple

Sclerosis Walking Scale). Les critères de jugement secondaires étaient le score d'Ashworth, le testing musculaire des membres inférieurs et les scores d'impression globale clinique du patient et du clinicien. Les résultats ont montré un taux de répondeurs plus important dans le groupe fampridine que placebo ; 35% vs 8% ($p < 0,0001$). Les patients répondeurs (gain au T25FW) avaient une amélioration plus importante du MSWS-12 que les non répondeurs (-6,84 vs -0,5, $p = 0,0002$). Il existait également une amélioration des critères de jugement secondaires sauf pour le score d'Ashworth.

La deuxième étude de phase 3 portait sur 239 sujets et reprenait la même méthodologie que l'étude décrite précédemment. La seule différence était la durée du traitement, de 9 semaines contre 14 semaines pour la première étude. Concernant les résultats, le taux de répondeur était de 42,9% dans le groupe traité vs 9,3% dans le groupe placebo ($p < 0,001$). La vitesse de marche était améliorée de 24,7% (IC 95% 21,0-28,4%) dans le groupe traité vs 7,7% (IC 95% 4,4-11%) dans le groupe placebo. L'efficacité se maintenait dans le temps et était réversible à l'arrêt du traitement. Les patients répondeurs avaient une amélioration plus importante du MSWS-12 que les non répondeurs (-6,04 vs -0,85, $p < 0,001$). Ces 2 études ne mettaient pas en évidence de facteur prédictif de réponse au traitement.

Depuis ces deux études, des séries plus modestes ont été publiées, étudiant les effets de la fampridine sur les paramètres de marche, mais aussi sur d'autres symptômes, limitations d'activité et de la qualité de vie. Ces études portent pour la plupart sur des effectifs réduits.

Rabadi en 2013 a confirmé dans une population de SEP vétérans l'efficacité de la fampridine avec une amélioration de la vitesse de marche (+33% au test de 10m) et de l'endurance (+31% au 2MWT) (78). Ceci serait expliqué par une amélioration significative de la fonction motrice. Ces bénéfices se maintenaient dans le temps à 1 an de traitement. Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude (79).

Prugger en 2013 a montré que 51% des patients avaient une vitesse de marche améliorée d'au moins 10% à 2 semaines de traitement, et 33% d'au moins 20% (80). A 6 mois il persistait une amélioration de la vitesse de marche d'au moins 10% chez 39% des patients, et d'au moins 20% chez 16,4% des patients (par rapport aux données de base). Le MSWS-12 était amélioré chez plus de 60% des patients à 2 semaines comme à 6 mois de traitement.

Récemment, Ruck a montré une amélioration à court et long terme des évaluations motrices (T25FW, distance maximale parcourue) mais également de la fatigue et dans le domaine cognitif (évaluation par la batterie PASAT) (81).

En 2014, Jensen a confirmé ces nouvelles données dans le domaine cognitif, mais aussi au niveau de la fonction des membres supérieurs en utilisant le test des 9 chevilles (82). Cet article émet par ailleurs l'hypothèse d'une amélioration de la spasticité et du score EDSS.

Enfin, un effet bénéfique de la fampridine sur la qualité de vie chez les patients répondeurs au traitement (vs placebo) a été évoqué dans l'étude de Limone en 2013 (83).

Indication du traitement par fampridine

D'après son AMM, la fampridine est indiquée pour améliorer les capacités de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche (EDSS 4 à 7). La prescription est réservée aux neurologues. La prescription initiale doit être limitée à 2 semaines de traitement car les bénéfices cliniques sont observés généralement dans les 2 semaines suivant l'instauration de fampridine. Bien que la nature de l'évaluation ne soit pas indiquée formellement, une épreuve de marche chronométrée, par exemple le test chronométré "Timed 25 Foot Walk" (T25FW), est recommandé, tout comme une mesure subjective (MSWS-12 ; Multiple Sclerosis Impact Scale). En l'absence d'amélioration, il convient d'interrompre le traitement par fampridine.

Profil de sécurité et contre-indications

Une revue de la littérature récente a montré un profil thérapeutique acceptable à la posologie de 10mg *2/jour per os (84). A noter toutefois des précautions à prendre chez les patients insuffisants rénaux et les patients ayant des troubles du rythme. Etant donné son mécanisme d'action, l'effet indésirable le plus sérieux est dû à sa propriété proconvulsivante, qui survient surtout à des concentrations élevées. Les autres principaux effets indésirables authentifiés dans les études de phase 3 sont : chute, infection urinaire, insomnie, céphalée, troubles du transit, etc (85).

Les contre-indications sont l'hypersensibilité à la fampridine ou à l'un de ses excipients, la prise d'un traitement concomitant avec d'autres médicaments contenant de la fampridine (4-aminopyridine), les antécédents d'épilepsie, l'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine <80 ml/min). Et enfin l'utilisation concomitante de fampridine et de médicaments inhibiteurs du transporteur de cations organiques (OCT2) tels que la cimétidine, carvédilol, le propranolol et la metformine est contre indiquée.

IV. Synthèse et objectifs

La revue de la littérature montre que l'efficacité de la fampridine sur la vitesse maximale de marche et l'évaluation subjective des capacités de marche est bien établie. Elle met en lumière des éléments moins étudiés, comme l'étude des modifications des paramètres spatio-temporels de marche (en particulier des facteurs qui expliquent le gain de vitesse de marche), le gain sur l'endurance de marche, et les liens entre l'évolution des paramètres objectifs et subjectifs. Notons que, si la réglementation de mise sur le marché de la fampridine impose une évaluation à deux semaines de son efficacité, les paramètres d'évaluation ne sont pas définis. Par ailleurs, les études pivots ont utilisé une méthodologie longitudinale de mesure de l'efficacité, qui est incompatible avec la réalisation d'une seule évaluation à deux semaines. Il faudra donc définir des critères d'efficacité clairs.

Enfin, les données concernant l'efficacité du traitement en dehors de la marche sont peu étayées et méritent qu'on s'y intéresse, en particulier sur la fatigue, la fonction des membres supérieurs et à un niveau plus global sur la qualité de vie.

Nous avons donc entrepris de mener une étude post-AMM en condition de pratique habituelle avec les objectifs suivants :

- L'objectif principal était de préciser les modifications induites par la fampridine sur les paramètres objectifs et subjectifs de marche.
- Les objectifs secondaires étaient d'étudier l'efficacité sur d'autres paramètres cliniques : la fatigue, les capacités de préhension et la qualité de vie.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude thérapeutique prospective ouverte monocentrique.

I. Patients

Les patients recrutés étaient issus des consultations du service de neurologie D au CHRU de Lille ou de neurologues libéraux de la métropole lilloise. L'ensemble des évaluations s'est déroulé à l'hôpital Pierre Swynghedauw au CHRU de Lille.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- ✓ Age supérieur à 18 ans
- ✓ Patients porteurs d'une SEP respectant les critères de prescription du traitement par fampridine, à savoir marchant et ayant un score EDSS compris entre 4 et 7
- ✓ Recueil d'un consentement écrit du patient

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- ✓ Contre indication au traitement par fampridine
- ✓ Poussée de SEP survenue depuis moins de 3 mois

- ✓ Présence d'une pathologie neurologique ou articulaire ajoutée retentissant sur la marche

La période d'inclusion s'est déroulée d'avril à octobre 2013. La participation à l'étude n'a fait l'objet d'aucune rémunération et ne modifiait pas la prise en charge habituelle des patients.

II. Evaluations

Les patients ont été évalués à trois reprises : avant la prise du traitement par Fampridine (J0), 15 jours après le début du traitement (J15) et à 3 mois de traitement (M3) pour les patients répondeurs chez qui le traitement était poursuivi.

Toutes les évaluations ont été faites par 2 examinateurs (Anne BENOIT et Etienne ALLART).

A. Données socio-démographiques et caractéristiques de la maladie

Les données socio démographiques élémentaires (identité, âge, sexe) étaient recueillies ainsi que la forme de SEP (rémittente (RR), secondairement progressive (SP), progressive primaire (PP)), le délai depuis les premiers symptômes et celui depuis le diagnostic, et le score EDSS.

B. Evaluation globale des déficiences sensitivo-motrices

Un examen clinique rapide permettait d'évaluer :

- o La topographie de l'atteinte motrice : monoparésie, paraparésie, triparésie, tétraparésie,
- o Le degré de sévérité de la spasticité des membres inférieurs et supérieurs (échelle d'Ashworth (86)), évaluée par l'examineur après interrogatoire du patient et examen : absente, minime, modérée, sévère
- o La sévérité des troubles de la sensibilité superficielle et profonde (pallesthésie) des membres inférieurs : absents, minimes, modérés, sévères,
- o La présence ou non d'un syndrome cérébelleux cinétique et statique.

C. Evaluation de la marche

La marche a été évaluée de manière multidimensionnelle, en utilisant trois paramètres objectifs (vitesse de marche sur 25 pieds, endurance de marche sur 2 minutes et mesure des paramètres spatio-temporels) et un critère subjectif (échelle MSWS-12).

Test de marche des 25 pieds (T25FW) (87)

Il s'agit d'une évaluation de la vitesse maximale de marche dont la passation a respecté les recommandations du Multiple Sclerosis Functional composite (88). La marche se faisait à vitesse rapide de manière sécuritaire, avec si besoin l'aide technique de marche habituelle. Un chronomètre était

utilisé pour recueillir le temps mis pour réaliser les 25 pieds (7,62 mètres), au dixième de seconde près. Il était déclenché lorsque le pied franchissait la ligne de départ, arrêté lorsque le premier pied franchissait la ligne d'arrivée. La moyenne de deux essais était prise en compte.

Ce test est très utilisé en pratique, rapide et nécessite peu d'espace et permet une évaluation objective de la marche. Il est validé pour la SEP dans de nombreuses études, il est reproductible (89).

Béthoux et Cohen ont montré l'existence d'une corrélation entre le test des 25 pieds et le score EDSS (87,90). Béthoux a également montré l'existence d'une corrélation entre le test des 25 pieds et le MSWS-12 ainsi que le 6MWT (test de marche de 6 minutes). Le test des 25 pieds présente toutefois un effet seuil et paraît moins sensible pour les scores EDSS bas (91). Selon le même auteur il existe une corrélation entre le test des 25 pieds et le 2MWT (test de marche de 2 minutes). Un seuil de changement de 20% a été déterminé comme cliniquement significatif, correspondant à des modifications fonctionnelles ressenties par le patient, mais dans une population de SEP qui réalise le test des 25 pieds entre 8 et 45s (92).

Périmètre de marche sur 2 minutes (2MWT) (93)

Le test était réalisé sur un parcours circulaire. La consigne donnée était de parcourir en marchant la distance la plus importante possible pendant 2 minutes, dans les conditions d'aides techniques habituelles. La distance parcourue était recueillie toutes les 30 secondes au mètre près, à l'aide du métrage disposé le long du parcours. L'examineur prévenait le patient lorsqu'il

restait une minute et marchait derrière lui pour ne pas influencer la vitesse de marche. Ce test a été validé dans la SEP, notamment par rapport au test de 6min (6MWT) (90,94,95) et au 25 pieds (96). Le test de 2 min est moins éprouvant, plus facile à réaliser que le test de 6min et il est bien corrélé en terme de distance à ce dernier. De plus il est corrélé aux capacités fonctionnelles globales (97).

Par ailleurs la fatigabilité à la marche a été étudiée en mesurant la différence relative (en %) entre la vitesse de marche durant le premier et le dernier quart du test (98).

Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12) (99) (annexe 1)

C'est un auto-questionnaire d'étude de l'impact de la SEP sur la marche. Il comporte 12 items cotés chacun de 1 (pas du tout limité) à 5 (extrêmement limité). Le score s'élève de 12 à 60. Plus il est élevé plus le retentissement de la SEP sur la marche est important. Ce test a une bonne validité et fiabilité, il est bien corrélé aux scores EDSS, MSIS (Multiple Sclerosis impact scale), SF 36 (Short Form Health Survey 36) et au test des 25 pieds,.. Il est plus sensible au changement que le test des 25 pieds et le MSIS (99–102). De plus il a été démontré en 2013 que le MSWS-12 était corrélé aux paramètres spatio-temporels de marche tels que la vitesse de marche, la cadence, la longueur du pas, la largeur du polygone de sus-tentation et le temps de double appui (103).

Evaluation des paramètres spatio-temporels de marche

Les paramètres spatio-temporels de marche ont été étudiés au moyen du tapis électronique GAITRITE (CIR systemsInc) (104,105). Il s'agit d'un tapis de marche de 5.2 mètres, disposant de 16 128 capteurs de pression permettant une analyse des paramètres spatio-temporels sur une longueur de 4.3 mètres. Le logiciel capte les empreintes podales en mesurant l'activation des capteurs à une fréquence d'échantillonnage de 30 Hz. Si cela était possible le patient réalisait cinq passages successifs à vitesse maximale sécuritaire sans pause, avec chaussage et si nécessaire l'aide technique de marche habituelle.

Les paramètres d'étude étaient :

- La vitesse de marche en mètre par seconde,
- La cadence de marche en pas par minute,
- La longueur des pas droit et gauche en cm,
- La durée des différentes phases du cycle de marche exprimée en pourcentage du cycle. Nous avons pris en compte le temps total d'appui et la phase de simple appui (le temps de double appui pouvant être déduit de la différence des deux et le temps oscillant correspondant au temps d'appui controlatéral).
- La base de support (en cm) et sa variabilité (écart-type). Il s'agit de la distance orthogonale séparant le pas gauche du pas droit et inversement, c'est à dire en simplifiant la largeur d'appui.
- Le Fonctionnal Ambulation Profile (FAP) : c'est un indice de normalité des paramètres spatio-temporels de marche. Il comprend la vitesse, la longueur des pas en fonction de la longueur des membres inférieurs (mesurée au préalable),

l'asymétrie de longueur des pas et deux index de variabilité du cycle. Il est pondéré par la présence ou non d'une aide technique.

Les résultats ont été analysés d'une part en moyennant l'ensemble des passages effectués par le patient, et ensuite passage par passage. Pour les variables prenant en compte chaque membre inférieur (longueur de pas, répartition des phases du cycle de marche, base de support et sa variabilité), un moyennage entre chaque côté a été effectué. En effet, la topographie du déficit moteur étant variable entre chaque sujet, une approche brute « gauche-droite » avait moins de sens.

D. Critères d'évaluation secondaires

La **fatigue** a été évaluée de manière double. D'une part, la sévérité de la fatigue a été mesurée à l'aide d'une Echelle Visuelle Analogique (EVA) (106) présentée horizontalement et bornée de 0 (aucune fatigue) à 100 (fatigue majeure). L'évaluation du patient portait sur l'impression globale de fatigue ressentie durant les 15 derniers jours. L'EVA fatigue a été validée la 1^{ère} fois dans les années 90 pour évaluer la fatigue après une chirurgie digestive (107). Puis un auteur a comparé différentes échelles de fatigue dans la SEP dont l'EVA fatigue, elle était corrélée aux autres échelles de fatigue dont la FSS (108). D'autre part, le retentissement de la fatigue a été évalué par la Fatigue Severity Scale (FSS) (annexe 2). Cette échelle comporte 9 items cotés de 1 à 7, où plus le score est élevé plus la fatigue est importante. Elle mesure subjectivement l'impact de la fatigue sur les activités de la vie quotidienne. Elle

est validée dans la SEP, bien corrélée à l'EVA et au score EDSS, reproductible et a une bonne sensibilité au changement (14,108).

L'impact global des symptômes de la SEP a été mesuré par l'échelle Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS) (109) (annexe 3). Elle se compose de 29 items, et le score total varie de 29 à 145 (plus le score est élevé plus le retentissement de la SEP est important). Les 21 premiers items forment un sous-score « physique », les 9 derniers un sous-score « mental ». La MSIS comporte de bonnes propriétés psychométriques : validité, fiabilité, faible effet seuil et plafond, reproductibilité, sensibilité au changement (109,110).

La fonction des membres supérieurs a été évaluée par le Test des 9 chevilles (cf. figure 2) (111). Le patient était assis en face de la table. Il devait placer les chevilles dans les trous le plus rapidement possible. Un test d'entraînement était réalisé puis un test chronométré était fait pour chaque membre supérieur en commençant par le côté dominant. Le chronomètre était déclenché lorsque le patient prenait la première cheville et arrêté lorsque la dernière était remise dans le récipient. Le temps maximal alloué était de 180 secondes. Ce test a été validé dans la SEP il est corrélé à l'EDSS, plus sensible au changement de statut fonctionnel que ce dernier (112). De plus il est facile à appliquer et reproductible (113).



Figure 2 : Test des 9 chevilles

La qualité de vie a été mesurée par la SF-12 (114) (annexe 4). C'est une version abrégée du «Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey» (SF-36) (115) ne comportant que 12 questions sur les 36, avec un score santé mentale et un score santé physique. Le score est calculé grâce à un logiciel disponible sur internet, plus il est élevé meilleure est la qualité de vie. Nortved a montré que le sous score physique du SF-12 était fortement corrélé à l'EDSS (116). Learmonth a démontré que le SF-12 avait une faible erreur de mesure, une bonne fiabilité et une très bonne interprétabilité, sensibilité au changement (117).

L'amélioration subjective apportée par le traitement sur les capacités fonctionnelles en vie quotidienne a été mesurée à J15 par une échelle numérique entre 0 aucune amélioration et 10 amélioration très importante.

Les effets indésirables étaient systématiquement répertoriés sur la base d'un recueil libre à J15 et M3

III. Traitement et définition du critère de réponse

La prise du traitement par fampridine se faisait per os à la posologie de 10mg deux fois par jour, à 12h d'intervalle et à distance des repas (1h30 avant ou après). Le patient débutait le traitement à une date située 15 jours avant la consultation de J15, fixée à la fin de la première évaluation.

Selon l'AMM, le patient doit être réévalué 15 jours après le début du traitement, où l'efficacité du traitement sur les capacités de marche doit être évaluée. Le traitement doit être arrêté s'il n'y a pas d'amélioration des tests objectifs ou si le patient ne ressent pas d'amélioration. Les évaluations les plus utilisées dans la littérature étaient le T25FW et le MSWS12 (76,118). Il nous est paru important d'inclure également l'évaluation de l'endurance de marche. Un critère composite a donc été construit, basé sur le pourcentage d'amélioration de deux mesures objectives, le T25FW et le périmètre de marche, et de l'autoévaluation des capacités de marche par le MSWS-12. Pour le T25FW, un seuil de 20% d'amélioration a été reconnu comme cliniquement pertinent (92), mais à partir d'une population de patients réalisant le test en 8 à 45 secondes, en sachant qu'un nombre non négligeable de patients réaliserait des performances nettement meilleures, rendant plus difficile de fait l'obtention d'un pourcentage de 20% d'amélioration.

Nous avons donc abaissé ce seuil à 15%, et l'avons transposé arbitrairement aux autres mesures comme celles-ci n'avaient pas de différence minimale cliniquement pertinente décrite dans la littérature.

Au total, les patients étaient donc considérés comme répondeurs s'ils montraient une amélioration à J15 d'au moins 15% d'un des 3 paramètres de marche suivants : le T25FW, 2MWT, ou le MSWS-12.

IV. Analyses statistiques

Les données continues sont présentées en moyenne et écart type, les données qualitatives ou discrètes en effectif et pourcentage. Chez les non-répondeurs, la normalité de la distribution a été testée pour chaque variable continue avec un test de Shapiro-Wilk. Les différences entre répondeurs et non-répondeurs ont été étudiées en utilisant un test du Khi-2 pour les variables non continues, un test de Student pour échantillons indépendants ou de Mann-Whitney selon les conditions de normalité. Les modifications induites par le traitement ont été étudiées chez les non-répondeurs par un test de Wilcoxon ou de Student pour échantillons appariés selon les mêmes critères de normalité. Chez les répondeurs, une ANOVA à mesures répétées (3 sessions : J0, J15, M3) a été utilisée, les tests post-hoc ont utilisé une correction de Bonferroni. Le coefficient de corrélation de Pearson a été utilisé pour mesurer les liens entre efficacité objective et subjective sur la marche, et enfin une régression logistique binaire a été utilisée pour rechercher des facteurs prédictifs de réponse au traitement. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

RESULTATS

I. Patients

Le diagramme des inclusions est présenté figure 3.

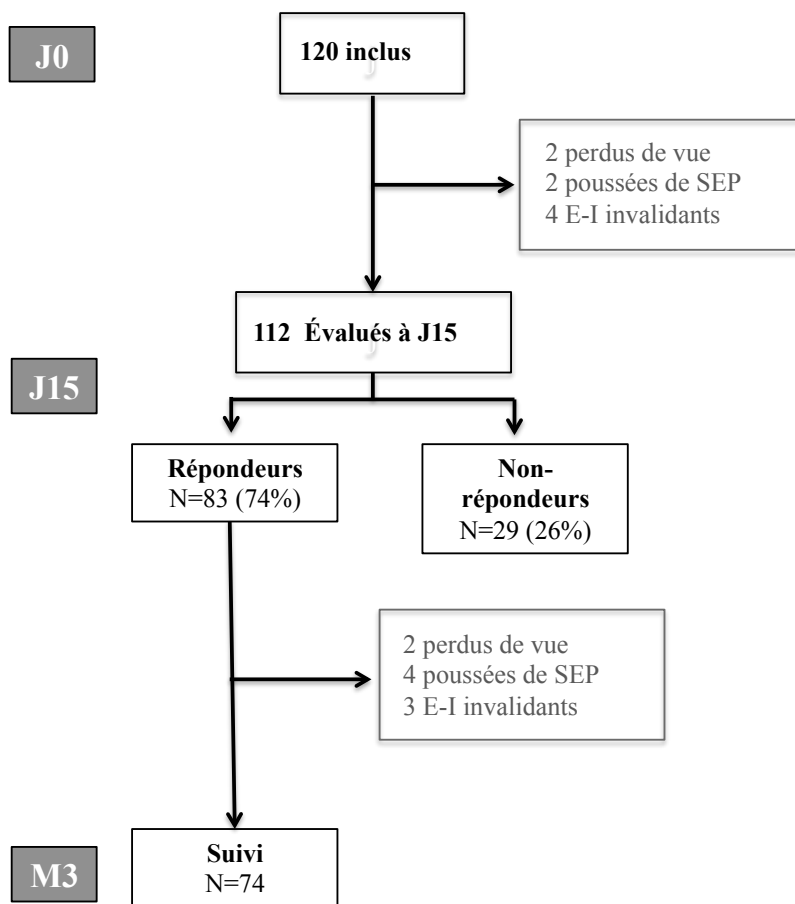


Figure 3 : Diagramme d'inclusion des patients

Parmi les cent vingt patients remplissant les critères d'inclusion, cent douze ont été vus au quinzième jour. Parmi les 8 patients non évalués à J15, deux ont été perdus de vue (malgré plusieurs rappels), deux ont fait une poussée de SEP entre les deux évaluations et quatre ont eu des effets indésirables invalidants du fait du traitement entraînant son arrêt. Quarante vingt trois patients (74,1%) ont rempli les critères de réponse au traitement, dont soixante quatorze évalués à trois mois. Quatre ont fait des poussées de SEP dans l'intervalle, trois ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables invalidants et deux ont été perdus de vue.

A. Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques démographiques des patients sont résumées dans le tableau 1. Pour la population globale, l'âge moyen des patients était de 51,8 \pm 11,5 ans (minimum 29 ans ; maximum 75 ans), la majorité était de sexe féminin. L'EDSS médian était à 6, avec une prédominance de patients à 4 et 4,5 d'un côté (33%) et 6 et 6,5 de l'autre (49.1%) (Figure 4). La durée d'évolution de la maladie était élevée, la forme secondairement progressive de SEP était la plus fréquente.

Il n'y avait aucune différence significative à l'inclusion entre répondeurs et non-répondeurs. On observait tout au plus, une tendance à un âge plus élevé et une durée d'évolution plus importante de la maladie chez les non-répondeurs.

Tableau 1 : Données démographiques et caractéristiques de la maladie

	Total (n=112)	Répondeurs (n=83)	Non-Répondeurs (n=29)	p
Age (Années; moy ± DS)	51,8±11,5	50,7±11	54,9±12,8	0,089
Sexe (féminin)	63 (56,3%)	44 (51,8%)	18 (69,2%)	0,13
EDSS (médian, espace interquartile)	6 (2)	6 (2)	5,5 (2,5)	0,33
Durée d'évolution (années)	17,9±10,5	16,7±9	21,4±13	0,086
Forme SEP				
RR	35 (31,3%)	24 (28,9%)	11 (37,9%)	
SP	45 (40,2%)	35 (42,2%)	10 (34,5%)	0,64
PP	32 (28,6%)	24 (28,9%)	8 (27,6%)	

RR : Récurrente-rémittente, SP : secondairement progressive, PP : progressive primaire

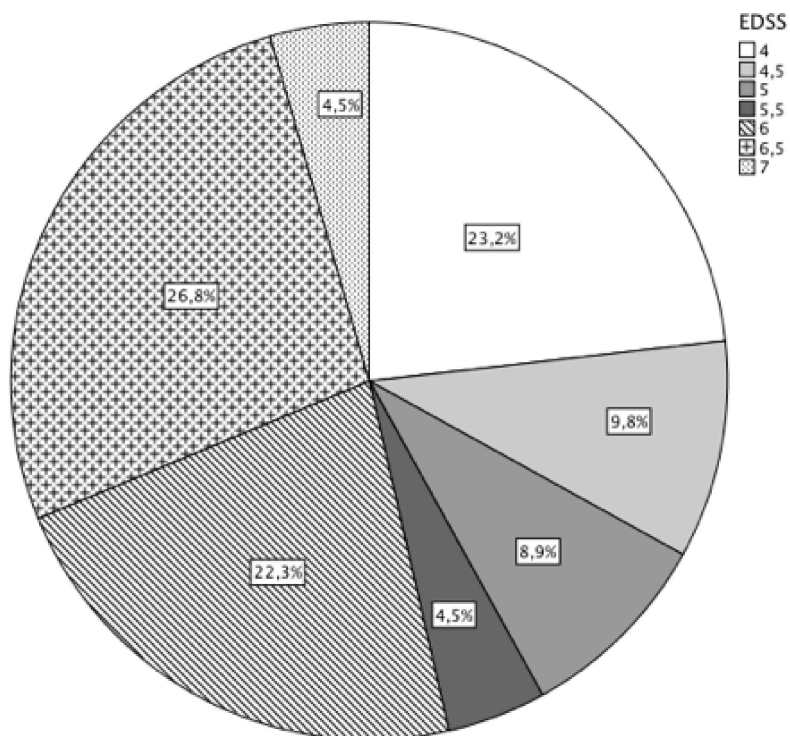


Figure 4 : Répartition des scores EDSS dans la population globale

B. Evaluation des déficiences

Sur l'ensemble des patients, la grande majorité présentait une atteinte motrice avec une prédominance des atteintes bilatérales (Tableau 2). La sévérité de la spasticité des membres inférieurs était répartie de manière homogène. On notait une différence significative entre répondeurs et non-répondeurs sur la topographie du déficit moteur et sur la sévérité de la spasticité des membres inférieurs. Le groupe répondeur présentait davantage de patients avec atteinte bilatérale et avec un niveau global plus important de spasticité.

Tableau 2 : Evaluation de la topographie de l'atteinte motrice et de la sévérité de la spasticité

	Population totale	Répondeurs	Non répondeurs	p
Atteinte motrice				
Absente	5 (4,5%)	3 (3,6%)	2 (6,9%)	
monoplégie	23 (20,5%)	13 (15,7%)	10 (34,5%)	
hémiplégie	8 (7,1%)	4 (4,8%)	4 (13,8%)	
paraplégie	38 (33,9%)	31 (37,3%)	7 (24,1%)	
triplégie	27 (24,1%)	23 (27,7%)	4 (13,8%)	
tétraplégie	11 (9,8%)	9 (10,8%)	2 (6,9%)	
Unilatérale	31 (27,7%)	17 (20,5%)	14 (48,3%)	0,01
Bilatérale	76 (67,9%)	63 (75,9%)	13 (44,8%)	
Spasticité membres inf				
absente ou minime	57 (50,9%)	37 (44,6%)	20 (69%)	0,02
modérée ou sévère	55 (49,1%)	46 (55,4%)	9 (31%)	
Spasticité membres sup				
absente ou minime	106 (94,7%)	78 (94%)	28 (96,6%)	0,51
modérée ou sévère	6 (5,4%)	5 (6%)	1 (3,4%)	

La majorité des patients n'avait pas de troubles de la sensibilité superficielle mais des troubles de la sensibilité profonde (Tableau 3). On notait une différence significative entre répondeurs et non-répondeurs sur les troubles de la sensibilité superficielle. Le groupe non-répondeur présentait davantage de patients ayant des troubles de la sensibilité superficielle. Il n'y avait pas de différence significative entre répondeurs et non-répondeurs concernant les troubles de la sensibilité profonde. Un tiers des patients présentait un syndrome cérébelleux cinétique, deux-tiers environ un syndrome statique. Il n'y avait pas de différence entre répondeurs et non répondeurs.

Tableau 3 : évaluation des troubles sensitifs et du syndrome cérébelleux

	Population totale	Répondeurs	Non répondeurs	p
Troubles sensibilité superficielle				
Absents ou minimales	80 (71,5 %)	55 (67%)	25 (86,2%)	0,03
Modérés à sévères	31 (27,9%)	27 (33%)	4 (13,8%)	
Troubles sensibilité profonde				
Absents ou minimales	25 (22,3%)	18 (21,7%)	7 (24,1%)	0,49
Modérés à sévères	87 (77,7%)	65 (78,3%)	22 (75,9%)	
Syndrome cérébelleux				
Cinétique	41 (36,6%)	30 (36,1%)	11 (37,9%)	0,52
Statique	69 (63,9%)	51 (63,0%)	18 (66,7%)	0,46

II. Efficacité sur les paramètres de marche

A. Vitesse maximale de marche (T25FW) (figure 5)

La vitesse maximale de marche était améliorée de manière significative chez les répondeurs à J15 ($+0.66 \pm 0.5$ pieds/s ou $34.5 \pm 29.8\%$; $p < 10^{-5}$), et de manière non significative chez les non- répondeurs ($+0.12 \pm 0.31$ p/s ou $6 \pm 10.5\%$). L'amélioration de la vitesse de marche était maintenue à 3 mois chez les répondeurs ($+0.63 \pm 0.6$ p/s ou $35.5 \pm 46\%$; $p < 10^{-5}$).

A noter que 40,1% des patients de la population globale réalisaient le T25FW en moins de 8 secondes. Ils étaient 39% chez les répondeurs. Cela confirmait donc qu'une proportion non-négligeable de notre population sortait du champ de l'étude mesurant la différence minimale pertinente.

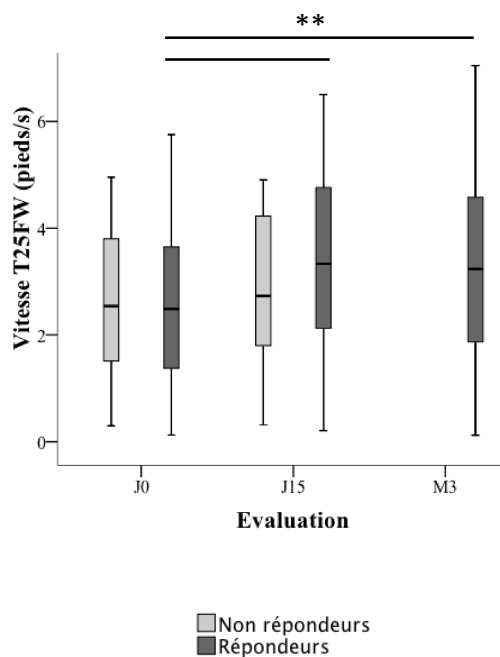


Figure 5: évolution de la vitesse de marche (évaluée par le T25FW)

** $p < 10^{-5}$

B. Périmètre de marche (2MWT) (figure 6)

De la même façon, le périmètre de marche était amélioré significativement chez les répondeurs à J15(+22.8±15.8m ou 39±43%, $p<10^{-5}$) avec une efficacité qui se maintenait dans le temps (+21.8±18.4m ou 36.7±43.8% à M3, $p<10^{-5}$). Chez les non répondeurs il existait également une amélioration significative du périmètre de marche mais de moindre amplitude (+5.6±10m ou 9±18%, $p=0.008$).

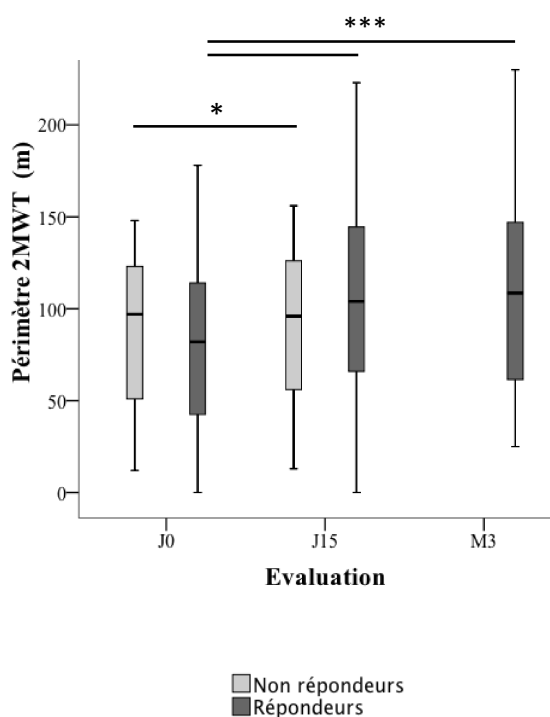


Figure 6 : évolution de l'endurance à la marche (évaluée par le 2MWT)

* $p<0.05$; *** $p<10^{-5}$

La fatigabilité à la marche était légèrement améliorée à 3 mois chez les répondeurs (passant de -19±20% à J0 à -15±13.7% à M3; $p<0.05$), elle n'était pas modifiée chez les non-répondeurs.

C. Evaluation subjective des capacités de marche (MSWS-12) (figure 7)

Le score MSWS-12 était significativement amélioré chez les répondants à J15 ($-19 \pm 25.9\%$, $p < 10^{-5}$). L'efficacité se maintenait à 3 mois mais de manière un peu moindre ($-11.6 \pm 25.6\%$, $p < 10^{-5}$ vs J0, $p = 0.03$ vs J15). Il n'y avait pas de modification significative du score chez les non répondants ($-5.2 \pm 21.5\%$).

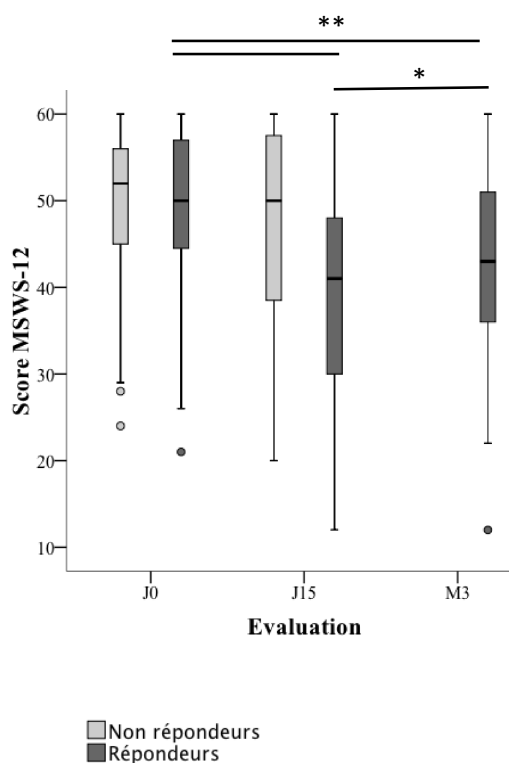


Figure 7: auto-évaluation des capacités de marche (évaluées par le MSWS-12)
* $p < 0.05$; ** $p < 10^{-5}$

D. Paramètres spatio-temporels de marche

Le tableau 4 résume les résultats concernant les paramètres spatio-temporels de marche. La vitesse moyenne était améliorée à J15 chez les répondants ($p < 10^{-5}$) et cette efficacité se maintenait à 3 mois ($p < 10^{-5}$ vs J0).

L'amélioration de la vitesse de marche semblait être liée à un gain à la fois de la cadence ($p < 10^{-5}$) et de la longueur des pas ($p < 10^{-5}$). Contrairement au T25FW, la vitesse de marche et la cadence étaient légèrement améliorées chez les non répondeurs ($p < 0.05$). Malgré une amélioration significative du FAP chez les répondeurs à J15 ($p < 0.02$) et M3 ($p < 0.05$), indiquant une normalisation partielle des paramètres spatio-temporels de marche, il n'y avait pas de modification dans la répartition des phases du cycle de marche.

III. Efficacité sur les critères secondaires (tableau 5)

On note une amélioration significative et durable de l'ensemble des paramètres d'évaluation. A J15, les répondeurs avaient une amélioration de tous les paramètres. Ceux-ci incluaient le score physique et mental du MSIS, la fatigue, les capacités de préhension, la qualité de vie ($p < 10^{-5}$). Ces améliorations persistaient pour tous les paramètres à 3 mois ($p < 10^{-5}$), à un niveau un peu moindre pour l'EVA fatigue et la composante mentale de la SF-12 ($p < 0.05$ et $p < 0.01$). Chez les non répondeurs, il y avait une amélioration de la seule composante physique de la SF-12 ($p < 0.05$). Enfin, l'amélioration subjective apportée par le traitement sur les capacités fonctionnelles en vie quotidienne s'élevait à 5,4 chez les répondeurs contre 1,6 chez les non-répondeurs ($p < 10^{-6}$).

Tableau 4: Modifications des paramètres spatio-temporels de marche

	J0				J15				M3	
	Répondeurs		Non-répondeurs		Répondeurs		Non-répondeurs		Répondeurs	
	Moy	DS	Moy	DS	Moy	DS	Moy	DS	Moy	DS
Vitesse (m/s)	0,75	0,39	0,73	0,36	0,97***	0,44	0,81*	0,38	0,94***	0,46
Cadence (pas/min)	87,2	28,1	89,6	27,6	98,9***	28,4	97,8*	24,9	96,7***	29,7
Longueur pas (cm)	48,3	14,4	45,1	16,0	55,1***	14,5	48,1*	14,3	54,5***	14,5
Durée phase d'appui (%)	66,3	7,6	68,1	8,0	64,8	5,3	66,8	7,4	64,5	4,8
Durée simple appui (%)	34,0	8,5	31,9	7,9	35,2	5,3	33,3	7,3	35,6	4,8
Base de support (cm)	12,6	6,2	13,7	4,9	12,4	6,1	12,6	4,0	12,0	5,6
Variabilité de la base de support (cm)	3,2	2,4	2,9	2,6	2,9	2,0	3,2	4,7	3,6	3,0
Score FAP (sur 100)	71,6	20,5	71,9	20,8	77,1**	17,7	72,8	19,6	75,8*	19,1

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 10^{-5}$ vs J0. Les données concernant la longueur de pas, la durée de phase d'appui, de simple appui, la base de support et sa variabilité représentent la moyenne des paramètres droits et gauches.

Tableau 5: Evolution du retentissement global des symptômes de la SEP (MSIS), de la fatigue, des fonctions de préhension et de la qualité de vie.

	J0				J15				M3	
	Répondeurs		Non-répondeurs		Répondeurs		Non-répondeurs		Répondeurs	
	Moy	DS	Moy	DS	Moy	DS	Moy	DS	Moy	DS
MSIS	88,2	18,9	89,1	26,1	74,5***	21,5	89,8	25,9	77,6***	24
MSIS physique (/100)	62,3	13,5	63	18,7	52,8***	14,6	62,4	20,6	55,1***	16,9
MSIS mental (/45)	25,8	8,1	26,2	10	22***	8,8	27,1	10,1	22,4**	9,2
F-EVA (/100)	56,1	20,3	56,6	23,1	41,4***	22,3	60,3	24,2	48,8** [£]	20,9
FSS (/7)	5,6	1,1	5,4	1,5	4,6***	1,4	5,5	1,5	4,7***	1,4
Test des 9 chevilles (plus mauvais score)	38,2	27	34,2	14,3	34,4**	22,7	34,5	14,2	35,2*	23,5
SF-12 santé physique	29,2	7,9	30	8,2	33,8***	7,1	32,2 *	8,4	33,4***	7,5
SF-12 santé mentale	38	10,8	38,2	10,3	46,1***	12	37	12	43,5** [£]	11

MSIS: multiple sclerosis impact scale; F-EVA: échelle visuelle analogique de fatigue; FSS: fatigue severity scale

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 10^{-5}$ vs. J0; [£] $p < 0.05$ chez R vs. J15

IV. Etude des liens entre paramètres objectifs et subjectifs de réponse

Si on prend en compte les 3 tests de marche, l'amélioration objective (vitesse et périmètre) paraissait en moyenne plus importante que l'amélioration subjective (MSWS-12), et les tests de corrélation n'ont pas retrouvé de lien entre les deux.

De la même façon, l'amélioration subjective apportée par le traitement sur les capacités fonctionnelles en vie quotidienne n'était corrélée à aucun paramètre objectif d'amélioration de la marche à J15, mais l'était à celle de la MSWS-12 ($p=0,001$), du retentissement de la fatigue (FSS) ($p=0,01$) et de la composante mentale de la SF-12 ($p=0,019$).

V. Recherche de facteurs prédictifs de réponse au traitement

L'analyse en régression logistique à la recherche de facteurs prédictifs d'efficacité du traitement par Fampridine n'a retrouvé aucun facteur parmi les critères démographiques, d'histoire de la maladie et les données initiales de déficiences (neuromotrices et sensitives) et de marche.

VI. Effets indésirables (tableau 6)

Soixante cinq patients (59.1%) ont présenté au moins un effet indésirable. La plupart d'entre eux n'étaient pas invalidants et se résolvaient dans les premiers jours de traitement. Cependant 7 patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables invalidants. Les effets indésirables

les plus fréquents étaient des troubles de l'équilibre et chutes, des symptômes gastro-intestinaux, des céphalées, une fatigue, une insomnie, une irritabilité et une majoration de douleurs neuropathiques préexistantes. Par contre une infection urinaire n'est survenue que chez un patient sur la période de 3 mois de traitement.

Tableau 6: Effets indésirables

Trouble de l'équilibre, chute	18 (16.1%)
Symptômes gastro-intestinaux	
nausée	14 (12.5%)
constipation	10 (8.9%)
douleur abdominale	6 (5.4%)
Céphalée	13 (11.6%)
Insomnie	11 (9.8%)
Fatigue	11 (9.8%)
Irritabilité	8 (7.1%)
Majoration de douleur neuropathique	5 (4.5%)
Paresthésies	4 (3.6%)
Infection urinaire	1 (0.9%)

DISCUSSION

La finalité de cette étude était de mesurer, en condition de pratique courante, les effets objectifs et subjectifs du traitement par fampridine sur les modifications induites sur les paramètres spatio-temporels de marche chez les patients atteints de SEP. Nous voulions également étudier l'effet du traitement sur les dimensions situées en dehors du champ de la motivation de sa prescription (la marche), en particulier sur la fatigue, les capacités de préhension et la qualité de vie.

Notre travail a confirmé, chez les répondeurs au traitement, l'efficacité de la fampridine sur la vitesse de marche. Le mécanisme semble passer par une augmentation de la longueur de pas, de la cadence de marche, et par l'évaluation subjective des capacités de marche. Par ailleurs il existait une efficacité de même ampleur sur l'endurance de marche. Le taux de répondeurs d'après nos critères était supérieur à celui des travaux antérieurs. Nos résultats suggèrent également un effet sur d'autres symptômes comme la fatigue et sur la fonction des membres supérieurs. Enfin, le traitement apportait une amélioration de la qualité de vie ressentie par les patients. L'efficacité se maintenait dans le temps pour l'ensemble des paramètres étudiés.

I. Choix du critère de réponse au traitement

Le choix des critères de réponse était un préalable important pour cette étude comme pour la pratique. L'autorisation de mise sur le marché du FAMPYRA stipule que seuls les patients dont les capacités de marche sont améliorées à J15 doivent poursuivre le traitement, sans expliciter de critères de réponse. Sur la base des études de phase III, le T25FW et l'échelle MSWS-12 sont les plus utilisés dans la littérature (76–82,118), mais elles ne sont pas exclusives.

Les évaluations choisies, se pose la question de leur sensibilité au changement et des seuils considérés comme cliniquement pertinents. Pour le T25FW, le seuil d'une amélioration de 20% a été déterminé (92), mais pour des patients complétant le test entre 8 et 45s. Dans notre population, 40,1% des patients réalisaient le test en moins de 8 secondes, et le seuil d'amélioration de 20% était difficilement atteint. Pour les autres tests de marche, aucun seuil n'a été déterminé dans la littérature.

Les deux études de phase III (76,77) utilisaient de façon longitudinale le T25FW comme critère de réponse. Un patient était considéré répondeur si la vitesse au T25FW était améliorée à 3 des 4 évaluations après instauration du traitement. Cette évaluation longitudinale ne peut convenir à la pratique quotidienne. Mis à part ces deux travaux, seuls deux auteurs ont défini des critères de réponse précis lors de l'évaluation de contrôle (80,82). Prugger et Berger ont testé la valeur de trois critères différents : une amélioration du T25FW à 4 semaines de traitement de 10 % minimum, d'au moins 20%, ou

une amélioration du score MSWS-12 d'au moins 6 points (80). Jensen et al, reprenant la valeur seuil classique, considéraient les patients comme répondeurs à 4 semaines de traitement si le T25FW était amélioré avec un minimum de 20% (82).

Pour notre étude, il nous est apparu important de pouvoir juger de l'efficacité objective et subjective du traitement sur les capacités de marche, tant ces deux aspects peuvent parfois être diversement appréciés. Il nous semblait aussi important de prendre en compte à la fois la vitesse et l'endurance de marche. Pour les raisons déjà évoquées de population différente de celle de l'étude de sensibilité, nous avons abaissé le seuil du T25FW à 15%, et l'avons étendu arbitrairement aux deux autres tests. Ce critère composite offrait l'avantage d'être facilement mis en oeuvre lors de la consultation. Les évaluations étaient purement cliniques et rapidement réalisables. Le calcul des pourcentages d'amélioration ne prenait que quelques minutes.

En se basant sur ce critère de réponse, nous avons mis en évidence un taux de répondeurs de 74%, soit un taux plus important que les études antérieures (76,77,82). Cela peut s'expliquer d'abord par le caractère composite du critère de réponse, qui offre 3 tests donc trois voies pouvant être considérées comme répondeurs. D'autre part, l'abaissement du seuil à 15% entraîne un pourcentage plus important de répondeur. Par ailleurs, le fait qu'une seule évaluation permette de juger du statut de répondeur peut induire un biais d'évaluation. Les patients ont tendance à majorer leur déclaration ou

leur motivation afin de poursuivre le traitement. Cette évaluation unique peut donc augmenter le rôle de l'effet placebo.

II. Efficacité sur les paramètres de marche

A. Vitesse de marche et auto-évaluation des capacités de marche

Chez les répondeurs, nos résultats ont confirmé une efficacité moyenne de grande amplitude de la fampridine sur la vitesse maximale et l'auto-évaluation des capacités de marche. Dans l'ensemble, l'amélioration était plus importante que celle relevée dans les études précédentes (76,77,80–82). Celles-ci retrouvaient une amélioration comprise entre 0,25p/s et 0,51p/s (soit 25 à 31%) pour le T25FW (contre 0,66p/s ou 34,5% dans notre étude) et moins 6 à moins 10 points pour la MSWS-12 (contre moins 9 points dans notre étude soit 19%).

Quel peut être l'impact de ces gains aux tests de marche sur la vie quotidienne ? Une étude a montré qu'un gain de 20% du T25FW avait un impact direct sur le handicap (119). Les patients signalaient une amélioration des capacités fonctionnelles dans la vie quotidienne. Goldman en 2013 a établi 2 seuils au T25FW, de 6 et 8 secondes, avec des répercussions dans les activités de la vie quotidienne. Par exemple, le fait de se faire aider pour les gestes du quotidien, la nécessité d'utiliser une canne simple ou un déambulateur à la marche, etc (120). Ertekin a par ailleurs montré qu'une

majoration du niveau de handicap était liée à une aggravation du score MSWS-12 (121).

Les gains sur ces scores sont donc, au moins à l'échelle d'une population donnée, directement pertinents pour le patient. Il peut ressentir au quotidien une amélioration de ses capacités fonctionnelles, donc une meilleure qualité de vie.

B. Paramètres spatio-temporels de marche

Notre étude est la première à évaluer l'évolution des paramètres spatio-temporels de marche chez les patients traités par fampridine. Cette analyse confirme chez les répondeurs une amélioration nette et durable de la vitesse de marche, qui concernait à la fois la cadence de marche ($p < 10^{-5}$) et la longueur de pas ($p < 10^{-5}$), toutes deux altérées dans la SEP (122). Or, Paltama a montré que la vitesse de marche et la longueur des pas étaient des facteurs prédictifs de dépendance dans les activités de la vie quotidienne (123). Il est donc important de favoriser l'amélioration de la longueur du pas et de la cadence de marche. En effet, leur dégradation entraîne un coût énergétique plus élevé (124,125). Chez les non-répondeurs, la vitesse de marche était significativement majorée à J15, mais dans une amplitude nettement inférieure à celle des répondeurs.

La répartition des phases du cycle de marche, la largeur de la base de support et sa variabilité n'étaient pas modifiées chez les répondeurs. Ces indices reflètent en partie les capacités d'équilibre dynamique durant la

marche (126). Les données des deux populations avant l'instauration du traitement montraient une majoration du temps d'appui (la normale est à 60%). Ceci se faisait via une augmentation du temps de double appui puisque le temps de simple appui, phase la plus instable du cycle de marche, était réduit.

L'écart à la norme restait cependant peu important, ce qui pourrait expliquer l'absence d'amélioration à ce niveau. Nous n'avons pas retrouvé de modification de la largeur de la base de support et de sa variabilité, qui sont deux indices indirects de la qualité de l'équilibre à la marche et du risque de chute (127,128). Il faut savoir que les résultats, en particulier la répartition des phases de cycle de marche, peuvent être biaisés par l'utilisation d'aides techniques à la marche (129).

Le FAP score est un indice composite propre au tapis Gaitrite, qui inclut dans son calcul la dépendance envers des aides techniques, l'asymétrie spatiale, la longueur normalisée des pas et deux index de variabilité du cycle de marche. Dans la littérature, il est corrélé négativement à l'EDSS et à la durée de la maladie (122,130). Ces données ont été confirmées par Sosnoff qui a ajouté que le FAP était corrélé aux performances du T25FW, au MSWS-12 et aux mesures actimétriques d'activité physique (128). Comme dans notre travail seuls deux patients ont pu se passer d'aide technique après traitement, l'amélioration du FAP ne peut s'expliquer par un moindre besoin en aide technique. Il est probable que la plus grande part de l'augmentation du FAP chez les répondeurs soit liée à l'amélioration de la longueur de pas.

En synthèse, l'efficacité de la fampridine semble passer avant tout par un effet « moteur » sur le rythme de marche et la longueur de pas. Elle est moins nette sur les capacités d'équilibre durant la marche.

C. Endurance de marche

Nous avons choisi le 2MWT pour évaluer l'endurance à la marche. Il est validé, de réalisation plus rapide (surtout en consultation) et peut s'adresser à un plus grand nombre de patients que le test de marche de 6 minutes, avec qui il a toutefois de forts liens (94). De plus, l'utilisation d'un test court était pertinente car la plupart des déplacements réalisés en vie quotidienne sont d'amplitude courte. Nous avons montré une efficacité significative de la fampridine sur l'endurance à la marche chez les répondeurs, comme cela a déjà été noté (78,79,81). Dans notre travail, nous avons mis en évidence une amélioration du 2MWT de 22,8m ou 39% ($p < 10^{-5}$), contre 12m pour Cameron (79) et de manière surprenante 51m (31%) pour Rabadi à un an de traitement (78). Ruck a lui utilisé la distance maximale de marche, qui est améliorée à un an de traitement (81).

Nous avons déterminé que la fampridine avait un effet sur la fatigabilité à la marche, qui représente une plainte fréquente source d'un retentissement clinique important chez les patients porteurs de SEP (98). Cette amélioration restait d'amplitude modérée et son impact en vie quotidienne difficile à évaluer.

L'absence de corrélations entre les gains objectifs (vitesse et endurance) et subjectifs de marche (MSWS-12) pointe la nécessité d'inclure les deux aspects dans le critère de réponse au traitement. Cela pose également la question du poids relatif de ces deux types d'évaluations : faut-il privilégier les mesures objectives, moins soumises au qualitatif, mais qui mesurent parfois mal certains aspects associés à la marche (vécu de marche, peur de la chute, amélioration dans un domaine d'activité précis...) ? Faut-il privilégier l'évaluation subjective, réalisée en « condition » écologique, en gommant le fait que certains patients ont des difficultés à faire cette évaluation?

III. Efficacité sur les critères d'évaluation secondaires

Comme cela a déjà été montré dans plusieurs travaux, le traitement a permis une amélioration de la fatigue chez les répondeurs (80,81,131), incluant son intensité (F-EVA) et son impact sur la vie quotidienne (FSS). Nous avons trouvé un gain de 1 point (sur 7) au score FSS à J15 comme à 3 mois de traitement, ce qui est en accord avec la plupart des données de la littérature (70,80). RUCK a utilisé un test différent, le score Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC), pour montrer lui aussi une tendance à la diminution de la fatigue (81). Seul Goodman n'avait pas mis en évidence de modification significative des scores de fatigue (131).

Un impact sur d'autres symptômes de la SEP est suggéré par la réduction du score MSIS, qui étudie le retentissement global des symptômes de la SEP. Cette amélioration était durable, s'exprimant à la fois sur les symptômes physiques et mentaux. A côté de cette évaluation, des

observations d'interrogatoire laissent penser à une action sur d'autres symptômes. Ainsi, de nombreux patients ont rapporté une diminution de la sévérité de la spasticité, que ce soit lors de la marche (sensation de meilleure fluidité de marche, amélioration du passage du pas...) ou dans des expressions plus passives (diminution de la raideur du membre inférieur ou supérieur au réveil, diminution de mouvements cloniques). L'effet de la fampridine sur l'hypertonie pyramidale dans la SEP est peu documenté mais serait pour l'avenir une piste d'étude intéressante. Ce traitement a déjà été étudié dans la spasticité après lésion médullaire, avec des résultats contrastés (132). Pour l'instant son efficacité sur la spasticité dans la SEP n'a pas été clairement démontrée mais a été évaluée brièvement et très partiellement (utilisation de l'échelle d'Aschworth modifiée et non modifiée, sur quelques groupes musculaires) parmi de nombreux critères de jugements secondaires (76–78). Toujours sur la base de l'interrogatoire, la sévérité du syndrome cérébelleux ne semblait pas modifiée par le traitement.

En dehors de la fonction locomotrice, celle des membres supérieurs demeure importante dans l'évaluation fonctionnelle du patient. Parmi l'ensemble des critères étudiés, son amélioration, même si significative et durable, était la moins forte en intensité. Récemment, Jensen et al. avaient utilisé le même test et retrouvaient une amélioration moyenne de 1,2s (82), légèrement inférieure à nos résultats, tandis que Ruck ne constatait aucune amélioration (81). Le contraste avec le gain observé sur la marche peut s'expliquer par la nature différente des actions des membres inférieurs et supérieurs. La marche est une activité globale, semi-automatique, alors que les mouvements de préhension représentent une activité purement volontaire

et balistique, impliquant d'avantage de rétrocontrôle. Il faut par ailleurs savoir que le test des 9 chevilles ne représente qu'un test parmi d'autres possibles, que nous avons choisi pour sa facilité et sa rapidité de réalisation. A lui seul, il ne peut capter l'ensemble des aspects analytiques et fonctionnels rattachés aux préhensions (26). Enfin, nous n'avons pas recueilli pour chaque patient la nature des déficiences qui concouraient à leurs troubles. En conséquence l'analyse des facteurs d'amélioration (motricité, sensibilité...) n'est pas possible.

Bien que cela ait déjà été montré dans une étude (80), cette approche est la première à montrer de manière prospective une amélioration de la qualité de vie chez les patients SEP répondeurs à la fampridine, sur la composante physique et sur la composante mentale. Cela pourrait être lié à l'amélioration des capacités de marche, mais aussi des autres symptômes (la fatigue spécifiquement) qui altèrent fréquemment la qualité de vie des patients ayant une SEP (28). L'amélioration de la qualité de vie est un objectif majeur (et ultime en quelque sorte) de la prise en charge globale du patient porteur de SEP. Certaines observations individuelles permettent de se rendre compte de cette dimension. Ainsi, une jeune patiente a pu refaire du sport avec son fils, une autre s'est surprise à suivre sans problèmes ses amis lors d'une sortie nocturne, un patient a pu parcourir l'ensemble du supermarché en accompagnant son épouse... Autant d'exemples qui illustrent l'importance de la prise en compte de la participation et de la qualité de vie dans la finalité de prise en charge.

L'évaluation de l'amélioration subjective apportée par le traitement sur les capacités fonctionnelles en vie quotidienne ne représente qu'un aspect très global du changement. Il a le mérite de discriminer répondeurs et non-répondeurs et d'être facilement investigable. Il apparaît également bien corrélé aux autres évaluations subjectives (MSWS-12, fatigue, qualité de vie).

Enfin, l'amélioration globale apportée dans la vie quotidienne doit parfois, quand le niveau d'efficacité le permet, faire revoir certains objectifs fonctionnels. Cela peut inclure l'ensemble des thérapeutes entourant le patient, avec pour objectif final d'améliorer l'autonomie et la participation.

IV. Facteurs prédictifs d'efficacité

Les répondeurs et non répondeurs étaient comparables sur les données démographiques et cliniques de base. Il n'a pas été mis en évidence de facteur prédictif d'efficacité du traitement lors des analyses multivariées. En analyse univariée, plusieurs indices de sévérité de l'atteinte (atteinte motrice bilatérale, sévérité de la spasticité, vitesse de marche basse, périmètre de marche initial bas...) semblaient montrer que les patients les plus atteints étaient davantage répondeurs. Cela reposait en partie sur un biais ; en effet le statut de réponse était basé sur une évolution relative, et le gain absolu nécessaire pour passer le seuil de réponse est moins important si les performances de base sont plus faibles.

L'ensemble des travaux antérieurs avaient échoué dans la quête de facteurs prédictifs, y compris les deux études importantes de phase III de

Goodman (76,77,118). Cela peut être dû aux différences individuelles de neuropathogénie entre patients SEP, qui ne sont pas révélées par les évaluations cliniques classiques (76,77).

V. Effets indésirables

Les effets indésirables trouvés dans notre travail étaient similaires à ceux décrits dans les études précédentes (76,77). Et dans le résumé caractéristiques produit, excepté pour les infections urinaires, évènement retrouvé chez un seul patient dans notre étude. Ces effets indésirables étaient fréquents (plus de la moitié des patients). Ils étaient le plus souvent peu sévères, résolutifs dans les premiers jours de traitement, et ont conduit à un arrêt du traitement chez sept patients seulement. Un suivi sur le plus long terme permettrait d'affiner la fréquence de survenue des différents effets indésirables.

VI. Limites

Ce travail a quelques limites. D'abord, il s'agit d'un essai clinique ouvert, il n'y avait pas de groupe contrôle et les non répondeurs ne pouvaient poursuivre le traitement après le quinzième jour. Si ce type d'étude est certes moins performant en terme d'évidence, il permet de montrer un bon reflet de la vie réelle et la concordance des données sur l'efficacité de la fampridine sur la marche, excepté pour le taux de répondeur. De plus, le biais de sélection était réduit par l'inclusion consécutive de tous les patients qui étaient candidats au traitement. Ensuite, la plupart des évaluations, autres que celles

de la marche, étaient des questionnaires, plus sensibles à l'effet placebo et aux biais d'évaluation. Ce biais était d'ailleurs commun à toutes les évaluations, les patients ayant tendance également à se surpasser lors des différents tests pour pouvoir poursuivre le traitement.

Malgré ces limites, cette étude met en évidence de nouvelles données utiles sur l'efficacité de la fampridine dans la pratique réelle quotidienne.

VII. Perspectives de recherche

D'abord, il serait intéressant de mesurer de manière plus spécifique l'impact de la fampridine sur les symptômes et troubles de la SEP en dehors de la marche. Plus particulièrement, cela pourrait concerner la spasticité, avec une évaluation plus complète à visée plus fonctionnelle et écologique que dans les quelques travaux parus à ce sujet (76–78). Cela pourrait également concerner les déficiences cognitives. Quelques auteurs ont d'ailleurs commencé à les aborder en utilisant des tests simples et globaux (la Paced Auditory Serial Audition Test (PASAT), le MSFC ou le Symbol Digit Modalities Test (SDMT) mettant en évidence des résultats positifs (81,82,133,134) sauf pour une étude (135). Pour compléter ces premières pistes de recherche, il serait intéressant d'étudier l'efficacité de la fampridine sur la fonction visuelle. Ceci avait déjà été évoqué à la fin des années 1980 par plusieurs auteurs. Ils avaient montré une amélioration de l'acuité visuelle et de l'oculomotricité après prise de 4-aminopyridine chez quelques patients (65,66,136). Plus récemment Horton a confirmé l'amélioration de l'acuité visuelle chez les SEP traités par fampridine (137).

D'autre part, dans une vision plus fonctionnelle, il paraît nécessaire de mesurer l'impact réel (écologique) sur le niveau d'activité en raison des retours disparates des patients. Cela pourrait se faire en utilisant des mesures actimétriques d'activité physique, des échelles d'activité physique, ou la mesure du fardeau des aidants pour les patients les plus atteints.

Enfin, pour la recherche de facteurs de réponse au traitement, on pourrait également s'intéresser aux localisations lésionnelles ou aux critères d'activité clinique ou radiologique de la SEP et également à l'atteinte neurophysiologique associée à la maladie.

CONCLUSION

En conclusion, cette étude portant sur 120 cas de SEP met en évidence que, chez les répondeurs, la fampridine permet une amélioration de la vitesse et de l'auto-évaluation des capacités de marche, mais aussi de l'endurance et de certains paramètres spatio-temporels. La fampridine pourrait aussi améliorer d'autres symptômes de la SEP, comme la fatigue, les capacités de préhension, le tout amenant à une amélioration de la qualité de vie. Ces aspects restent à préciser plus spécifiquement dans de futures études.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Stüve O, Oksenberg J. Multiple Sclerosis Overview. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, Stephens K, éditeurs. GeneReviews™. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
2. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):700-22.
3. Flachenecker P, Stuke K. National MS registries. *J Neurol*. 2008;255 Suppl 6:102-8.
4. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol*. 2013;13:128.
5. Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Despalins R, Rollot F, et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001–2007). *Mult Scler J*. 2012;18(8):1108-15.
6. Lublin FD, Reingold SC, National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurol* 1996. 1996;46(4):907-11.
7. Martin A, Abogunrin S, Kurth H, Dinét J. Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:111-22.
8. Lance JW, Feldman RG, Young RR, Koeller C. Spasticity: disorder of motor control. IL: Year Book Medical. Chicago; 1980;p. 485-94.
9. Pandyan AD, Johnson GR, Price CI, Curless RH, Barnes MP, Rodgers H. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. *Clin Rehabil*. 1999;13(5):373-83.
10. Haugh AB, Pandyan AD, Johnson GR. A systematic review of the Tardieu Scale for the measurement of spasticity. *Disabil Rehabil*. 2006;28(15):899-907.
11. Gracies J-M, Bayle N, Vinti M, Alkandari S, Vu P, Loche CM, et al. Five-step clinical assessment in spastic paresis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010;46(3):411-21.
12. Balantrapu S, Sosnoff JJ, Pula JH, Sandroff BM, Motl RW. Leg spasticity and ambulation in multiple sclerosis. *Mult Scler Int*. 2014;2014:649390.

13. Mitchell AJ, Benito-León J, González J-MM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol.* 2005;4(9):556-66.
14. Krupp L. Fatigue is intrinsic to multiple sclerosis (MS) and is the most commonly reported symptom of the disease. *Mult Scler.* 2006;12(4):367-8.
15. Boërio D, Lefaucheur J-P, Hogrel J-Y, Créange A. [Pathophysiology and treatment of fatigue in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris).* 2006;162(3):311-20.
16. Giovannoni G. Multiple sclerosis related fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(1):2-3.
17. Induruwa I, Constantinescu CS, Gran B. Fatigue in multiple sclerosis - a brief review. *J Neurol Sci.* 2012;323(1-2):9-15.
18. Messina S, Patti F. Gray matters in multiple sclerosis: cognitive impairment and structural MRI. *Mult Scler Int.* 2014;2014:609694.
19. Pike J, Jones E, Rajagopalan K, Piercy J, Anderson P. Social and economic burden of walking and mobility problems in multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2012;12(1):94.
20. Johansson S, Ytterberg C, Claesson IM, Lindberg J, Hillert J, Andersson M, et al. High concurrent presence of disability in multiple sclerosis. Associations with perceived health. *J Neurol.* 2007;254(6):767-73.
21. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain.* 2010;133(7):1914-29.
22. Kister I, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, et al. Natural History of Multiple Sclerosis Symptoms. *Int J MS Care.* 2013;15(3):146-58.
23. Salter AR, Cutter GR, Tyry T, Marrie RA, Vollmer T. Impact of loss of mobility on instrumental activities of daily living and socioeconomic status in patients with MS. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(2):493-500.
24. Larocca NG. Impact of walking impairment in multiple sclerosis: perspectives of patients and care partners. *The Patient.* 2011;4(3):189-201.
25. Carpinella I, Cattaneo D, Ferrarin M. Quantitative assessment of upper limb motor function in Multiple Sclerosis using an instrumented Action Research Arm Test. *J NeuroEngineering Rehabil.* 2014;11:67.
26. Lamers I, Feys P. Assessing upper limb function in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014; 20 (7) 775-84.
27. Gorniak SL, Plow M, McDaniel C, Alberts JL. Impaired Object Handling during Bimanual Task Performance in Multiple Sclerosis. *Mult Scler Int* 2014. Epub
28. Miller DM, Allen R. Quality of life in multiple sclerosis: determinants,

- measurement, and use in clinical practice. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10(5):397-406.
29. Troiano R, Cook SD, Dowling PC. Steroid therapy in multiple sclerosis. Point of view. *Arch Neurol*. 1987;44(8):803-7.
 30. Kollegger H, Vass K, Marschall I, Koch G, Deecke L. [Guidelines for drug treatment of multiple sclerosis]. *Wien Klin Wochenschr*. 1993;105(16):443-52.
 31. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):225-40.
 32. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996;39(3):285-94.
 33. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. 2001;49(3):290-7.
 34. Oh J, Calabresi PA. Emerging injectable therapies for multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2013;12(11):1115-26.
 35. Zipoli V, Portaccio E, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Intravenous mitoxantrone and cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: an open-label comparative study of efficacy and safety. *J Neurol Sci*. 2008;266(1-2):25-30.
 36. Minagar A. Current and future therapies for multiple sclerosis. *Scientifica*. 2013;2013:249101.
 37. Freedman MS. Treatment options for patients with multiple sclerosis who have a suboptimal response to interferon- β therapy. *Eur J Neurol*. 2014;21(3):377-87, e18-20.
 38. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X, et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol*. 2013;260(8):2023-32.
 39. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 6(13) 545-56.
 40. Comi G. Disease-modifying treatments for progressive multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2013;19(11):1428-36.
 41. Lancet. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet*.

- 1998;352(9139):1491-7.
42. Hartung H-P, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002;360(9350):2018-25.
 43. Pucci E, Branãs P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD002818.
 44. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(2):179-83.
 45. Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HT, Maida EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol*. 2002;249(8):983-7.
 46. Pozzilli C. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: experiences from recent studies and everyday clinical practice. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(12 Suppl):49-54.
 47. Gold R, Oreja-Guevara C. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity guidelines. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(12 Suppl):55-9.
 48. F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T, Amatya B. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011.
 49. Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1225-30.
 50. Di Fabio RP, Choi T, Soderberg J, Hansen CR. Health-related quality of life for patients with progressive multiple sclerosis: influence of rehabilitation. *Phys Ther*. 1997;77(12):1704-16.
 51. Patti F, Ciancio MR, Reggio E, Lopes R, Palermo F, Cacopardo M, et al. The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2002;249(8):1027-33.
 52. Pozzilli C, Brunetti M, Amicosante AMV, Gasperini C, Ristori G, Palmisano L, et al. Home based management in multiple sclerosis: results of a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(3):250-5.
 53. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BMJ, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD003980.
 54. Garrett M, Hogan N, Larkin A, Saunders J, Jakeman P, Coote S. Exercise in the community for people with minimal gait impairment due to MS: an

- assessor-blind randomized controlled trial. *Mult Scler J.* 2013;19(6):782-9.
55. Steultjens EMJ, Dekker J, Bouter LM, Cardol M, Van de Nes JCM, Van den Ende CHM. Occupational therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003608.
 56. Di Fabio RP, Soderberg J, Choi T, Hansen CR, Schapiro RT. Extended outpatient rehabilitation: its influence on symptom frequency, fatigue, and functional status for persons with progressive multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79(2):141-6.
 57. Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1996;39(4):432-41.
 58. Bever CT, Judge SI. Sustained-release fampridine for multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18(7):1013-24.
 59. Dunn J, Blight A. Dalfampridine: a brief review of its mechanism of action and efficacy as a treatment to improve walking in patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(7):1415-23.
 60. Sherratt RM, Bostock H, Sears TA. Effects of 4-aminopyridine on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *Nature.* 1980;283(5747):570-2.
 61. Bostock H, Sears TA, Sherratt RM. The effects of 4-aminopyridine and tetraethylammonium ions on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *J Physiol.* 1981;313:301-15.
 62. Targ EF, Kocsis JD. 4-Aminopyridine leads to restoration of conduction in demyelinated rat sciatic nerve. *Brain Res.* 1985;328(2):358-61.
 63. Kaji R, Sumner AJ. Effects of 4-aminopyridine in experimental CNS demyelination. *Neurology.* 1988;38(12):1884-7.
 64. Blight AR. Effect of 4-aminopyridine on axonal conduction-block in chronic spinal cord injury. *Brain Res Bull.* 1989;22(1):47-52.
 65. Stefoski D, Davis FA, Faut M, Schauf CL. 4-Aminopyridine improves clinical signs in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1987;21(1):71-7.
 66. Davis FA, Stefoski D, Rush J. Orally administered 4-aminopyridine improves clinical signs in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1990;27(2):186-92.
 67. Van Diemen HA, Polman CH, van Dongen TM, van Loenen AC, Nauta JJ, Taphoorn MJ, et al. The effect of 4-aminopyridine on clinical signs in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study. *Ann Neurol.* 1992;32(2):123-30.
 68. Bever CT Jr. The current status of studies of aminopyridines in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994;36 Suppl:S118-21.
 69. Polman CH, Bertelsmann FW, de Waal R, van Diemen HA, Uitdehaag BM, van

- Loenen AC, et al. 4-Aminopyridine is superior to 3,4-diaminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1994;51(11):1136-9.
70. Sheean GL, Murray NM, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ. An open-labelled clinical and electrophysiological study of 3,4 diaminopyridine in the treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 1998;121:967-75.
71. Hayes KC, Katz MA, Devane JG, Hsieh JTC, Wolfe DL, Potter PJ, et al. Pharmacokinetics of an immediate-release oral formulation of Fampridine (4-aminopyridine) in normal subjects and patients with spinal cord injury. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(4):379-85.
72. Blight AR, Henney HR. Pharmacokinetics of ¹⁴C-radioactivity after oral intake of a single dose of ¹⁴C-labeled fampridine (4-aminopyridine) in healthy volunteers. *Clin Ther*. 2009;31(2):328-35.
73. Schwid SR, Petrie MD, McDermott MP, Tierney DS, Mason DH, Goodman AD. Quantitative assessment of sustained-release 4-aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Neurology*. 1997;48(4):817-21.
74. Vollmer T, Blight AR, Henney HR 3rd. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of orally administered fampridine sustained-release 10-mg tablets in patients with multiple sclerosis: a 2-week, open-label, follow-up study. *Clin Ther*. 2009;31(10):2215-23.
75. Fernandez O, Berger T, Hartung H-P, Putzki N. Historical overview of the rationale for the pharmacological use of prolonged-release fampridine in multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012;5(6):649-65.
76. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68(4):494-502.
77. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):732-8.
78. Rabadi MH, Kreymborg K, Vincent AS. Sustained-release fampridine (4-aminopyridine) in multiple sclerosis: efficacy and impact on motor function. *Drugs RD*. 2013;13(3):175-81.
79. Cameron MH, Fitzpatrick M, Overs S, Murchison C, Manning J, Whitham R. Dalfampridine improves walking speed, walking endurance, and community participation in veterans with multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *Mult Scler* 2014;20:733–8.
80. Prugger M, Berger T. Assessing the long-term clinical benefit of prolonged-release fampridine tablets in a real-world setting: a review of 67 cases. *Patient Relat Outcome Meas*. 2013;4:75-85.
81. Ruck T, Bittner S, Simon OJ, Göbel K, Wiendl H, Schilling M, et al. Long-term effects of dalfampridine in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014;337(1-2):18-24.

82. Jensen H, Ravnborg M, Mamoei S, Dalgas U, Stenager E. Changes in cognition, arm function and lower body function after Slow-Release Fampridine treatment. *Mult Scler.* 2014. Epub.
83. Limone BL, Sidovar MF, Coleman CI. Estimation of the effect of dalfampridine on health utility by mapping the MSWS-12 to the EQ-5D in multiple sclerosis patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11(1):105.
84. Cornblath DR, Bienen EJ, Blight AR. The safety profile of dalfampridine extended release in multiple sclerosis clinical trials. *Clin Ther.* 2012;34(5):1056-69.
85. Goodman AD, Stone RT. Enhancing neural transmission in multiple sclerosis (4-aminopyridine therapy). *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* 2013;10(1):106-10.
86. Brar SP, Smith MB, Nelson LM, Franklin GM, Cobble ND. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1991;72(3):186-9.
87. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Jak AJ, et al. Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Arch Neurol.* 2001;58(6):961-7.
88. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler.* 1999;5(4):244-50.
89. Kaufman M, Moyer D, Norton J. The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite. *Mult Scler.* 2000;6(4):286-90.
90. Bethoux F, Bennett S. Evaluating walking in patients with multiple sclerosis: which assessment tools are useful in clinical practice? *Int J MS Care.* 2011;13(1):4-14.
91. Gijbels D, Dalgas U, Romberg A, de Groot V, Bethoux F, Vaney C, et al. Which walking capacity tests to use in multiple sclerosis? A multicentre study providing the basis for a core set. *Mult Scler.* 2012;18(3):364-71.
92. Coleman CI, Sobieraj DM, Marinucci LN. Minimally important clinical difference of the Timed 25-Foot Walk Test: results from a randomized controlled trial in patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(1):49-56.
93. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J Clin Res Ed.* 1982;284(6329):1607-8.
94. Gijbels D, Eijnde BO, Feys P. Comparison of the 2- and 6-minute walk test in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17(10):1269-72.
95. Mercier C, Bourbonnais D, Bilodeau S, Lemay JF, Cross P. Description of a

- new motor re-education programme for the paretic lower limb aimed at improving the mobility of stroke patients. *Clin Rehabil.* 1999;13(3):199-206.
96. Baert I, Freeman J, Smedal T, Dalgas U, Romberg A, Kalron A, et al. Responsiveness and Clinically Meaningful Improvement, According to Disability Level, of Five Walking Measures After Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A European Multicenter Study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2014; 28(7):621-31.
 97. Kieseier BC, Pozzilli C. Assessing walking disability in multiple sclerosis. *Mult Scler. j* 2012;18(7):914-24.
 98. Phan-Ba R, Calay P, Grodent P, Delrue G, Lommers E, Delvaux V, et al. Motor Fatigue Measurement by Distance-Induced Slow Down of Walking Speed in Multiple Sclerosis. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e34744.
 99. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology.* 2003;60(1):31-6.
 100. McGuigan C, Hutchinson M. Confirming the validity and responsiveness of the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12). *Neurology.* 2004;62(11):2103-5.
 101. Motl RW, Snook EM. Confirmation and extension of the validity of the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12). *J Neurol Sci.* 2008;268(1-2):69-73.
 102. Learmonth YC, Dlugonski DD, Pilutti LA, Sandroff BM, Motl RW. The reliability, precision and clinically meaningful change of walking assessments in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(13):1784-91.
 103. Pilutti LA, Dlugonski D, Sandroff BM, Suh Y, Pula JH, Sosnoff JJ, et al. Further validation of multiple sclerosis walking scale-12 scores based on spatiotemporal gait parameters. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(3):575-8.
 104. Cutlip RG, Mancinelli C, Huber F, DiPasquale J. Evaluation of an instrumented walkway for measurement of the kinematic parameters of gait. *Gait Posture.* 2000;12(2):134-8.
 105. McDonough AL, Batavia M, Chen FC, Kwon S, Ziai J. The validity and reliability of the GAITRite system's measurements: A preliminary evaluation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(3):419-25.
 106. Lwin CTT, Bishay M, Platts RG, Booth DA, Bowman SJ. The assessment of fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(1):33-7.
 107. Petersson B, Wernerman J, Waller SO, von der Decken A, Vinnars E. Elective abdominal surgery depresses muscle protein synthesis and increases subjective fatigue: effects lasting more than 30 days. *Br J Surg.* 1990;77(7):796-800.
 108. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler.* 2002;8(6):523-6.

109. Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, Riazi A, Thompson A. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain J Neurol.* 2001;124(Pt 5):962-73.
110. Riazi A, Hobart JC, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): reliability and validity in hospital based samples. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(6):701-4.
111. Heller A, Wade DT, Wood VA, Sunderland A, Hewer RL, Ward E. Arm function after stroke: measurement and recovery over the first three months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50(6):714-9.
112. Rasova K, Martinkova P, Vyskotova J, Sedova M. Assessment set for evaluation of clinical outcomes in multiple sclerosis: psychometric properties. *Patient Relat Outcome Meas.* 2012;3:59-70.
113. Goodkin DE, Hertsgaard D, Seminary J. Upper extremity function in multiple sclerosis: improving assessment sensitivity with box-and-block and nine-hole peg tests. *Arch Phys Med Rehabil.* 1988;69(10):850-4.
114. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* 1996;34(3):220-33.
115. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ.* 1993;306(6890):1437-40.
116. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI. Performance of the SF-36, SF-12, and RAND-36 summary scales in a multiple sclerosis population. *Med Care.* 2000;38(10):1022-8.
117. Learmonth YC, Hubbard EA, McAuley E, Motl RW. Psychometric properties of quality of life and health-related quality of life assessments in people with multiple sclerosis. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2014; 23(7):2015-23.
118. Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, Krupp LB, Schapiro R, Schwid SR, et al. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology.* 2008;71(15):1134-41.
119. Kragt JJ, van der Linden FAH, Nielsen JM, Uitdehaag BMJ, Polman CH. Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12(5):594-8.
120. Goldman MD, Motl RW, Scagnelli J, Pula JH, Sosnoff JJ, Cadavid D. Clinically meaningful performance benchmarks in MS: timed 25-foot walk and the real world. *Neurology.* 2013;81(21):1856-63.
121. Ertekin O, Ozakbaş S, Idiman E. Caregiver burden, quality of life and walking ability in different disability levels of multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation.* 2014; 34(2):313-21.

122. Givon U, Zeilig G, Achiron A. Gait analysis in multiple sclerosis: characterization of temporal-spatial parameters using GAITRite functional ambulation system. *Gait Posture*. 2009;29(1):138-42.
123. Paltamaa J, Sarasoja T, Leskinen E, Wikström J, Mälkiä E. Measures of physical functioning predict self-reported performance in self-care, mobility, and domestic life in ambulatory persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(12):1649-57.
124. Motl RW, Sandroff BM, Suh Y, Sosnoff JJ. Energy cost of walking and its association with gait parameters, daily activity, and fatigue in persons with mild multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(8):1015-21.
125. Sandroff BM, Klaren RE, Pilutti LA, Motl RW. Oxygen cost of walking in persons with multiple sclerosis: disability matters, but why? *Mult Scler Int*. 2014;2014:162765.
126. Kasser SL, Jacobs JV, Foley JT, Cardinal BJ, Maddalozzo GF. A prospective evaluation of balance, gait, and strength to predict falling in women with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(11):1840-6.
127. Kalron A, Achiron A. The relationship between fear of falling to spatiotemporal gait parameters measured by an instrumented treadmill in people with multiple sclerosis. *Gait Posture*. 2014;39(2):739-44.
128. Socie MJ, Motl RW, Pula JH, Sandroff BM, Sosnoff JJ. Gait variability and disability in multiple sclerosis. *Gait Posture*. 2013;38(1):51-5.
129. Protas EJ, Raines ML, Tissier S. Comparison of spatiotemporal and energy cost of the use of 3 different walkers and unassisted walking in older adults. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(6):768-73.
130. Sacco R, Bussman R, Oesch P, Kesselring J, Beer S. Assessment of gait parameters and fatigue in MS patients during inpatient rehabilitation: a pilot trial. *J Neurol*. 2011;258(5):889-94.
131. Goodman AD, Cohen JA, Cross A, Vollmer T, Rizzo M, Cohen R, et al. Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Mult Scler*. 2007;13(3):357-68.
132. Cardenas DD, Ditunno JF, Graziani V, McLain AB, Lammertse DP, Potter PJ, et al. Two phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials of fampridine-SR for treatment of spasticity in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2014;52(1):70-6.
133. Smits RC, Emmen HH, Bertelsmann FW, Kulig BM, van Loenen AC, Polman CH. The effects of 4-aminopyridine on cognitive function in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Neurology*. 1994;44(9):1701-5.
134. Polman CH, Bertelsmann FW, van Loenen AC, Koetsier JC. 4-aminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. Long-term efficacy and safety. *Arch Neurol*. 1994;51(3):292-6.

135. Solari A, Motta A, Mendozzi L, Pucci E, Forni M, Mancardi G, et al. Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *J Neurol Sci.* 2004;222(1-2):99-104.
136. Jones RE, Heron JR, Foster DH, Snelgar RS, Mason RJ. Effects of 4-aminopyridine in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1983;60(3):353-62.
137. Horton L, Conger A, Conger D, Remington G, Frohman T, Frohman E, et al. Effect of 4-aminopyridine on vision in multiple sclerosis patients with optic neuropathy. *Neurology.* 2013;80(20):1862-6.

ANNEXES

Annexe 1 : MSWS-12

Echelle de la mobilité dans la Sclérose En Plaques en 12 questions Twelve item Multiple Sclerosis Walking Scale Assessment (MSWS-12)

Nom :

E-mail : Téléphone :

Evaluation N°1 Le/...../.....

Ces questions portent sur **vos limitations de mobilité** dues à la sclérose en plaques (SEP) **au cours des deux dernières semaines**.
 Pour chaque déclaration, **entourez uniquement** le nombre qui décrit le mieux votre niveau de limitation.
 Veuillez répondre à **toutes** les questions, même si certaines vous semblent similaires à d'autres ou ne semblent pas s'appliquer à vous.

Si vous ne pouvez pas marcher du tout, cochez cette case.

Ces 2 dernières semaines,
dans quelle mesure votre SEP a-t-elle...

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sensiblement	Extrêmement
1. limité votre capacité à marcher ?	1	2	3	4	5
2. limité votre capacité à courir ?	1	2	3	4	5
3. limité votre capacité à monter et à descendre les escaliers ?	1	2	3	4	5
4. rendu la position debout plus difficile lorsque vous faites des choses ?	1	2	3	4	5
5. affecté votre équilibre lorsque vous êtes debout ou que vous marchez ?	1	2	3	4	5
6. limité votre distance de marche ?	1	2	3	4	5
7. augmenté l'effort nécessaire à la marche ?	1	2	3	4	5
8. rendu un appui nécessaire pour vos déplacements à l'intérieur (par exemple, vous tenir aux meubles, utiliser une canne, etc.) ?	1	2	3	4	5
9. rendu un appui nécessaire pour vos déplacements à l'extérieur (par exemple, utiliser une canne, un déambulateur, etc.) ?	1	2	3	4	5
10. ralenti votre marche ?	1	2	3	4	5
11. affecté la souplesse avec laquelle vous pouvez marcher ?	1	2	3	4	5
12. obligé(e) à vous concentrer sur l'action de marcher ?	1	2	3	4	5

Vérifiez que vous avez bien répondu à **TOUTES** les questions.

A remplir par le neurologue

Score total :/60

Pourcentage :%

Annexe 2 : FSS

Pour ce questionnaire, on vous demande de noter les phrases suivantes entre 1 et 7. Le 7 signifie que vous êtes tout à fait en accord avec la phrase et 1 signifie que vous n'êtes pas du tout en accord avec la phrase. *Cochez le chiffre correspondant à votre état.*

Au cours de la semaine précédente, j'ai trouvé que :	Pas du tout d'accord ===== => Tout à fait d'accord						
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7
1. Ma motivation est plus basse quand je suis fatigué	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Faire de l'exercice me fatigue.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Je suis facilement fatigué.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. La fatigue a des conséquences sur mon fonctionnement physique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. La fatigue me cause des problèmes fréquents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. La fatigue me contraint à un effort physique soutenu.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. La fatigue me pose des problèmes quant à certaines tâches ou certaines responsabilités.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. La fatigue est parmi les 3 symptômes qui me posent le plus de problèmes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. La fatigue interfère avec mon travail ma famille et ma vie sociale.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 3 : MSIS

Au cours des deux dernières semaines dans quelle mesure votre SEP a restreint votre capacité à :

	Pas du tout	Un peu	moyennement	Beaucoup	énormément
1. Faire des tâches exigeant des efforts physiques ?	1	2	3	4	5
2. Serrer fort un objet (ex tourner un robinet)?	1	2	3	4	5
3. Porter quelque chose?	1	2	3	4	5

Au cours deux dernières semaines, dans quelle mesure avez-vous été gêné(e) par :

	Pas du tout	Un peu	moyennement	Beaucoup	énormément
4. Des problèmes d'équilibre?	1	2	3	4	5
5. Des difficultés pour vous déplacer à l'intérieur?	1	2	3	4	5
6. La maladresse?	1	2	3	4	5
7. La raideur?	1	2	3	4	5
8. Une sensation de bras et/ ou jambes lourds	1	2	3	4	5
9. Des tremblements des bras ou des jambes?	1	2	3	4	5
10. Des spasmes dans les membres?	1	2	3	4	5
11. Votre corps qui ne fait pas ce que vous voulez ?	1	2	3	4	5
12. La nécessité de dépendre des autres pour qu'ils fassent des choses à votre place ?	1	2	3	4	5
13. Des limitations dans vos activités sociales et loisirs à la maison?	1	2	3	4	5
14. Etre coincé(e) à la maison plus que vous le souhaitez?	1	2	3	4	5
15. Des difficultés à vous servir de vos mains pour des tâches quotidiennes?	1	2	3	4	5
16. L'obligation de diminuer le temps passé à travailler ou faire d'autres activités quotidiennes?	1	2	3	4	5
17. Des problèmes pour utiliser les transports (ex voiture, bus, train, taxi etc.) ?	1	2	3	4	5
18. Le fait de passer plus de temps pour faire quelque chose?	1	2	3	4	5
19. La difficulté à faire des choses spontanées (ex sortir spontanément) ?	1	2	3	4	5
20. Un envie pressante d'aller aux toilettes?	1	2	3	4	5
21. Le fait de ne pas vous sentir bien ?	1	2	3	4	5
22. Des problèmes de sommeil ?	1	2	3	4	5
23. Une fatigue mentale?	1	2	3	4	5
24. Des inquiétudes liées à la SEP ?	1	2	3	4	5
25. Le fait de vous sentir anxieux (se) ou tendu(e) ?	1	2	3	4	5
26. Le fait de vous sentir irritable, impatient ou facilement en colère ?	1	2	3	4	5
27. Des difficultés à vous concentrer ?	1	2	3	4	5
28. Un manque de confiance en vous ?	1	2	3	4	5
29. Le fait de vous sentir déprimé(e) ?	1	2	3	4	5

Annexe 4 : SF-12

Ce questionnaire est destiné à étudier la façon dont vous percevez votre santé et votre qualité de vie. Veuillez m'indiquer la réponse qui correspond le mieux à votre opinion à propos des questions suivantes

1) En général, diriez-vous que votre santé est :

- Excellente (1)
- Très bonne (2)
- Bonne (3)
- Moyenne (4)
- Mauvaise (5)

Les questions 2 et 3 portent sur les activités que vous pourriez avoir à faire au cours d'une journée normale. Votre état de santé vous limite-t-il...

2) Dans les activités physiques modérées, comme déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer au boules ou golf ?

- Votre état de santé vous limite beaucoup (1)
- Votre état de santé vous limite un peu (2)
- Votre état de santé ne vous limite pas du tout (3)

3) Pour monter plusieurs étages à pied ?

- Votre état de santé vous limite beaucoup (1)
- Votre état de santé vous limite un peu (2)
- Votre état de santé ne vous limite pas du tout (3)

Au cours des 2 dernières semaines, à quelle fréquence avez-vous eu l'une ou l'autre des difficultés suivantes au travail ou dans vos activités quotidiennes à cause de votre état de santé physique ?

4) Avez-vous accompli moins de choses que vous l'auriez souhaité ?

- En permanence (1)
- Une bonne partie du temps (2)
- De temps en temps (3)
- Rarement (4)
- Jamais (5)

5) Avez-vous du arrêter de faire certaines activités ?

- En permanence (1)
- Une bonne partie du temps (2)
- De temps en temps (3)
- Rarement (4)
- Jamais (5)

Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous eu l'une ou l'autre des difficultés suivantes au travail ou dans vos activités quotidiennes à cause de votre état moral (comme le fait d'être déprimé ou anxieux) ?

6) Avez-vous accompli moins de choses que vous l'auriez souhaité ?

- En permanence (1)
- Une bonne partie du temps (2)
- De temps en temps (3)
- Rarement (4)
- Jamais (5)

7) Avez vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?

- En permanence (1)
- Une bonne partie du temps (2)
- De temps en temps (3)
- Rarement (4)
- Jamais (5)

8) Au cours des 2 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-t-elles gêné(e) dans vos activités habituelles ?

- Pas du tout (1)
- Un peu (2)
- Moyennement (3)
- Beaucoup (4)
- Enormément (5)

9) Au cours des 2 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où vous êtes vous senti(e) calme et détendue ?

- En permanence (1)
- Une bonne partie du temps (2)
- De temps en temps (3)
- Rarement (4)
- Jamais (5)

10) Au cours des 2 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où vous êtes vous senti(e) débordant(e) d'énergie ?

- En permanence (1)
- Une bonne partie du temps (2)
- De temps en temps (3)
- Rarement (4)
- Jamais (5)

11) Au cours des 2 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où vous êtes vous senti(e) triste et abattu(e) ?

- En permanence (1)
- Une bonne partie du temps (2)
- De temps en temps (3)
- Rarement (4)
- Jamais (5)

12) Au cours des 2 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé physique ou émotionnel vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille et vos connaissances ?

- En permanence (1)
- Une bonne partie du temps (2)
- De temps en temps (3)
- Rarement (4)
- Jamais (5)

Score de santé physique (1, 2, 3, 4, 5, 8) :

Score de santé mentale (6, 7, 9, 10, 11, 12) :

Les scores de santé physique et mentale sont établis à partir des algorithmes originaux (http://www.qualitymetric.com/demos/TP_Launch.aspx?SID=52304)

AUTEUR : Nom : Benoit

Prénom : Anne

Date de Soutenance : 20 novembre 2014

Titre de la Thèse : Efficacité de la fampridine sur la marche, la fonction des membres supérieurs, la fatigue et la qualité de vie des patients porteurs de sclérose en plaques.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Médecine physique et de réadaptation

DES + spécialité : Médecine physique et de réadaptation

Mots-clés : Sclérose en plaques, 4-aminopyridine, fampridine, marche, fatigue, qualité de vie.

Résumé :

Contexte : La forme à libération prolongée de la fampridine a montré une efficacité sur la vitesse maximale de marche et l'auto-évaluation subjective des capacités de marche chez les patients porteurs de sclérose en plaques. Il existe peu de données sur d'autres aspects de la marche (en particulier sur le périmètre et les paramètres spatio-temporels de marche). L'objectif de notre étude était de préciser l'efficacité de la fampridine sur les paramètres de marche, mais également sur les capacités de la préhension, la fatigue et la qualité de vie chez les patients porteurs de sclérose en plaques.

Méthode : Dans cet essai thérapeutique post AMM ouvert unicentrique, 112 patients consécutifs (EDSS médian 6) éligibles pour un traitement par fampridine ont été inclus. Les évaluations étaient réalisées avant traitement, après 15 jours de traitement (J15) et après 3 mois (M3) pour les répondeurs. Les répondeurs étaient définis par une amélioration d'au moins 15 % du test de 25 pieds (T25FW), du test de marche de 2min (2MWT) ou de la Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12). Nous avons également effectué une analyse des paramètres spatio-temporels de marche (tapis électronique GAITRITE), de la fatigue (EVA fatigue, Fatigue Severity Scale), du retentissement global des symptômes (Multiple sclerosis impact scale), des capacités de préhension (test des 9 chevilles) et de la qualité de vie (SF-12).

Résultats : 83 patients (74%) étaient répondeurs. Chez eux, on notait une amélioration du T25FW de $34,5 \pm 29,8\%$ ($p < 10^{-5}$) à J15 (contre $6 \pm 10,5\%$ chez les non répondeurs) et $35,5 \pm 46\%$ ($p < 10^{-5}$) à M3, du 2MWT de $39 \pm 43\%$ ($p < 10^{-5}$) à J15 et $36,7 \pm 43,8\%$ ($p < 10^{-5}$) à M3 et du MSWS-12 de $-19 \pm 25,9\%$, $p < 10^{-5}$ à J15 et $-11,6 \pm 25,6\%$, $p < 10^{-5}$ à M3. Chez les répondeurs, l'amélioration de la cadence et de la longueur du pas expliquaient l'amélioration de la vitesse de marche, la répartition des phases du cycle de marche n'était pas modifiée. Les répondeurs montraient également une amélioration durable de la fatigue ($p < 10^{-5}$ à J15 et $< 0,01$ à M3), de l'impact global des symptômes ($p < 10^{-5}$), des capacités de préhension ($p < 0,05$) et de la qualité de vie ($p < 10^{-5}$ à J15 et $< 0,01$ à M3). Les améliorations objective et subjective de la marche n'étaient pas corrélées.

Conclusion : Chez les répondeurs, la Fampridine améliore de nombreux aspects de la marche, mais aussi la fatigue et les capacités de préhension, ce qui peut amener à une amélioration de la qualité de vie.

Composition du Jury :

Président : Pr THEVENON

Assesseurs : Pr VERMERSCH, Pr DEFEBVRE, Dr BLANCHARD-DAUPHIN, Dr ALLART