



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Impact de la sclérose en plaques sur les limitations d'activités et de participation: effet de la dalfampridine (FAMPYRA®).

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2016 à 18h
au Pôle Formation

Par François Fromont

JURY

Président :

Monsieur le Professeur André Thévenon

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Patrick Vermersch

Monsieur le Docteur Vincent Tiffreau

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Cécile Donzé

Avertissement

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

Liste des abréviations

SEP	Sclérose en plaques
RRMS	Forme récurrente-rémittente
SPMS	Forme secondaire progressive
PPMS	Forme primaire progressive
SNC	Système nerveux central
AMM	Autorisation de mise sur le marché
EDSS	Expanded disability status scale
T25FW	Timed 25 foot walk
MSWS-12	Multiple sclerosis walking scale
MSIS-29	Multiple sclerosis impact scale
IPA	Impact sur la participation et l'autonomie

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	1
I. LA SCLEROSE EN PLAQUES :	1
A. Définition :	1
B. Epidémiologie :	1
1. Généralités :	1
2. Au niveau mondial :	2
3. En France :	2
C. Diagnostic :	3
1. Critères diagnostiques :	3
2. Formes cliniques :	6
D. Traitements :	8
1. De la poussée :	8
2. De fond :	8
a) Première ligne (Tableau 3) :	9
b) Deuxième ligne (Tableau 4) :	10
c) Troisième ligne (Tableau 5) :	11
3. Symptomatique :	12
a) Fatigue :	12
b) Douleurs :	13
c) Spasticité :	14
d) Autres :	15
II. TROUBLES DE LA MARCHÉ ET CONSEQUENCES SUR LA VIE QUOTIDIENNE:	16
A. Troubles de la marche :	16
B. Répercussion sur la vie quotidienne:	17
III. PRISE EN CHARGE DES TROUBLES DE LA MARCHÉ :	18
A. Prise en charge rééducative :	18
B. La dalfampridine :	20
1. Définitions :	20
2. Mode d'action :	22
a) Neurophysiologie (88):	22
b) 4-aminopyridine:	26
3. Efficacité :	29
a) Historique :	29
b) Etudes princeps :	30
c) Données actuelles :	31
OBJECTIFS.....	32
I. PRINCIPAL :	32
II. SECONDAIRES :	32
MATERIELS ET METHODES	33
I. POPULATION:	33
A. Patients :	33
B. Critères d'inclusion :	33
C. Critères d'exclusion :	33
II. PROTOCOLE :	34
III. DONNEES RECUEILLIES :	35
A. Données socio-démographiques:	35
B. Critère de jugement principal, le MSIS 29:	36
C. Critères de jugement secondaires:	36
1. Marche :	36
a) Le T25FW :	36
b) Le MSWS-12 :	37

2. Fatigue :	37
3. Spasticité :	38
4. Douleurs :	38
5. Force musculaire :	39
6. Participation et autonomie, l'IPA :	39
IV. ANALYSE STATISTIQUE :	39
RESULTATS.....	41
I. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION :	41
II. EVOLUTION DES VARIABLES A 6 MOIS :	43
III. CORRELATIONS ENTRE LES EVOLUTIONS SIGNIFICATIVES A 6 MOIS :	45
IV. INFLUENCE DE CERTAINS FACTEURS SUR L'EVOLUTION DES PARAMETRES ANALYSES A 6 MOIS :	49
DISCUSSION.....	51
I. MSIS-29 ET QUALITE DE VIE :	51
II. FATIGUE :	53
III. LA PARTICIPATION SOCIALE	55
IV. AUTRES DONNEES :	56
A. Paramètres améliorés :	56
B. Paramètres non améliorés :	57
V. CORRELATION ENTRE L'EVOLUTION DES DIFFERENTS PARAMETRES :	58
VI. BIAIS :	59
CONCLUSION	60
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	61
TABLE DES TABLEAUX	70
TABLES DES FIGURES	71
ANNEXES	72

Résumé

Contexte : La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire du système nerveux central responsable notamment de troubles de la marche qui altèrent la qualité de vie. La dalfampridine (FAMPYRA®) est un traitement symptomatique des troubles de la marche. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet de la dalfampridine sur l'impact de la maladie dans la vie quotidienne des patients.

Méthode : Une étude rétrospective a été réalisée chez des patients répondeurs au traitement suivis pendant 6 mois. L'impact de la maladie a été évalué par le questionnaire MSIS-29. Les autres paramètres évalués étaient l'EDSS, la marche (T25FW et MSWS-12), la fatigue (EMIF-SEP), la force musculaire (LEMMT), la spasticité (NRS), la participation sociale (IPA) et les douleurs (EVA).

Résultats : 111 patients ont été inclus entre le 34/05/13 et le 11/06/15. Une diminution significative de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne des patients à 6 mois de traitement a été mise en évidence tant sur le plan physique ($p=0,024$) que psychique ($p=0,035$). Cette amélioration était significativement corrélée à l'amélioration de la fatigue physique ($p>0,67$). La vitesse de marche ($p<0,0001$), le retentissement des troubles de la marche ($p<0,0001$), la fatigue globale et ses sous dimensions physique, cognitive, sociale et émotionnelle ($p<0,0001$), la force musculaire ($p=0,0005$), la spasticité ($p=0,001$) et le sous domaine « autonomie pour les déplacements extérieurs » de l'IPA ($p=0,008$) étaient également améliorés significativement. L'EDSS ($p=1$), les douleurs ($p=1$) et l'IPA total ($p=0,68$) ainsi que ses autres sous domaines ($p>0,36$) étaient inchangés.

Conclusion : Notre étude suggère que la dalfampridine (FAMPYRA®) diminue l'impact de la sclérose en plaques sur la vie quotidienne des patients en diminuant la fatigue physique.

Introduction

I. La sclérose en plaques :

A. Définition :

La SEP est une maladie inflammatoire chronique dysimmunitaire, dégénérative et multifocale du SNC (1). Elle touche la substance blanche, plus particulièrement la myéline entourant les axones. Elle est responsable de signes cliniques variés et représente la maladie chronique non traumatique la plus invalidante du sujet jeune (2).

B. Epidémiologie :

1. Généralités :

La maladie touche préférentiellement l'adulte jeune avec une prépondérance féminine. Le sex-ratio est d'environ 2/1 (3) et a tendance à augmenter sur les dernières décennies à 3/1 (4). Une des explications possibles pourrait être l'augmentation du tabagisme chez la femme (5). Les premiers symptômes se déclarent le plus souvent entre 20 et 40 ans (6).

Il est généralement admis qu'il existe un gradient nord-sud, c'est à dire que la

prévalence augmente avec la latitude (7). Une revue récente a montré que l'influence de la latitude tend à diminuer sur les vingt-cinq dernières années. Cela a conduit à imputer un rôle prépondérant aux facteurs environnementaux en plus des facteurs génétiques (8).

2. Au niveau mondial :

Il existe des disparités géographiques importantes. La prévalence de la SEP est plus forte en Europe du nord, au sud du Canada, au nord des Etats-Unis d'Amérique, au sud de l'Australie et en Nouvelle Zélande. Dans ces pays, elle dépasse les 30 cas pour 100 000 habitants (9). Les pays Asiatiques et Tropicaux ont la prévalence la plus faible avec moins de 5 cas pour 100 000 habitants. Enfin le sud de l'Europe, des Etats-Unis et le nord de l'Australie ont une prévalence intermédiaire, entre 5 et 30 cas pour 100 000 habitants (9). L'âge de migration a également son importance : avant 15 ans, le risque de SEP est celui du pays de migration, alors qu'après 15 ans, le risque est celui du pays d'origine (10).

3. En France :

La France est située entre des pays de moyenne et de forte prévalence. Une étude récente a estimé la prévalence et l'incidence de la SEP grâce à l'analyse des données de la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, ce qui représente 87% de la population Française. La prévalence est estimée à 94,7 cas pour 100 000 habitants, 130,5 pour les femmes et 54,8 pour les hommes. Le sex-

ratio est de 2,6. La France fait donc parti des pays à prévalence élevée. L'incidence est évaluée à 6,8 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, 9,5 pour les femmes et 3,8 pour les hommes. La prévalence et l'incidence sont plus fortes dans le nord-est et le sont moins dans le sud est (11).

C. Diagnostic :

1. Critères diagnostiques :

Actuellement, ce sont donc les critères de Polman (critères révisés de Macdonald) de 2010 qui sont utilisés (Tableau 2). Le plus important après un syndrome cliniquement isolé compatible avec une SEP est de prouver la dissémination temporelle et spatiale cliniquement ou par les examens complémentaires. L'imagerie (IRM) vient confirmer le diagnostic en mettant en évidence des hypersignaux T2 ou FLAIR de la substance blanche, voire des hyposignaux T1 (« black holes »), témoignant de la dissémination spatiale. Les critères de Barkhof ont été remplacés par les critères de Swanton (Tableau 1) (12).

Tableau 1 : Critères IRM de dissémination spatiale (Swanton)

Au moins une lésion T2 dans au moins 2 des 4 territoires suivants :

- Sous-tentorial
- Périventriculaire
- Juxta cortical
- Médullaire

Les lésions récentes (moins de 3 mois) qui se rehaussent après injection de gadolinium, la présence d'une nouvelle lésion T2 ou gadolinium à n'importe quel moment sur une nouvelle IRM et comparativement à l'IRM initiale, de même que la présence de lésions gadolinium asymptomatiques associées à d'autres lésions non gadolinium permettent de prouver la dissémination temporelle (13). L'analyse du LCS peut également être contributive : on peut mettre en évidence la présence de cellules immunitaires notamment des lymphocytes et des plasmocytes (supérieur à 4 éléments/mm³) produisant des immunoglobulines (Ig); on retrouve donc également une augmentation de la synthèse intrathécale de certaines Ig G définie par un index Ig G > 0,70 (Ig G LCR/Ig G sérum) et la présence de bandes oligoclonales en iso-électrofocalisation. Ce critère est indispensable pour les formes primaires progressives.

Tableau 2 : Critères de Macdonald modifiés (Polman, 2010)

<u>Poussées</u>	<u>Localisations (signes cliniques)</u>	<u>Conditions requises pour le diagnostic</u>	<u>Autres critères nécessaires</u>
2	2	Aucune	Aucun
2	1	Dissémination dans l'espace	<ul style="list-style-type: none"> Dissémination IRM dans l'espace (=critères de Swanton), <u>OU</u> 2^{ème} poussée témoignant d'une lésion sur un site différent
1	2	Dissémination dans le temps	<ul style="list-style-type: none"> Dissémination IRM dans le temps (=nouvelle lésion T2 ou Gado <u>OU</u> lésions gado asymptomatiques et autres lésions non gado n'importe quand/IRM initial) <u>OU</u> Nouvelle poussée
1	1	Dissémination dans l'espace <u>ET</u> Dissémination dans le temps	<ul style="list-style-type: none"> Dissémination IRM dans l'espace (cf supra), <u>ET</u> Dissémination IRM dans le temps (cf. supra).
0 (forme PPMS)	1	Dissémination dans l'espace <u>ET</u> Dissémination dans le temps <u>ET</u> LCR+	<p><u>2 des 3 critères suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dissémination spatiale (critères de Swanton) ≥ 2 lésions T2 médullaires LCR+

2. Formes cliniques :

Il est communément admis trois grands types d'évolution (14):

- la forme RRMS dans laquelle la maladie évolue par poussées avec (Figure 1) ou sans séquelles (Figure 2). C'est le mode d'entrée le plus fréquent dans la maladie (85%).

Figure 1 : Forme RRMS sans séquelles

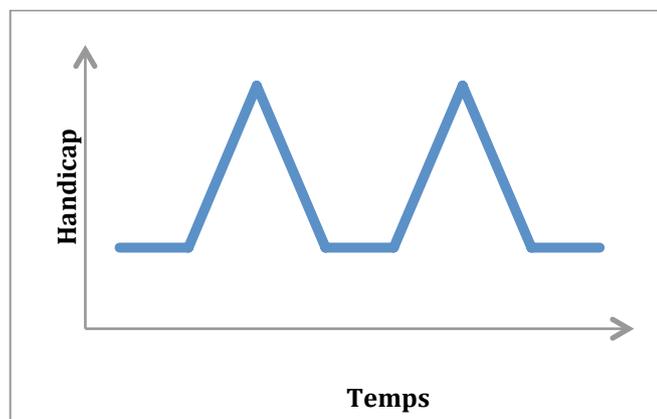
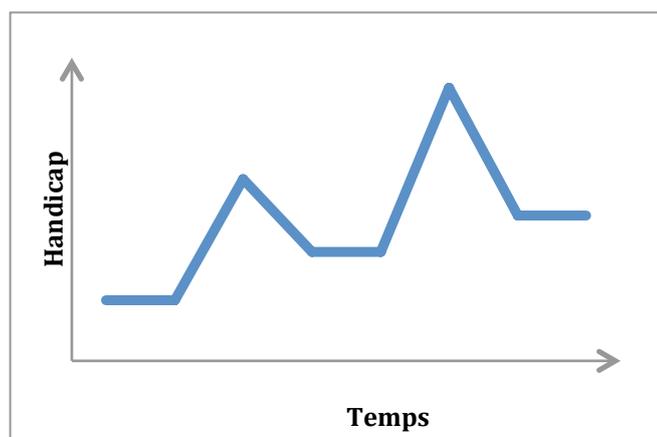
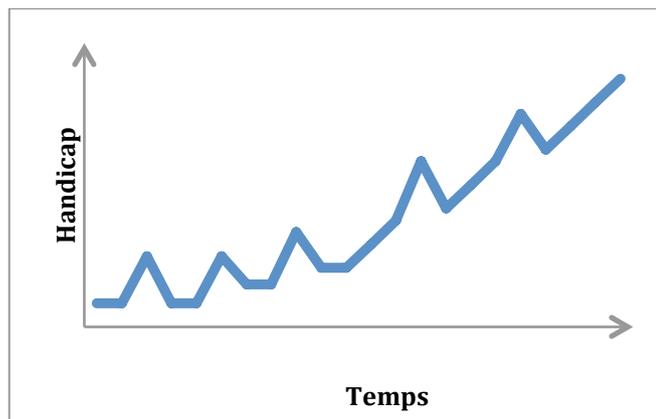


Figure 2: Forme RRMS avec séquelles



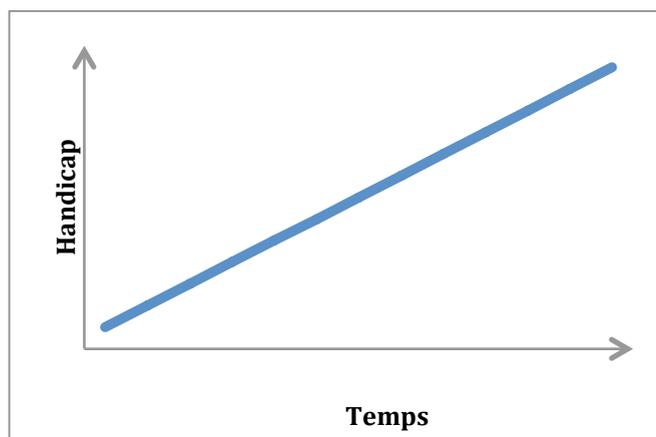
- La forme SPMS qui fait suite à la forme RRMS dans 75% des cas après plusieurs années d'évolution. Il peut également survenir des poussées (Figure 3).

Figure 3 : Forme RRMS sans séquelles puis avec séquelles puis SPMS



- Enfin la forme PPMS qui concerne 15% des patients (Figure 4).

Figure 4 : Forme PPMS



En 2014, des modifications ont été apportées à cette classification (15). Le syndrome cliniquement isolé (CIS) est introduit. Il est défini comme la première manifestation clinique en rapport avec une maladie inflammatoire démyélinisante du SNC mais dont la dissémination temporelle et spatiale n'a pas encore été prouvée (16). L'activité de la maladie doit être définie annuellement, cliniquement et par l'imagerie. Un CIS actif devient une forme RRMS. Pour les formes progressives les notions d'activité et de progression doivent être précisées et réévaluées annuellement, cliniquement et par l'imagerie (15). Le syndrome radiologiquement isolé n'est pas retenu dans les différentes formes cliniques (17).

D. Traitements :

1. De la poussée :

La poussée est définie par l'apparition de nouveaux signes neurologiques ou l'aggravation de signes existants d'une durée de plus de 24h et séparée de plus d'un mois de la poussée précédente en dehors de tout contexte fébrile (18). Les poussées confirmées sont traitées par corticoïdes intraveineux (1g/24h pendant 3 à 5 jours).

2. De fond :

Les traitements de fond visent à réduire l'activité de la maladie et donc à diminuer la fréquence des poussées. Ils sont indiqués dans les formes RRMS et SPMS mais pas dans la PPMS dans laquelle ils sont inefficaces (19). Ces dernières années, de

nombreux traitements ont été mis sur le marché. Le choix fait intervenir la balance bénéfique/risque (activité de la maladie, comorbidités, effets indésirables).

a) Première ligne (Tableau 3) :

Les traitements immunomodulateurs sont prescrits en première ligne du fait de leur bonne efficacité et de leur tolérance. Il s'agit de l'interféron bêta (BETAFERON®, AVONEX®, REBIF®, EXTAVIA®) premier traitement de fond disponible pour la SEP au début des années 1990, et de l'acétate de glatiramer (COPAXONE®). Ils sont administrés par voie sous cutanée ou intra-musculaire à des fréquences variables selon les spécialités. Ils permettent une réduction de la fréquence des poussées de 30 à 40% à deux ans (20).

Le Dimethyl-fumarate (TECFIDERA®) est un médicament récent, administré per os, aux propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Son efficacité a été prouvé dans les formes RRMS contre placebo et acétate de glatiramer (21)(22).

Le Tériflunomide (AUBAGIO®) est le métabolite actif du Léflunomide utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde. Il inhibe une enzyme clé mitochondriale de la synthèse des pyridines et donc réduit la prolifération des lymphocytes B et T (23). Il a un bon profil de sécurité et a également montré son efficacité dans la forme RRMS par rapport à l'interféron bêta (24)(25).

Tableau 3 : Traitements de première ligne

DCI	Spécialité	AMM Européenne	Mode d'administration	Indications
Interféron béta	BETAFERON®	1995	8MUI SC 1J/2	CIS/RRMS/SPMS+
	AVONEX®	1997	30µg IM 1x/sem	CIS/RRMS
	REBIF®	1998	22 ou 24µg SC 3x/sem	CIS/RRMS/SPMS+
	EXTAVIA®	2008	8MUI SC 1J/2	CIS/RRMS/SPMS+
Acétate de glatiramer	COPAXONE®	2004	20mg SC 1x/jour	CIS/RRMS
Diméthyl-fumarate	TECFIDERA®	2014	1cp de 120mgx2/j pdt 7j puis 1cp de 240mgx2/j	CIS et RRMS
Tériflunomide	AUBAGIO®	2014	1cp de 14mg/j	RRMS

b) Deuxième ligne (Tableau 4):

Le Fingolimod (GILENYA®) est un traitement immunosuppresseur. Il permet une réduction de la fréquence des poussées d'environ 50%. Il doit être utilisé avec précaution du fait de ses effets indésirables potentiellement graves (cardiaque, hépatique, oculaire, infectieux, cancer) (26).

Le Natalizumab (TYSABRI®) est un antagoniste des molécules d'adhésion (VLA-4) des lymphocytes sur la barrière hémato encéphalique. Il réduit la fréquence des poussées de 60 à 70%. La principale réserve concerne le risque de LEMP (virus JC) d'autant plus important en cas de sérologie positive et présentant une morbi-mortalité importante (27).

L'Alemtuzumab (LEMTRADA®) est un immunosuppresseur spécifique qui se lie aux lymphocytes (récepteur CD32) entraînant leur destruction. Il permet une réduction

plus significative des poussées que l'interféron bêta (28). Cependant il présente un risque majeur d'auto-immunité (48%) (19). Il reste donc réservé aux forme RRMS actives ou aux patients présentant des poussées sous interféron par exemple (29).

Tableau 4 : Traitements de deuxième ligne

<u>DCI</u>	<u>Spécialité</u>	<u>AMM Européenne</u>	<u>Mode d'administration</u>	<u>Indications</u>
Fingolimod	GYLENIA®	2011	1cp de 0,5mg/j	RRMS, SEP très active
Natalizumab	TYSABRI®	2006	300mg IV toutes les 4 semaines	RRMS sévère ou actives sous autre traitement de fond
Alemtuzumab	LEMTRADA®	2014	Perfusion 12mg/j pdt 5j (60mg) Puis 12mg/j pdt 3 jours (36mg) 12 mois après	RRMS active ou poussées sous autre traitement de fond

c) Troisième ligne (Tableau 5):

Le Mitoxantrone (ELSEP®, NOVANTRONE®) est un immunosuppresseur réservé aux formes très actives de SEP (30). Il présente une cardiotoxicité dose dépendante et un risque de leucémie (31).

Tableau 5 : Traitements de troisième ligne

<u>DCI</u>	<u>Spécialité</u>	<u>AMM Européenne</u>	<u>Mode d'administration</u>	<u>Indications</u>
Mitoxantrone	ELSEP®	2002	Perfusion 1x/mois (20mg max)	RRMS/SPMS SEP agressive*

*2 poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois ou par une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.

3. Symptomatique :

a) Fatigue :

La fatigue est un symptôme extrêmement fréquent et bien distinct qui concerne au moins 75% des patients au cours de l'évolution de la maladie (32)(33). La définition de la fatigue reste vague : il s'agit d'un sentiment d'épuisement, de manque d'énergie physique et mentale qui interfère avec les activités habituelles du sujet (34). De plus la fatigue est un symptôme subjectif qui est difficile à évaluer. Il faut distinguer fatigue et fatiguabilité (35).

La physiopathologie de la fatigue intrinsèque, c'est à dire liée à l'inflammation, la démyélinisation et les lésions axonales, n'est pas bien comprise (36). Quelques facteurs sont tout de même mis en avant. Tout d'abord les cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron γ ou le TNF α , sont retrouvées en excès chez les patients SEP fatigués par rapport aux patients non fatigués (37)(38). Des facteurs hormonaux semblent contribuer à la fatigue, notamment des taux bas de cortisol et de DHEA (déhydroépiandrostérone) liés à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (surtout l'ACTH). Cela avait déjà été démontré dans d'autres maladies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus. Cette hypothèse est confirmée par le fait que beaucoup de patients décrivent une amélioration de la fatigue sous corticoïdes (39). L'atteinte de certaines régions du SNC a également été mis en avant pour expliquer la fatigue : c'est le cas du cortex frontal ou des ganglions de la base, régions dans lesquelles il a été mis en évidence une diminution du métabolisme du glucose chez les patients SEP fatigués (40). L'IRM fonctionnelle a permis de montrer qu'un recrutement cérébral plus important

était nécessaire pour réaliser une tâche motrice chez les patients SEP fatigués par rapport aux non-fatigués (41).

La fatigue intrinsèque est aggravée par de nombreux facteurs extrinsèques liés à la SEP (34). Il s'agit principalement des troubles du sommeil qui peuvent être liés à un syndrome des jambes sans repos beaucoup plus fréquent que dans la population générale ou encore des troubles respiratoires pendant le sommeil liés à l'atteinte des centres respiratoires médullaires. L'insomnie chronique peut être favorisée par les douleurs, la spasticité, les troubles anxio-dépressifs (présents chez plus de 50% des patients), la nycturie, les médicaments ou encore la chaleur (phénomène Uthoff). Tout cela peut induire des troubles du rythme circadien. Enfin l'importance de la fatigue est corrélée à l'EDSS et donc à l'incapacité fonctionnelle (42). Le meilleur traitement de la fatigue réside dans la prise en charge rééducative (43).

b) Douleurs :

En cas de douleurs nociceptives (non neurologiques), les antalgiques usuels (pallier 1, 2 ou 3) peuvent être utilisés. Chez les patients SEP il peut exister des douleurs neuropathiques qui requièrent des traitements spécifiques tels que la Prégabaline (LYRICA®), la Gabapentine (NEURONTIN®), l'Amitriptiline (LAROXYL®), la Duloxétine (CYMBALTA®), la Carbamazépine (TEGRETOL®), l'Oxcarbazépine (TRILEPTAL®). Ces traitements s'administrent per os à dose progressive jusqu'à la dose minimale efficace et ne doivent pas être arrêtés brutalement.

c) Spasticité:

La spasticité est définie comme une exagération du réflexe myotatique c'est à dire une contraction anormale du muscle, en réponse à son étirement. Elle est vitesse-dépendante (44). Elle concerne 90% des patients au cours de l'évolution de la SEP (45) et est responsable de limitations de la marche, de troubles de préhension, de problèmes d'habillage, de chaussage, de problèmes d'hygiène, d'inconfort et de douleurs. Cependant dans certains cas elle peut aussi être utile et ne doit être traitée qu'après une fine analyse clinique. Elle peut également être exacerbée dans un contexte douloureux ou infectieux (épines irritatives qu'il faut systématiquement rechercher et traiter).

Les traitements per os comprennent le Baclofène (LIORESAL®) qui est utilisé en première intention dans la spasticité généralisée, la Tizanidine (SIRDALUD®) qui bénéficie d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et ne doit être prescrit qu'en cas d'inefficacité du Baclofène. Le Dantrolène (DANTRIUM®) n'est plus recommandé de part son ancienneté et une efficacité insuffisamment démontrée par des études anciennes. La posologie doit être augmentée progressivement jusqu'à la dose minimale efficace ; l'arrêt doit également être progressif.

Le baclofène peut également être utilisé par voie intrathécale, c'est à dire par diffusion intrarachidienne continue via une pompe implantée. Ce mode d'administration reste réservé aux spasticités gênantes, douloureuses avec un fort retentissement sur l'autonomie (46).

La toxine botulinique de type A (BOTOX®, XEOMIN®, DYSPORT®) bloque la contraction musculaire en inhibant la libération d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice. Elle est utilisée en première intention dans le traitement focal de la

spasticité, par injection intramusculaire des muscles spastiques. Les injections sont renouvelées régulièrement (47).

L'alcoolisation ou phénolisation de nerfs à forte prédominance motrice représente le traitement local de seconde intention permettant la désafférotation nerveuse de groupes musculaires spastiques. Le geste doit être précédé d'un bloc moteur pour s'assurer de l'effet. Les nerfs à fort contingent sensitif ne doivent pas être traités car il existe un risque de douleurs neuropathiques (48).

Des traitements chirurgicaux neuro-orthopédiques peuvent parfois être proposés (neurotomies, ténotomies, transferts tendineux) (49).

Le delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol (SATIVEX®) est un traitement à base de cannabis en spray buccal, qui a l'AMM depuis 2014 pour le traitement de la spasticité dans la SEP. Il n'est pour l'instant pas commercialisé en France (50).

d) Autres :

De nombreux autres symptômes doivent être recherchés et pris en charge. Les troubles de déglutition concernent 24 à 55% des patients (51). Il existe parfois des troubles arthriques liés à une atteinte bulbaire ou cérébelleuse. Les troubles cognitifs et psychiques (anxiété et dépression) doivent être dépistés et bénéficier de traitements spécifiques (anxiolytiques, antidépresseurs, prise en charge psychologique, neuropsychologique). Les troubles vésicosphinctériens sont très fréquents au cours de l'évolution de la SEP (entre 50 et 80% des patients). Ils peuvent se présenter sous forme d'une vessie hyperactive (32 à 86% des cas) entraînant des urgenturies, des impériosités mictionnelles, de l'incontinence urinaire, une nycturie ; ou d'une vessie hypoactive (25 à 56%) entraînant des symptômes

obstructifs tels qu'une dysurie, une rétention urinaire (52). Les traitements comprennent les autosondages, les médicaments (anticholinergiques, desmopressine, alpha-bloquants, toxine botulinique), la rééducation, la neurostimulation, voire la chirurgie (53) (54). Enfin les troubles digestifs et sexuels doivent être dépistés et pris en charge.

II. Troubles de la marche et conséquences sur la vie quotidienne:

A. Troubles de la marche :

La marche est une tâche locomotrice cyclique complexe, à la fois volontaire et automatique (55). Elle peut être décrite par des paramètres spatiotemporels tels que la vitesse de marche, la cadence ou encore la longueur des pas. Le cycle de marche (ensemble des phénomènes compris entre deux contacts successifs d'un même membre inférieur au sol) se compose d'une phase d'appui (60%) et d'une phase oscillante (40%) (56). L'analyse de la marche est d'abord effectuée cliniquement. Les tests les plus utilisés sont le T25FW, le test de marche des six minutes et le questionnaire MSWS-12 (57). Cependant, elle est remplacée depuis quelques années par une étude instrumentale (tapis de marche type GAITRITE®, analyse 3D sur système VICON®) permettant une analyse plus fine des paramètres spatiotemporels, électromyographiques, de la cinétique et de la cinématique de la marche (58). Les podomètres permettent de mesurer les déplacements dans la vie quotidienne. Cela permet de diagnostiquer les troubles de la marche, de comprendre leurs mécanismes, leurs étiologies et d'orienter la prise en charge thérapeutique

(59). L'exécution de la marche est subordonnée à l'intégrité des réseaux neuronaux permettant l'initiation, la programmation de la marche (cortex moteur, centres locomoteurs spinaux, noyaux gris centraux) mais aussi son contrôle (afférences sensibles, sensorielles, cervelet). L'intégrité ostéoarticulaire et musculaire est également nécessaire (60). Les troubles de la marche sont très fréquents au cours de l'évolution de la SEP. Ils concernent au moins 80% des patients après dix à quinze ans d'évolution (61). Les atteintes multifocales de la SEP entraînent des symptômes variés ; tels que la faiblesse musculaire, les troubles de l'équilibre (liés aux troubles sensitifs mais aussi au syndrome cérébelleux ou vestibulaire), les troubles du tonus (notamment la spasticité), les troubles visuels, les douleurs ou encore la fatigue ; qui contribuent à l'apparition de troubles de la marche (62) mais aussi au risque de chutes (63). Les principales anomalies de la marche du patient SEP sont la réduction de la longueur du pas, de la cadence de marche, des amplitudes articulaires, la chute du pied responsable de steppage ou de fauchage en cas de déficit de flexion de hanche (64). Cela est associé à une diminution de la vitesse et de l'endurance de marche aussi liée à l'augmentation du coût énergétique de cette tâche (64).

B. Répercussion sur la vie quotidienne:

Les troubles de la marche sont considérés par les patients comme le problème le plus invalidant de la SEP (65). Ils entraînent une perte de mobilité (66) qui, associée aux barrières environnementales, entraînent des limitations dans les tâches de la vie quotidienne et des restrictions de participation dans les activités de la vie courante (67)(68). Cela est confirmé par des études qui ont prouvé l'intérêt de l'utilisation

d'aides techniques de marche pour faciliter les activités quotidiennes (69). La mobilité confère à chacun une autonomie qui permet d'interagir facilement avec son environnement, ce qui stimule les relations familiales, sociales et les loisirs (70). La restriction de mobilité dans la SEP est donc associée à une altération de la qualité de vie (71)(72)(73).

III. Prise en charge des troubles de la marche :

A. Prise en charge rééducative :

Les troubles de la marche étant multifactoriels, leur amélioration passe par une prise en charge globale des symptômes de la SEP. La rééducation y tient une place prépondérante. L'objectif est de réduire les limitations d'activités et les restrictions de participation afin d'améliorer la qualité de vie. Cette prise en charge doit être adaptée aux symptômes présentés par le patient après une évaluation précise multidisciplinaire à laquelle le patient doit prendre part de manière active afin de déterminer des objectifs prioritaires (74).

Cette évaluation doit permettre de définir les déficiences du patient, c'est à dire l'atteinte d'organe ou la perte d'une fonction (ex : troubles moteurs/sensitifs, syndrome cérébelleux, troubles visuels, troubles urinaires) qui va entraîner des limitations d'activité (ex : déplacement, soins d'hygiène) qui entrainera elle-même une restriction de participation sociale (ex : travail, loisirs, vie de famille). L'évaluation prend également en compte les facteurs personnels et environnementaux. Ce schéma a été introduit en 2001 avec la classification internationale du

fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF). Il s'agit d'une évaluation plus positive que l'ancienne classification de Wood pour l'évaluation du handicap, s'intéressant à la santé plutôt qu'à la maladie, aux possibilités plutôt qu'aux manques (75).

La prise en charge rééducative est multidisciplinaire faisant intervenir des kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, psychologues, assistantes sociales, infirmières, aides soignants, médecins de médecine physique et réadaptation, neurologues, orthoprothésistes, podologues. Elle peut être réalisée en ambulatoire, à domicile, mais aussi sous forme de séjours plus intensifs en centre de rééducation.

La rééducation permet d'améliorer les symptômes de la maladie, en travaillant la force, l'endurance et la souplesse musculaire, le schéma et l'endurance de marche, l'équilibre, la lutte contre la spasticité. Différentes techniques peuvent être utilisées (Tableau 6)(76). L'efficacité de la rééducation est difficile à évaluer et les études sans biais, avec un bon niveau de preuves sont rares.

Tableau 6 : Principales techniques de rééducation

<u>Techniques neurofacilitatrices</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Techniques Bobath • Facilitation neuromusculaire proprioceptive • Méthode Vojta, Brunnström, Rood • Rééducation par tâche orientée
<u>Entraînement physique</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Entraînement aérobie (endurance) • Renforcement musculaire (force)
<u>Agents physiques</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Electrothérapie antalgique (TENS) • Neuromodulation périphérique ou centrale • Hydrothérapie (exercices en balnéothérapie) • Cryothérapie (corps entier, bains froids, ingestion de glace pilée)

A côté des techniques classiques, les patients peuvent avoir recours à la sophrologie, au yoga ou à l'hippothérapie (77)(78).

Les aides techniques de marche le plus souvent utilisées sont l'orthèse releveur de pied avec ou sans neurostimulation, les cannes ou béquilles, les déambulateurs ou rollators et les fauteuils roulants manuels ou électriques (61).

A noter le développement des techniques de rééducation instrumentales telles que la rééducation robotisée (exosquelettes stationnaires type LOKOMAT®) qui donnent de bons résultats sur la cinématique de marche (79) (80).

B. La dalfampridine :

1. Définitions :

La dalfampridine, commercialisée en France sous le nom FAMPYRA®, est un traitement symptomatique de la SEP mis sur le marché en avril 2013. Il vise à améliorer les capacités de marche des patients avec un EDSS compris entre 4 et 7, c'est à dire capable de marcher au moins 5 mètres et ce quelque soit la forme clinique et indépendamment des traitements de fond.

L'EDSS est un score évaluant l'invalidité des patients SEP. Il a été développé par Kurtzke en 1983 (81). Il évolue de 0,5 en 0,5 de 0 à 10 selon les notes des différents systèmes fonctionnels, du périmètre de marche (à partir d'un EDSS de 4.5) et des activités quotidiennes (à partir d'un EDSS de 7) (Annexe 1).

La posologie du traitement est de 2 cp à libération prolongée de 10mg par jour à 12 heures d'intervalle. Les principales contre indications du traitement sont l'épilepsie ou

l'antécédent d'épilepsie, l'insuffisance rénale (DFG<80ml/min), l'hypersensibilité à la fampridine ou à l'un des excipients, l'association avec d'autres médicaments contenant de la fampridine ou des médicaments inhibiteurs du transporteur de cations organiques. Des précautions sont à prendre chez les patients présentant des troubles du rythme ou de conduction cardiaque. L'effet indésirable le plus fréquent est l'infection urinaire. Les autres effets indésirables souvent rapportés sont l'insomnie, l'anxiété, les troubles de l'équilibre, les paresthésies, les céphalées, les tremblements, l'asthénie, les nausées/vomissements, la constipation, la dyspepsie, la dyspnée, les douleurs pharyngo-laryngées et dorsales (82).

L'AMM stipule que l'amélioration objective des capacités de marche doit être évaluée à quinze jours de l'initiation du traitement, soit par une épreuve de marche chronométrée sur 7,62 mètres (T25FW), soit en évaluant le bénéfice perçu par le patient par un auto-questionnaire en 12 questions (MSWS-12) (Annexe 2).

Le T25FW fait partie du MSFC (multiple sclerosis functional composite) qui est une batterie de tests quantitatifs facilement administrable pour évaluer les patients SEP notamment lors d'études cliniques. Le T25FW a une forte corrélation avec l'EDSS pour l'évaluation de l'incapacité de marche (83). C'est un test fiable et reproductible (84). Une amélioration de 20% du temps nécessaire pour parcourir les 25 pieds le plus rapidement possible avec une marche sécurisée est considérée comme cliniquement significative (85)(86).

Le MSWS-12 est une échelle fiable, reproductible qui permet d'évaluer l'impact de la SEP sur les capacités de marche, du point de vue du patient. Plus le score est élevé, plus les difficultés sont importantes (87).

2. Mode d'action :

a) Neurophysiologie (88):

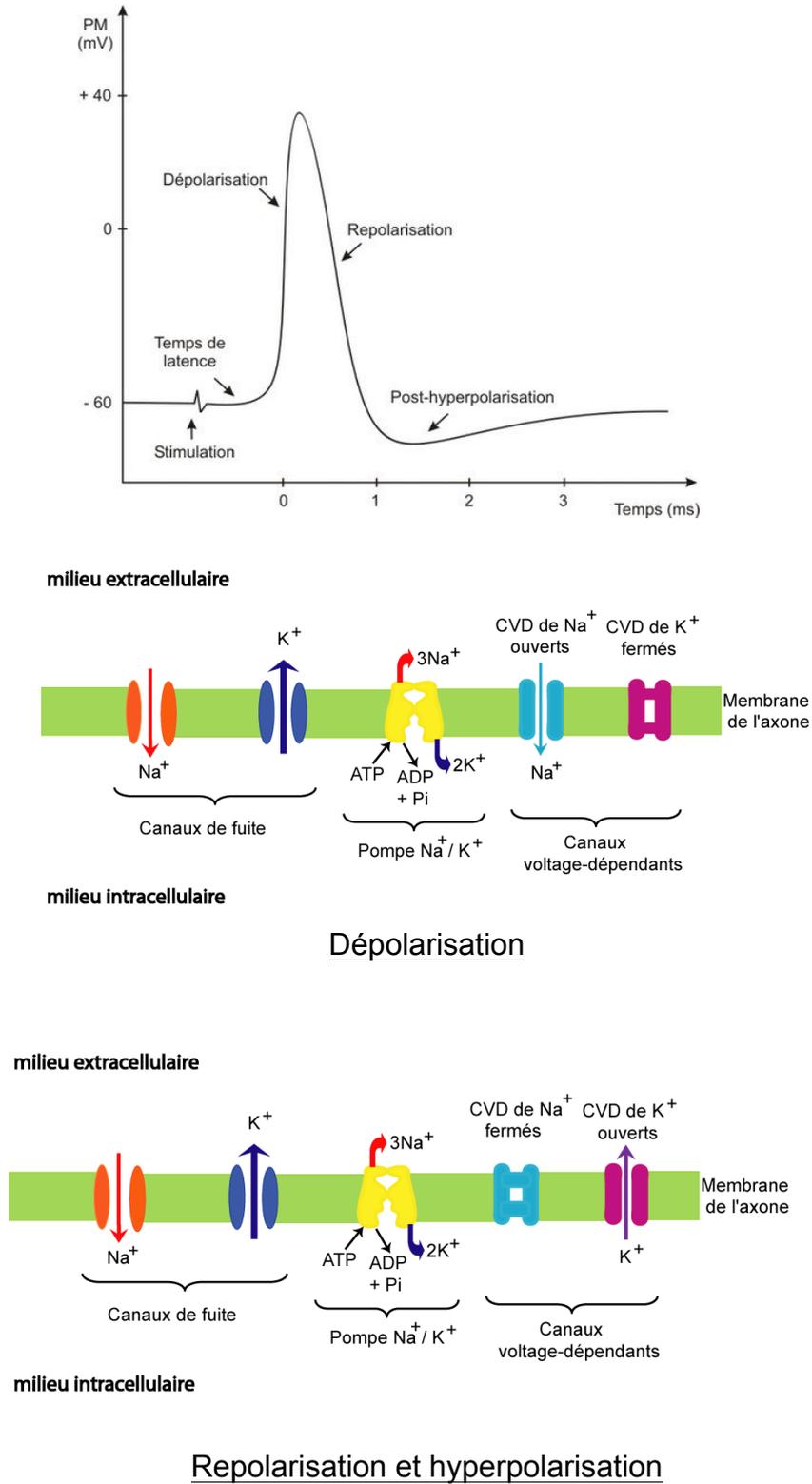
Au repos, les cellules excitables telles que les neurones sont polarisées. Il s'agit d'un potentiel de membrane qui est lié à une différence de concentration ionique de part et d'autre de la membrane cellulaire et à une perméabilité sélective de la membrane à certains ions. Le potentiel de repos est de -60mV , lié à une négativité du milieu intracellulaire par rapport au milieu extracellulaire. Les gradients ioniques naturels sont : un flux entrant de sodium, un flux sortant de potassium. Cependant, les ions ne peuvent passer la membrane cellulaire que par des canaux spécifiques. Les flux ioniques sont donc conditionnés par l'ouverture et la fermeture de ces canaux.

Il existe des flux ioniques par des canaux de fuite permettant de maintenir le potentiel de repos : les canaux de fuite potassiques laissent sortir plus de potassium que les canaux de fuite sodiques ne laissent entrer de sodium. La pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ permet de faire sortir trois ions Na^+ contre leur gradient en échange de l'entrée de deux ions K^+ en consommant une molécule d'ATP, afin de maintenir l'équilibre ionique.

La dépolarisation répond à la loi du tout ou rien : la stimulation doit être suffisamment importante pour atteindre le seuil critique et déclencher le potentiel d'action qui sera toujours de la même amplitude. Ce potentiel d'action correspond à une inversion transitoire du potentiel de membrane lié à une modification des flux ioniques : l'ouverture des canaux sodiques voltage dépendants permet une entrée massive de sodium dans la cellule et donc la dépolarisation. Cela a pour effet d'activer les canaux potassiques voltage dépendants et d'inactiver les canaux sodiques : il en

résulte la repolarisation puis l'hyperpolarisation avant de revenir au potentiel de repos (Figure 5).

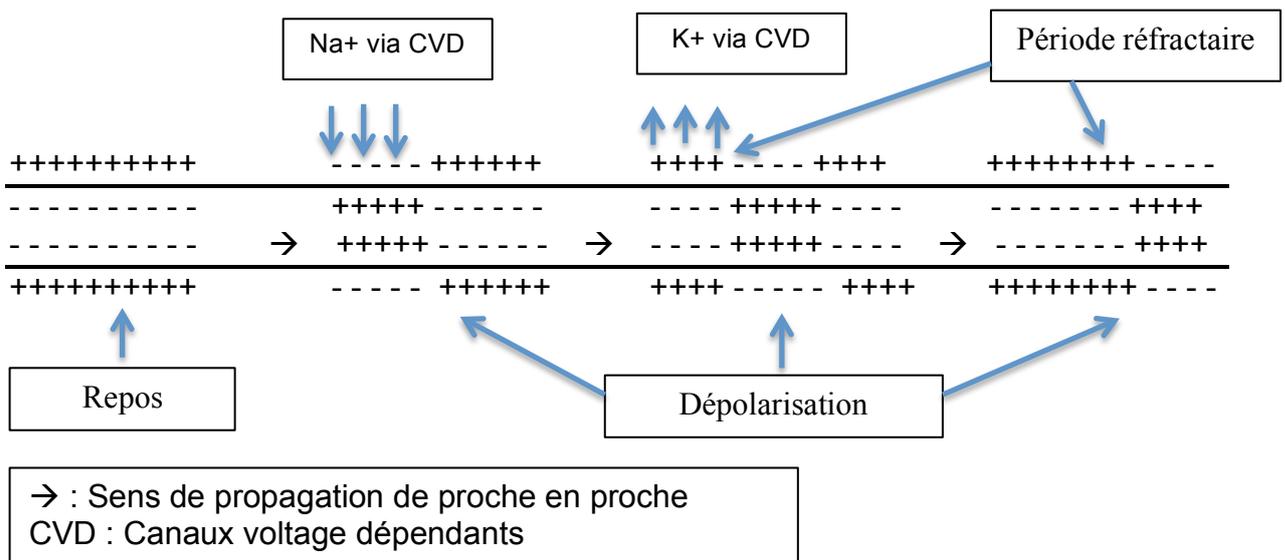
Figure 5 : Potentiel d'action et canaux membranaires (89)

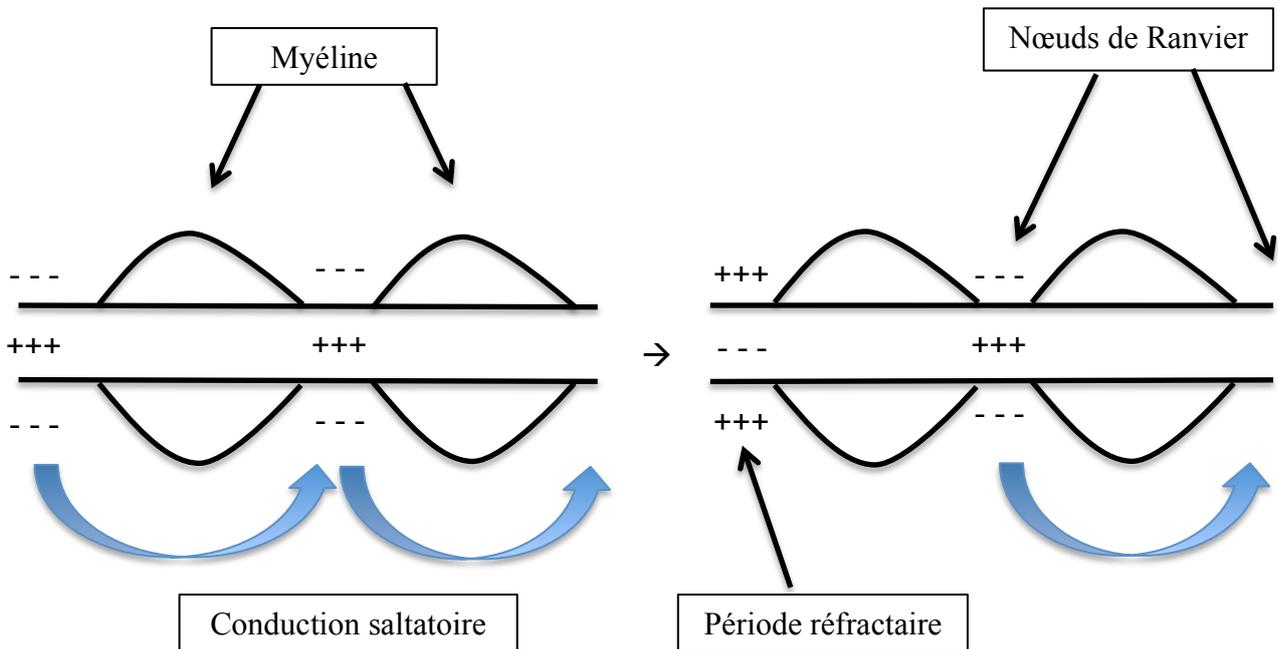


La propagation de l'influx nerveux est différente selon le type de fibre axonale (Figure 6). Pour les fibres amyéliniques, les canaux sodiques voltages dépendants sont présents tout le long de l'axone : lorsqu'une zone est dépolarisée, des courants locaux s'établissent avec les zones voisines puis elle passe en période réfractaire, permettant une propagation unidirectionnelle de l'influx nerveux de proche en proche. Pour les fibres myélinisées, la myéline joue un rôle d'isolant. Les canaux sodiques sont situés au niveau des nœuds de Ranvier : lorsqu'un nœud est dépolarisé, le courant se transmet au nœud suivant et le précédent passe en période réfractaire. Il s'agit d'une conduction unidirectionnelle et saltatoire de l'influx nerveux, beaucoup plus rapide que dans les fibres amyéliniques. Les canaux potassiques voltages dépendants sont sous la gaine de myéline.

Figure 6 : Propagation du potentiel d'action

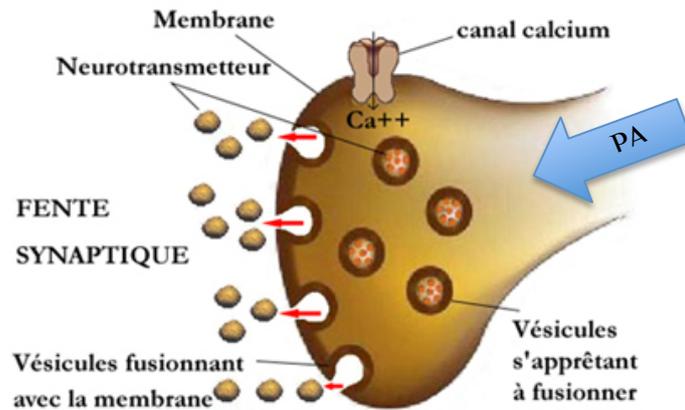
A : Fibre non myélinisée.



B : Fibre myélinisée.

L'amplitude du potentiel d'action étant constante de même que la vitesse de conduction selon le type de fibre, le codage de l'influx nerveux dépend de la fréquence (nombre de potentiels d'action/seconde) et de la durée du message.

Quelque soit le type de fibre, le potentiel d'action diffuse jusqu'à la synapse. Cela entraîne l'ouverture des canaux calciques voltages dépendants situés à ce niveau. Il existe alors une entrée massive de calcium dans l'extrémité pré-synaptique déclenchant la fusion des vésicules contenant les neurotransmetteurs avec la membrane synaptique et donc la libération de ces derniers dans la fente synaptique. Les neurotransmetteurs se fixent ensuite sur les récepteurs post synaptiques pour déclencher un potentiel excitateur ou inhibiteur (Figure 7).

Figure 7 : Transmission synaptique (90)**b) 4-aminopyridine:**

La 4-aminopyridine ($H_2NC_5H_4N$) est un dérivé de la pyridine (C_3H_5N) qui est un composé hétérocyclique se rapprochant du benzène. Elle est connue depuis longtemps puisque la première utilisation pharmacologique remonte à 1883 avec l'étude de son action sur la transmission neuromusculaire (91). A partir des années 1970, il a été démontré lors d'études *in vitro* sur des nerfs non myélinisés que la 4-aminopyridine bloquait les canaux potassiques voltage dépendants et par conséquent diminuait les courants potassiques et augmentait la durée du potentiel d'action (92)(93). Sa capacité à améliorer la conduction nerveuse sur des axones démyélinisés a ensuite été prouvée chez le rat dans les années 1980 (94)(95). Basé sur ces études expérimentales chez l'animal, des études ont été menées à partir de 1980 sur des petits échantillons de patients atteints de myasthénie pré-synaptique (Lambert-Eaton), post-synaptique (96)(97), de SEP ou encore chez les blessés médullaires (98). Ces premières études prometteuses ont permis également de mettre en évidence les risques liés à l'utilisation de fortes doses ou simplement de formes à libération immédiate avec notamment des risques d'épilepsie (99)(100). Les

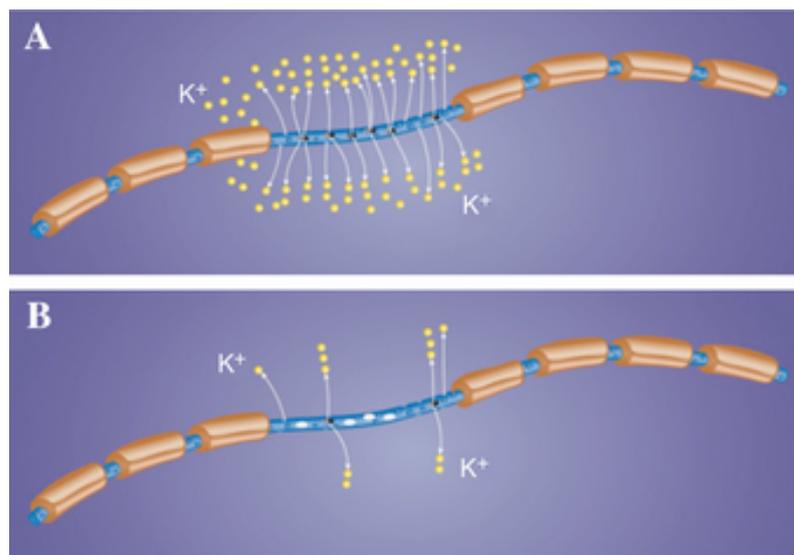
études réalisées par la suite ont permis de déterminer que l'administration de dix milligrammes deux fois par jour d'une préparation à libération prolongée était optimale : cela permet de limiter le nombre de prises du médicament donc d'améliorer l'observance tout en augmentant l'efficacité et en limitant les effets indésirables (101). Certaines études ont également montré que la 4-aminopyridine favorisait la transmission synaptique en augmentant la libération de neurotransmetteurs (102)(103).

Initialement fampridine puis dalfampridine (pour ne pas confondre avec la famotidine), elle est commercialisée pour la SEP sous le nom AMPYRA® aux Etats-Unis et FAMPYRA® dans la plupart des autres pays. La 3,4-diaminopyridine (amifampridine) est commercialisée sous le nom FIRDAPSE® dans la myasthénie de Lambert-Eaton.

Dans la SEP, il existe une démyélinisation responsable d'une diminution des vitesses de conduction voire de blocs de conduction. La démyélinisation révèle les canaux potassiques voltages dépendants situés entre les nœuds de Ranvier. Cela entraîne des courants potassiques anormaux à travers la membrane de l'axone. La dalfampridine est un composé liposoluble qui passe la BHC et bloque les canaux potassiques voltages dépendants afin de favoriser la conduction nerveuse en augmentant la durée du potentiel d'action (Figure 8). Il favorise également l'entrée de calcium dans l'extrémité pré-synaptique permettant d'augmenter le relargage de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Cependant le mécanisme d'action n'est pas encore clairement élucidé car on ne sait pas quel type spécifique de canaux potassique est bloqué (104) (105). Pour les neurones dont l'entrée de calcium au niveau de l'extrémité pré-synaptique est indépendante des canaux potassiques, la dalfampridine augmenterait la concentration de calcium intracellulaire en stimulant les canaux calciques voltage dépendants, permettant la libération de

glutamate dans la fente synaptique. Enfin il existerait également un effet immunorégulateur de la dalfampridine sur l'immunité innée et adaptative. En effet, même si tout n'est pas encore totalement compris, il a été prouvé que les lymphocytes B et T exprimaient des canaux potassiques de type Kv1.3 et que cette expression était d'autant plus importante que la cellule était activée. La présence de bloqueurs de canaux potassiques permettrait de limiter la prolifération de ces cellules et leur activation. Le même type d'effet a été mis en évidence sur les cellules dendritiques, microgliales ou encore les macrophages ou lymphocytes NK (106).

Figure 8 : Effet de la dalfampridine sur les canaux potassiques (104)



A : Exposition des canaux potassiques

B : Effet de la dalfampridine sur des canaux potassiques spécifiques

3. Efficacité :

a) Historique :

A partir des années 1980, de nombreux essais ont donc été menés chez des patients SEP. En 1987 et 1990, deux études ont montré une amélioration modérée à marquée des symptômes visuels, oculomoteurs, et moteurs chez des patients thermosensibles traités par 4-aminopyridine intra veineux et per os (107) (108). Plusieurs études contrôlées, randomisées versus placebo ont été conduites dans les années 1990, afin de confirmer l'efficacité, d'attester de la sécurité de la molécule et de déterminer les doses optimales (109)(99). Certaines études se sont intéressées aux paramètres neuropsychologiques sans effet significatif retrouvé (110). D'autres équipes ont étudié l'effet sur la fatigue avec des résultats positifs mais le plus souvent subjectifs et sans explications physiopathologiques (111)(112)(113)(114). Les résultats les plus encourageants concernaient la fonction motrice et donc la marche avec notamment en 1997 une étude qui trouvait une amélioration de la vitesse de marche sur 8 mètres (115). Malheureusement, en 2002 une revue Cochrane n'a pas permis de conclure quant à l'efficacité et la sécurité de la 4-aminopyridine dans la SEP (116). C'est finalement les essais réalisés par l'équipe de Goodman aux Etats-Unis à partir des années 2005 qui ouvriront la voie à la commercialisation de la dalfampridine.

b) Etudes princeps :

Deux études de phase 3 ont donc été menées et publiées en 2009 et 2010 (117)(118). Il s'agit d'essais contrôlés, randomisés, multicentriques, versus placebo en double aveugle. La première visait à étudier l'efficacité et la sécurité de la dalfampridine à libération prolongée (10mg, 2 fois par jour). 301 patients ont été randomisés avec un ratio de 3/1. L'étude était réalisée en intention de traiter. Le critère de jugement principal était une amélioration d'au moins 20% au T25FW. Le questionnaire de marche MSWS-12 était également utilisé, de même que l'évaluation de la spasticité par le score d'Ashworth et la force musculaire par le LEMMT (Annexe 3). L'impression globale du patient et du clinicien était recueillie. Il a été mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la vitesse de marche dans le groupe traité par dalfampridine pendant 14 semaines (en moyenne 25,2% d'amélioration de la vitesse de marche chez 35% des patients) par rapport au groupe placebo (8% des patients). Il a également été mis en évidence une amélioration significative du MSWS-12, de l'impression globale du patient et du clinicien chez les répondeurs par rapport aux non répondeurs et au groupe placebo. Une amélioration de la force musculaire et de la spasticité était retrouvée dans le groupe traité (répondeurs et non-répondeurs). Il y avait peu d'effets indésirables et le médicament était bien toléré. La seconde étude a été réalisée sur 8 semaines de traitement avec le même protocole. Elle a confirmé les résultats de la précédente étude avec 43% de répondeurs dans le groupe traité et une amélioration moyenne de 25% au T25FW.

c) Données actuelles :

La mise sur le marché a été autorisée aux Etats-Unis en janvier 2010 par la FDA (food and drug administration). L'AMM Européenne dite centralisée a été obtenue en juillet 2011. Pourtant la dalfampridine n'a été commercialisée en France qu'en avril 2013. En 2012, considérant que l'amélioration de la vitesse de marche sur 25 pieds n'était pas suffisante pour attester de l'amélioration des troubles de la marche et de la diminution de l'impact de la SEP dans la vie quotidienne des patients, l'HAS (haute autorité de santé) a demandé des études complémentaires. Le médicament a été classé SMR (service médical rendu) faible et ASMR-V (absence de progrès par rapport à la prise en charge par les traitements existants)(119).

La commission de transparence de l'HAS a donc révisé l'avis en avril 2015 et malgré l'apport de nouvelles études en cours fournies par le laboratoire, le SMR et l'AMSR n'ont pas été modifiés. Cependant la dalfampridine conserve son AMM. Il est également précisé que l'initiation du traitement ne doit pas retarder la prise en charge rééducative et qu'une évaluation régulière tous les 3 à 6 mois doit être faite. Ils recommandent d'exclure les patients avec un EDSS à 7 (120).

La dalfampridine reste cependant commercialisée dans de nombreux pays et les résultats de plusieurs études sont attendus.

Objectifs

I. Principal :

L'objet de cette étude est d'étudier l'effet de la dalfampridine sur l'impact physique et psychique de la SEP (évalué par le questionnaire MSIS-29), chez des patients répondeurs initialement au traitement (selon les critères définis dans l'AMM), et l'ayant poursuivi au moins six mois. L'hypothèse est une diminution de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne des patients. En cas d'hypothèse principale confirmée, l'objet est également de rechercher des corrélations entre la diminution de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne des patients et l'amélioration d'autres paramètres tels que la marche, la spasticité, la fatigue ou la force musculaire.

II. Secondaires :

Une amélioration de la participation sociale (évaluée par le questionnaire IPA) à six mois de traitement est recherchée.

L'évolution de l'EDSS, de la marche (T25FW, MSWS-12), de la spasticité (NRS), de la fatigue (EMIF-SEP), des douleurs et de la force musculaire est également étudiée.

Matériels et méthodes

I. Population:

A. Patients :

Les patients étaient des patients SEP qui étaient soit déjà suivis dans le service ou étaient adressés par leur neurologue.

B. Critères d'inclusion :

Les patients reçus pour les tests initiaux étaient majeurs, présentaient une SEP avec un EDSS compris entre 4 et 7 selon l'AMM du médicament. Seuls les patients ayant poursuivi le traitement au moins six mois ont été inclus. Les critères tels que l'âge (sauf mineurs), le sexe, la durée d'évolution de la maladie, la forme clinique, les traitements de fond n'intervenaient pas dans la sélection des patients.

C. Critères d'exclusion :

Les patients avec un EDSS inférieur à 4 ou supérieur à 7 étaient exclus de même que les patients qui présentaient une contre indication absolue au traitement. Tous

les patients ayant stoppé le traitement à J15 (non répondeurs ou effets indésirables) ou avant 6 mois ont été exclus.

II. Protocole :

Dès la mise sur le marché de la dalfampridine en avril 2013, le service de rééducation fonctionnelle de l'hôpital Saint-Philibert de Lomme a mis en place un protocole d'évaluation des patients SEP désirant bénéficier du traitement. Ils recevaient deux rendez-vous de consultation, à J0 et à J15 de l'instauration du traitement.

Lors du premier rendez-vous, une évaluation comprenant des tests et des questionnaires était réalisée puis l'ordonnance de dalfampridine, rédigée par leur neurologue, était remise à l'issue de cette évaluation pour deux semaines de traitement avec prise d'un comprimé de dix milligrammes à libération prolongée matin et soir. Des informations sur les effets indésirables potentiels étaient données et notamment sur les plus graves pouvant justifier l'arrêt du traitement.

A J15, la même évaluation était réalisée. Le traitement n'était poursuivi qu'en cas d'amélioration significative d'au moins un des tests.

En cas de poursuite du traitement, des évaluations régulières étaient réalisées à trois, six mois, un an, dix-huit mois et deux ans. Les mêmes tests étaient effectués lors de ces évaluations.

La présente étude a été réalisée chez les patients ayant poursuivi le traitement par dalfampridine au moins six mois, de mai 2013 à juin 2015. Les données recueillies à six mois ont été comparées aux données initiales. Il s'agit donc d'une étude unicentrique de cohorte rétrospective de données collectées prospectivement. Un

formulaire de consentement accompagné d'une fiche explicative de l'étude, étaient envoyés aux patients en lettre recommandée pour l'utilisation des données collectées à des fins de recherche. L'absence de réponse dans un délai d'un mois était considérée comme une non-opposition à l'utilisation des données. Cette étude a reçu un avis favorable du comité interne d'éthique en recherche médicale (CIER) du GHICL (groupement des hôpitaux de l'institut catholique de Lille).

III. Données recueillies :

A. Données socio-démographiques:

Lors de la visite à J0, les données générales étaient recueillies, comportant notamment l'âge, les données sociodémographiques (situation maritale, enfants, activité professionnelle), les activités de loisirs (culturelles ou sportives). Concernant la SEP, la forme clinique était notée, de même que l'EDSS, la durée d'évolution de la maladie, la date de la dernière poussée et les traitements médicamenteux en cours (de fond ou symptomatiques). D'autres données telles que les soins physiques en cours, notamment la kinésithérapie et le suivi podologique, les antécédents orthopédiques majeurs et l'utilisation d'aide technique ou d'appareillage ont été notées.

B. Critère de jugement principal, le MSIS 29:

Le MSIS-29 (multiple sclerosis impact scale) est une échelle développée en 2001 en Angleterre (121). Elle comprend 29 items mesurant l'impact physique (20 items) et psychologique (9 items) de la SEP au cours des deux dernières semaines (Annexe 4). Chaque item est coté de 1 (pas de limitation) à 5 (limitation importante). Le score évolue donc de 29 (pas d'impact de la SEP sur la vie quotidienne) à 145 (impact important de la SEP sur la vie quotidienne) avec un sous-domaine physique évoluant de 20 à 100 et un sous-domaine psychique évoluant de 9 à 45. Le but était de créer un outil permettant une évaluation spécifique des patients SEP lors d'études cliniques. Les paramètres psychométriques de cette échelle ont été validés par plusieurs études réalisées dans différentes populations de SEP(123)(124)(125). Elle est corrélée à l'évolution de l'EDSS (122). Elle a été validée en vingt neuf langues dont le français en 2009 (126).

C. Critères de jugement secondaires:

1. Marche :

a) Le T25FW :

La dalfampridine a l'AMM pour l'amélioration des troubles de la marche dans la SEP. L'utilisation du T25FW a été validée dans la SEP pour juger des capacités de marche

(127). En pratique, les patients réalisaient deux passages, le plus rapide des deux était retenu. Les 25 pieds étaient matérialisés par un marquage au départ et à l'arrivée. Il était donné comme consigne de marcher le plus rapidement possible entre les deux marques avec une marche sécurisée, et de ne ralentir qu'après le passage de la marque d'arrivée. Une amélioration de 20% du temps pour parcourir les 25 pieds était considérée comme significative conformément aux études publiées sur le sujet (85).

b) Le MSWS-12 :

Le MSWS-12 est le deuxième critère d'évaluation de la marche, plus subjectif, puisqu'il s'agit d'un autoquestionnaire en douze questions qui évalue les limitations dans les déplacements liés à la SEP sur les deux dernières semaines (87). Chaque item est coté de 1 (pas de limitation) à 5 (énormément limité). Le score total évolue donc de 12 (pas de limitation dans les déplacements) à 60 (énormément limité dans les déplacements). Il était rempli le jour même des différentes évaluations.

2. Fatigue :

La fatigue a été évaluée par l'échelle de fatigue EMIF-SEP (Annexe 5). Il s'agit de l'adaptation française de la FIS (fatigue impact scale)(128). La FIS a été validée en 1994 pour évaluer différents aspects de la fatigue (129) notamment cognitif, physique et psychosocial. Elle a rapidement été évaluée dans une population de patients SEP (130). La version française comporte 40 questions réparties en quatre dimensions.

La dimension cognitive (10 items) évalue différentes fonctions telles que la mémoire, l'attention ou la concentration. La dimension physique (13 items) évalue la force musculaire, l'impact de la chaleur, la motivation ou la capacité à effectuer un effort physique. La dimension rôle social (13 items) évalue la participation et la motivation à participer à des activités sociales. Enfin la dimension relation psychosociale (4 items) évalue le stress et l'irritabilité. Chaque item est coté de 0 (affirmation tout à fait fausse) à 4 (affirmation tout à fait vraie). Le score total varie donc de 0 (pas de fatigue) à 160 (fatigue importante) et permet de déterminer une dimension prépondérante grâce aux sous-domaines.

3. Spasticité :

La spasticité était évaluée par le patient en utilisant une échelle numérique simple de 0 à 10 (NRS : numéric rating scale)(131). La NRS pour la spasticité a été développée récemment dans le cadre d'études d'évaluation sur le delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol (SATIVEX®). Il s'agit d'une échelle fiable, reproductible, facilement administrable qui permet de recueillir le ressenti du patient. Elle est corrélée aux autres outils de mesure de la spasticité par le clinicien, notamment l'échelle d'Ashworth (132). Elle a montré une forte corrélation avec l'échelle des spasmes de Penn et l'impression globale du patient (PGIC) (131).

4. Douleurs :

Des échelles visuelles analogiques simples étaient utilisées pour évaluer d'une part les douleurs des membres inférieurs et d'autre part les douleurs rachidiennes.

5. Force musculaire :

La force musculaire était évaluée manuellement par le clinicien selon l'échelle LEMMT déjà décrite (133). Les groupes musculaires testés étaient : les abducteurs, adducteurs et fléchisseurs de hanche, les fléchisseurs et extenseurs de genou, et les fléchisseurs, extenseurs, inverseurs et éverseurs de la cheville et du pied.

6. Participation et autonomie, l'IPA :

L'impact sur la participation et l'autonomie (IPA) est un questionnaire développé pour évaluer les restrictions de participation et les besoins individuels liés à la participation et l'autonomie. Il est rempli par le patient et prend en compte le contexte personnel (134) (Annexe 6). C'est un outil qui permet de mesurer avec fiabilité l'efficacité d'une intervention notamment lors d'études (135). Elle a été traduite et validée en Français en 2010 (136). A travers 32 questions cotées chacune de 0 (possibilité très bonne) à 4 (possibilité très faible), l'IPA explore cinq domaines : l'autonomie pour les déplacements à l'intérieur, les rôles familiaux, l'autonomie pour les déplacements à l'extérieur, la vie sociale et de relation, le travail et l'éducation. Le score de chaque domaine évolue donc de 0 (très bonne autonomie) à 4 (très faible autonomie) de même que le score total (moyenne des cinq domaines).

IV. Analyse statistique :

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R. Une analyse descriptive

des données a d'abord été faite: les variables quantitatives sont présentées en moyennes et écart-types, l'EDSS en médianes avec minimum et maximum, les variables qualitatives en effectifs et fréquences.

Les évolutions pré-traitement /post-traitement à 6 mois ont été analysées par des tests de comparaison en séries appariées : le test t de Student pour séries appariées pour les données quantitatives normales, le test des rangs signés de Wilcoxon pour les autres variables quantitatives et discrètes, le test de Mc Nemar pour les variables qualitatives. Une correction des p-valeurs par la technique de Holm a été appliquée pour tester les différences avant/après des échelles présentées avec leurs sous-dimensions (EDSS, MSIS-29, IPA, EVA douleur, EMIF-SEP).

Afin de mesurer les liaisons entre les évolutions significatives avant/après traitement de chaque paramètre, le coefficient de corrélation de Spearman a été calculé pour évaluer les liaisons 2 à 2, complété d'une analyse en composantes principales (ACP).

L'influence du sexe, de l'âge, de l'ancienneté de la SEP, et de l'EDSS avant traitement sur les évolutions significatives a été analysée via la mise en œuvre de régressions linéaires multiples. Les conditions d'application ont été vérifiées graphiquement à l'aide des résidus des modèles construits.

Ces conditions n'étaient pas vérifiées pour le T25FW et la force musculaire, même après translation et transformation logarithmique des données. Par conséquent, la population a été divisée en 2 groupes en fonction de la présence d'une amélioration de la donnée à 6 mois ou d'une aggravation, et le profil des patients a été comparé par le test t de Student pour les données quantitatives normales, le test de Mann-Whitney-Wilcoxon en cas d'absence de normalité, et le test du Khi-2 pour le sexe.

Un seuil de significativité de 5% a été retenu.

Résultats

I. Analyse descriptive de la population :

216 patients ont participé aux tests entre le 24/05/2013 et le 11/06/2015. 111 patients ont été analysés. Les exclus correspondent aux patients n'ayant pas poursuivi le traitement à J15 ou l'ayant arrêté avant 6 mois, le plus souvent pour effet secondaire ou inefficacité. Des patients ont été exclus de l'analyse pour données manquantes (Figure 9).

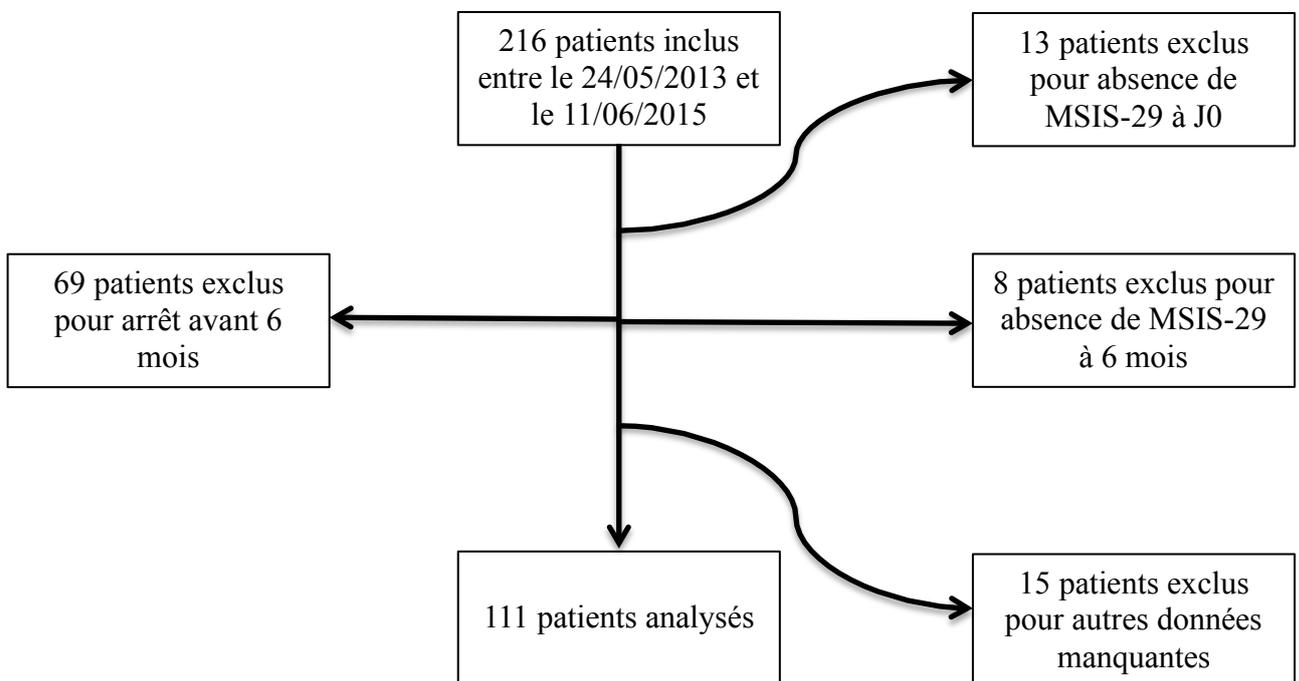


Figure 9 : Flow Chart

Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le Tableau 7. Les patients étaient majoritairement des femmes. L'âge moyen était de 53,5 ans (+/-9,4). La forme secondaire progressive était la plus fréquente. La plupart des patients utilisait au moins une aide technique. La majorité des patients n'avait pas d'activité professionnelle et était en invalidité. Ils étaient le plus souvent en couple avec des enfants. Les loisirs culturels (exposition, cinéma, lecture, spectacle, associations) étaient plus fréquents que les loisirs sportifs (marche, piscine, aquagym).

Tableau 7 : Caractéristiques de la population (n=111)

Age	53,5 ± 9,4
Sexe (H)	34 (30,6%)
Travail (oui)	30 (27,3%)
Temps plein	19/30 (74%)
EDSS	5 [4 – 6,5]
Travail (non)	80 (72,7%)
EDSS	6 [4 – 7]
Invalidité	35 (43,75%)
Retraité	27 (33,75%)
Arrêt de travail	9 (11,25%)
Homme/femme au foyer	5 (6,25%)
Chômage	3 (3,75%)
Vie maritale (oui)	80 (74,8%)
Loisirs sportifs	34 (31,4%)
Loisirs culturels	62 (58,5%)
Enfants (oui)	88 (86,2%)
Ancienneté de la SEP à J0 (années)	16,6 ± 8,8
Forme clinique de la SEP	
Primaire progressive	20 (18%)
Secondaire progressive	48 (43,2%)
rémittente	43 (38,7%)
Aide techniques à J0	84 (75,7%)
Antécédents (fracture, luxation, arthrose...)	56 (50,5%)

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type,
les données qualitatives en effectif (fréquence).

II. Evolution des variables à 6 mois :

Les différentes variables étudiées ont été comparées à J0 et à 6 mois de traitement par dalfampridine. Les résultats sont présentés dans le Tableau 8. Une amélioration significative à 6 mois est observée pour l'impact de la SEP avec le MSIS-29 total ($p = 0,024$) tant pour la dimension physique ($p = 0,024$) que psychologique ($p = 0,035$). La marche est améliorée avec le T25FW ($p < 0,0001$) et le MSWS-12 ($p < 0,0001$). La fatigue évaluée par l'EMIF-SEP total ($p < 0,0001$) est également améliorée significativement ainsi que toutes ses sous-dimensions ($p < 0,0001$). La spasticité (NRS) et la force musculaire sont améliorées (respectivement $p = 0,001$ et $p = 0,0005$). Malgré de nombreuses valeurs manquantes, la sous dimension autonomie à l'extérieur du domicile ($p = 0,008$) de l'IPA est significativement améliorée, ce qui n'est pas le cas des autres sous-dimensions. 13 patients (11,7%) ont présenté une poussée traitée par corticoïdes au cours des 6 mois de traitement.

Tableau 8 : Evolution des différentes variables à 6 mois

	Valeurs manquantes	J0	M6	p
EDSS		6 [4 – 7]	6 [3 – 7]	1
Fonction pyramidale		3 [1 – 4]	3 [1 – 4]	1
Fonction cérébelleuse		1 [0 – 5]	1 [0 – 5]	1
Fonction du tronc cérébral		2 [0 – 4]	1 [0 – 4]	1
Fonction sensitive		2 [0 – 4]	2 [0 – 5]	1
Transit intestinal/fonction urinaire		2 [0 – 6]	2 [0 – 6]	1
Fonction visuelle		1 [0 – 4]	0 [0 – 5]	0,45
Fonction cérébrale		1 [0 – 4]	0 [0 – 4]	1
Autres fonctions altérées		81 (73%)	86 (77,5%)	1
MSIS-29 total (impact de la SEP)		79 ± 22,8	73,1 ± 24	0,024
Domaine physique		55,3 ± 16,5	51,2 ± 17,9	0,024
Domaine psychologique		23,7 ± 8,6	21,9 ± 8	0,035
IPA total	87	1,4 ± 0,7	1,3 ± 0,7	0,68
autonomie à l'intérieur	87	0,9 ± 0,8	0,6 ± 0,7	0,36
rôles familiaux	87	1,4 ± 0,9	1,5 ± 1	1
autonomie à l'extérieur	87	2 ± 0,8	1,7 ± 0,7	0,008
vie sociale et de relation	87	1,1 ± 0,7	1 ± 0,7	1
travail et éducation	100	2,1 ± 1,3	2,2 ± 1,5	1
EVA douleur				
Des membres inférieurs		18,2 ± 26,2	18,8 ± 28,3	1
Du rachis		16,5 ± 27,9	17,2 ± 26,1	1
T25FW (capacité de marche)		15,3 ± 18,3	11,9 ± 13,4	< 0,0001
MSWS-12 (retentissement de la SEP sur la marche)		43,7 ± 11,2	38,1 ± 11,8	< 0,0001
NRS (spasticité)		5 ± 2,5	4,2 ± 2,6	0,001
EMIF-SEP total (fatigue)		94,9 ± 32,3	71,6 ± 34,3	< 0,0001
Dimension cognitive		20,9 ± 10,2	16,2 ± 10	< 0,0001
Dimension physique		36,5 ± 10,5	27,1 ± 13	< 0,0001
Dimension émotionnelle		28,1 ± 10,9	22 ± 11,7	< 0,0001
Dimension sociale		9,4 ± 4,3	7,3 ± 4,1	< 0,0001
Force musculaire		4,1 ± 0,8	4,3 ± 0,7	0,0005
Kiné		95 (85,6%)	97 (87,4%)	0,56

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type, l'EDSS en médiane [min-max], les données qualitatives en effectif (fréquence).

Test t de Student pour séries appariées pour les données quantitatives normales, test des rangs signés de Wilcoxon pour les autres variables quantitatives et discrètes, test de Mc Nemar pour les variables qualitatives. Correction des p-values par la technique de Holm appliquée pour les échelles présentées avec leurs sous-dimensions (EDSS, MSIS-29, IPA, EVA douleur, EMIF-SEP).

Pour les variables améliorées, une analyse du taux de patients ayant présenté une amélioration a été faite. Les résultats sont présentés dans le Tableau 9. Les taux de patients améliorés sont supérieurs à 50% pour toutes les variables sauf pour la spasticité (NRS).

Tableau 9 : Taux de patients ayant présenté une amélioration

	Amélioration si $\Delta M6-J0$	Patients pour lesquels on note une amélioration
MSIS-29 total (impact de la SEP)	<0	67 (60,4%)
T25FW (capacité de marche)	<0	89 (80,2%)
MSWS-12 (retentissement de la SEP sur la marche)	<0	74 (66,7%)
NRS (spasticité)	<0	49 (44,1%)
EMIF-SEP total (fatigue)	<0	87 (78,4%)
Force musculaire	>0	70 (63,1%)

Les données sont exprimées en effectif (fréquence).

III. Corrélations entre les évolutions significatives à 6 mois :

Nous avons voulu déterminer les vecteurs expliquant la diminution de l'impact de la SEP sur la vie quotidienne des patients (MSIS-29). Pour cela, les variables ayant montré une amélioration significative à 6 mois de traitement ont été comparées 2 à 2 afin de rechercher des corrélations, en calculant le coefficient de Spearman. Les résultats sont présentés dans le Tableau 10. De manière logique, nous retrouvons de fortes corrélations entre les sous-dimensions des échelles MSIS-29 et EMIF-SEP, et leur score total. De très bonnes corrélations entre les évolutions positives à 6 mois de la fatigue physique (EMIF physique) et de l'impact de la SEP (MSIS-29 total) tant sur le score total que sur les sous dimensions physique et psychologique ($\rho \geq 0,67$) sont retrouvées. En revanche, les améliorations de la spasticité (NRS) et du

périmètre de marche (T25FW, MSWS-12) ne sont quasiment pas corrélées à la diminution de la fatigue (EMIF-SEP), ni à l'impact de la SEP (MSIS-29) ($\rho \leq 0,4$). L'amélioration de la force musculaire est très moyennement corrélée à la diminution du retentissement de la SEP (MSIS-29) et à la fatigue physique (EMIF physique).

Tableau 10 : Corrélations 2 à 2 des évolutions significatives à 6 mois

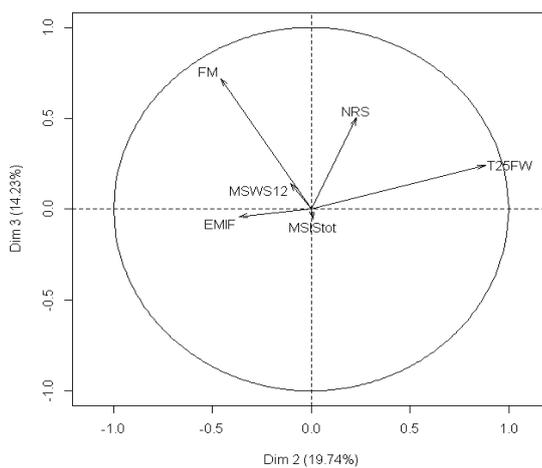
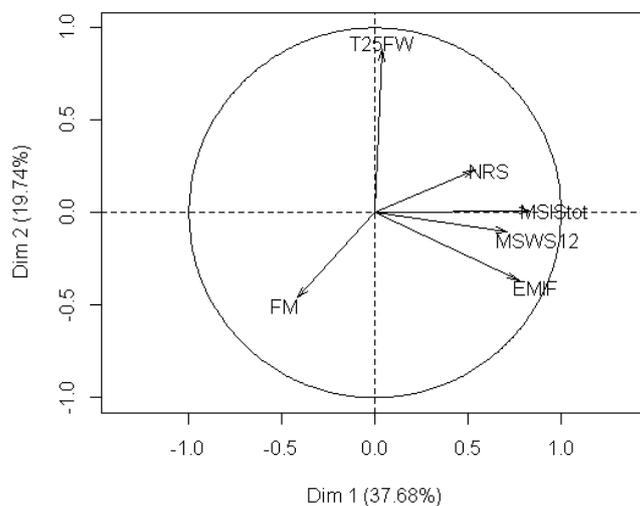
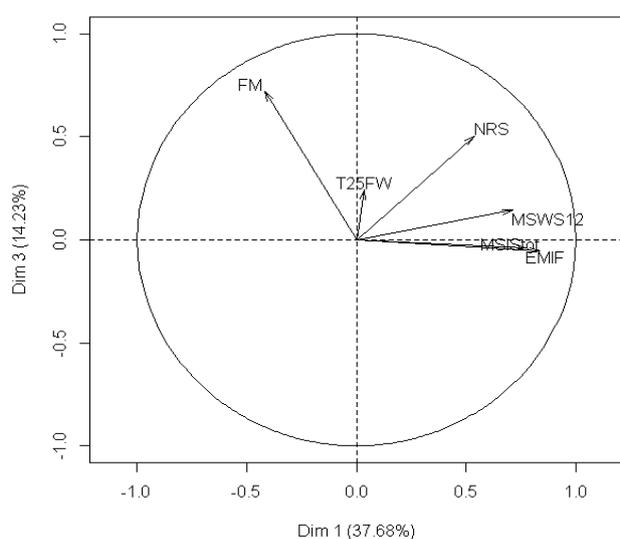
	MSISStot	MSISphys	MSISpsy	IP Aext	T25FW	MSWS12	NRS	EMIF	EMIFcogn	EMIFphys	EMIFemo	EMIFsoc	FM
MSISStot	1	0.96	0.81	0.29	0.26	0.4	0.3	0.59	0.28	0.8	0.33	0.44	-0.41
MSISphys	0.96	1	0.68	0.28	0.34	0.4	0.34	0.5	0.17	0.74	0.28	0.34	-0.42
MSISpsy	0.81	0.68	1	0.25	0.23	0.35	0.19	0.54	0.31	0.67	0.32	0.38	-0.41
IP Aext	0.29	0.28	0.25	1	0.16	0.13	0.02	0.23	0.15	0.13	0.34	0.18	-0.06
T25FW	0.26	0.34	0.23	0.16	1	0.41	0.05	0.06	-0.05	0.17	-0.07	-0.26	-0.26
MSWS12	0.4	0.4	0.35	0.13	0.41	1	0.03	0.33	0.11	0.4	0.22	0.22	-0.04
NRS	0.3	0.34	0.19	0.02	0.05	0.03	1	0.23	0.21	0.24	0.23	0.26	-0.21
EMIF	0.59	0.5	0.54	0.23	0.06	0.33	0.23	1	0.74	0.82	0.87	0.77	-0.27
EMIFcogn	0.28	0.17	0.31	0.15	-0.05	0.11	0.21	0.74	1	0.42	0.68	0.62	-0.06
EMIFphys	0.8	0.74	0.67	0.13	0.17	0.4	0.24	0.82	0.42	1	0.58	0.53	-0.48
EMIFemo	0.33	0.28	0.32	0.34	-0.07	0.22	0.23	0.87	0.68	0.58	1	0.67	-0.23
EMIFsoc	0.44	0.34	0.38	0.18	-0.26	0.22	0.26	0.77	0.62	0.53	0.67	1	0.08
FM	-0.41	-0.42	-0.41	-0.06	-0.26	-0.04	-0.21	-0.27	-0.06	-0.48	-0.23	0.08	1

Le coefficient de corrélation de Spearman ne permettant d'analyser les liaisons que 2 à 2, une analyse en composantes principales (ACP) a été mise en œuvre afin de voir si des corrélations multiples ressortaient, et d'essayer de dégager les principales sources de variation entre les patients (Tableau 11). L'IPA (autonomie à l'extérieur)

n'a pas été considérée dans cette analyse, les patients ne devant avoir aucune valeur manquante pour être pris en compte. Egalement, les corrélations entre les scores totaux des échelles EMIF-SEP et MSIS-29 et leurs sous-dimensions étant par construction très fortes, seuls les scores totaux ont été considérés dans l'ACP.

3 sources importantes de variabilité entre les patients ont été identifiées d'après les 3 premiers axes de l'ACP. Ces 3 sources expriment environ 72% de l'information et sont composées de Impact de la SEP (MSIS-29) - fatigue (EMIF-SEP) - retentissement de la SEP sur la marche (MSWS-12) ; capacité de marche (T25FW) ; force musculaire. Ces 3 sources correspondent aux 3 premiers axes orthogonaux de l'ACP, et ne sont donc pas corrélées entre elles. En revanche, la diminution de l'impact de la SEP, de son retentissement sur la marche, et de la fatigue à 6 mois sont des variables fortement corrélées entre elles. Ainsi, la diminution de l'impact de la SEP ne semble pas liée à l'amélioration de la spasticité, de la force musculaire, ou de la capacité de marche, mais plutôt à la diminution de la fatigue.

Tableau 11 : Cercles de corrélations des variables dans les plans de l'analyse en composantes principales (ACP)



Les axes factoriels sont des axes virtuels issus d'une synthèse entre les variables de l'analyse. L'angle entre les flèches de 2 variables correspond à la corrélation entre celles-ci. Ainsi, si les flèches sont proches, les variables sont très corrélées. Si l'angle vaut 90° , elles ne le sont pas du tout. Si les flèches de 2 variables sont inversement alignées, alors celles-ci sont très corrélées, mais de manière inverse.

IV. Influence de certains facteurs sur l'évolution des paramètres analysés à 6 mois :

L'influence de l'âge, du sexe, de l'EDSS avant traitement, et l'ancienneté de la SEP sur l'évolution des paramètres analysés a été recherchée. Des régressions linéaires multiples ont été menées sur le MSIS-29 total, le MSWS-12, le NRS et l'EMIF-SEP total. Il apparaît que l'âge, le sexe, l'EDSS avant traitement, et l'ancienneté de la SEP n'ont aucune influence sur les améliorations significatives des 4 scores, puisqu'aucune des p-valeurs associées aux données n'est significative au sein des 4 régressions menées.

Pour le T25FW et la force musculaire, puisque les conditions d'application de la méthode n'étaient pas vérifiées, l'analyse multivariée n'a pas pu être menée. Le profil des patients, séparé en 2 groupes en fonction de la présence d'une amélioration de la donnée à 6 mois ou d'une aggravation, a été comparé. Les résultats sont présentés dans les Tableaux 12 et 13. La proportion d'hommes est significativement plus importante chez les patients pour lesquels la force musculaire ne s'est pas améliorée à 6 mois de traitement (43,9% vs 22,9%, $p = 0,035$). Aucune des 4 données analysées ne semble différencier les patients pour lesquels la capacité de marche s'est améliorée après 6 mois de traitement des autres. Même si la p-valeur est à la limite de la significativité ($p=0,06$), nous notons la tendance suivante : l'EDSS des patients dont la force musculaire n'est pas améliorée semble moins élevé que chez les autres. Ces résultats sont à interpréter avec prudence puisque nous n'avons pu vérifier ces relations dans une analyse multivariée par la mise en œuvre de régressions linéaires multiples puisque leurs conditions d'application ne sont pas vérifiées pour le T25FW et la force musculaire.

Tableau 12 : Comparaison des patients pour lesquels la capacité de marche s'est améliorée/ ne s'est pas améliorée à 6 mois de traitement

	T25FW amélioré à 6 mois (n=89)	T25FW non amélioré à 6 mois (n=22)	p
Age	54,1 ± 8,6	51 ± 12	0,25
Sexe (H)	24 (27%)	10 (45,5%)	0,15
EDSS J0	6 [4-7]	5,2 [4-6,5]	0,68
Ancienneté de la SEP	16,5 ± 8,7	16,6 ± 9,6	0,96

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type, l'EDSS en médiane [min-max], le sexe en effectif (fréquence).

Test t de Student pour les données quantitatives normales, test de Mann-Whitney-Wilcoxon en cas d'absence de normalité, et test du Khi-2 pour le sexe.

Tableau 13 : Comparaison des patients pour lesquels la force musculaire s'est améliorée/ ne s'est pas améliorée à 6 mois de traitement

	FM améliorée à 6 mois (n=70)	FM non améliorée à 6 mois (n=41)	p
Age	53,1 ± 9,1	54,2 ± 9,8	0,53
Sexe (H)	16 (22,9%)	18 (43,9%)	0,035
EDSS J0	6 [4-7]	5,5 [4-6,5]	0,06
Ancienneté de la SEP	17,1 ± 8,8	15,7 ± 8,9	0,61

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type, l'EDSS en médiane [min-max], le sexe en effectif (fréquence).

Test t de Student pour les données quantitatives normales, test de Mann-Whitney-Wilcoxon en cas d'absence de normalité, et test du Khi-2 pour le sexe.

Discussion

I. MSIS-29 et qualité de vie :

Dans une population de patients SEP avec un EDSS compris entre 4 et 7, traitée pendant 6 mois par Dalfampridine, on note une diminution significative de l'impact de la SEP sur la vie quotidienne des patients que ce soit dans le domaine physique ou psychologique. Ceci est conforme à l'hypothèse principale.

Même si le MSIS-29 n'est pas considéré comme un questionnaire de qualité de vie, il évalue l'impact physique et psychologique de la SEP sur la vie quotidienne des patients. Des corrélations ont été trouvées avec les principales échelles de qualité de vie telles que l'échelle SF-36, EQ-5D ou FAMS (functional assessment of multiple sclerosis) (137). Le MSIS-29 est également très corrélé à l'index d'incapacité de Barthel (121) (124). Un auteur n'hésite donc pas à parler d'évaluation de la qualité de vie (122). Il a fallu attendre la mise sur le marché du traitement pour voir des travaux étudiant des paramètres plus larges que la marche, la force musculaire et la spasticité pour s'intéresser au bénéfice réel dans la vie quotidienne des patients. Ces travaux sont devenus indispensables pour attester du service médical rendu du médicament dans un contexte d'économie de la santé de plus en plus compliqué. Il faut rappeler qu'en France la dalfampridine est classée SMR faible et ASMR-V ce qui la menace d'un retrait du marché ou d'un déremboursement. Il existe pourtant des données solides sur le sujet même si ce type de critère, plus subjectif, est plus compliqué à mesurer, et difficile à démontrer dans des études de bon niveau de preuve scientifique.

En reprenant les données des études princeps de Goodman et Al, l'équipe de Limone a estimé l'utilité sur la santé du traitement en calculant un score de qualité de vie à partir des données du MSWS-12 grâce à deux équations. Une amélioration faible à modérée mais significative de l'utilité sur la santé a été mise en évidence à partir de six semaines de traitement chez les réponders par rapport au groupe placebo (138).

En 2015, une étude a mesuré l'incapacité fonctionnelle dans trois domaines de la vie courante (travail, domaine social, vie familiale) chez des patients sous dalfampridine suivis pendant 2 mois. La Sheehan Disability Scale (SDS) a été utilisée. Le MSWS-12 était également recueilli. Il a été mis en évidence une amélioration significative ainsi qu'une corrélation entre ces deux paramètres (139). L'amélioration de l'incapacité fonctionnelle va dans le sens de notre étude même si dans notre cohorte la corrélation entre ces deux variables n'est pas franche.

L'étude ENABLE qui a suivi une cohorte de 707 patients réponders au T25FW ou au MSWS-12 pendant un an, a mis en évidence une amélioration clinique et statistique significative du sous-domaine physique et mental de l'échelle de qualité de vie SF-36 ainsi qu'une amélioration significative de la MSIS-29 et de ses deux sous-domaines (physique et psychologique) (140).

L'étude MOBILE, essai contrôlé, randomisé (132 patients), multicentrique, en double aveugle, versus placebo a mis en évidence une amélioration significative du sous-domaine physique de la MSIS-29 ainsi qu'une évolution positive de la marche et de l'équilibre (Timed up and go test, Berg balance Test, MSWS-12). En revanche le questionnaire de qualité de vie EQ5D n'était pas amélioré (141).

Dans une étude prospective non randomisée de 2015 sur 30 patients sous traitement suivis pendant 28 jours, une amélioration significative du MSFC total (multiple sclerosis functional composite comprenant le T25FW, le 9-Hold Peg Test et la

PASAT), de la fatigue totale et des sous-domaines physique et cognitif, ainsi qu'une amélioration significative de la qualité de vie (EQ5D) et de la dépression (Questionnaire de Beck) ont été retrouvées.

Toutes ces études vont dans le sens d'un bénéfice de la dalfampridine sur la vie quotidienne des patients SEP.

II. Fatigue :

Nous avons retrouvé des améliorations significatives de la fatigue globale et de toutes ses sous-dimensions (cognitive, physique, émotionnelle, sociale).

Depuis le début des recherches sur la dalfampridine et la SEP, plusieurs équipes se sont intéressées aux effets sur la fatigue. Les résultats sont variables selon les études.

Dès 1994, Polman et Al ont montré dès effets bénéfiques sur la fatigue chez 23 patients sous dalfampridine suivis plus de 6 mois (109). En 1998, Sheean et Al ont voulu étudier objectivement les effets du traitement sur la fatigue. Ils ont réalisé une étude contrôlée chez 8 patients SEP dans laquelle les paramètres électrophysiologiques tels que les vitesses de conduction, les potentiels évoqués moteurs et la fatigabilité musculaire après contraction musculaire isométrique et contraction musculaire répétée étaient recueillis. Une discordance entre les résultats subjectifs et objectifs était retrouvée puisque après 3 semaines de traitement il existait une amélioration significative du questionnaire de fatigue FSS alors que les paramètres électrophysiologiques ne variaient pas hormis une légère amélioration de la fatigabilité musculaire après contraction isométrique soutenue (111). En 2001, une étude bien menée, contrôlée, randomisée, en double aveugle, crossover, versus

placebo n'a pas mis en évidence d'amélioration significative du FSS après 6 mois de traitement. En revanche en divisant les patients en deux groupes selon le taux plasmatique de médicament, il était mis en évidence une amélioration significative de la fatigue chez les patients dont le taux plasmatique était supérieur à 30ng/ml. Enfin une amélioration des potentiels évoqués moteurs était corrélée avec la diminution de la fatigue (113). Une étude de 2004 a mis en évidence une corrélation de la fatigue avec le syndrome dépressif et les troubles cognitifs. La fatigue initiale était prédictive de son amélioration sous 4-aminopyridine (114). Des études plus récentes ont trouvé une évolution favorable de la fatigue à 6 mois de traitement chez 67 répondeurs aux tests de marche (142) ; une amélioration de la fatigue physique et cognitive chez 52 patients à un an de traitement (143) ou encore une amélioration de la fatigue et des troubles cognitifs chez 31 répondeurs aux tests de marche suivis pendant 14 semaines (144). Dans une étude contrôlée randomisée versus placebo de 2007, Goodman et Al ne retrouvait pas d'évolution significative de la fatigue après 4 semaines de traitement (145).

La discordance de ces études s'explique sans doute par l'utilisation le plus souvent de questionnaires de fatigue, plus subjectifs. Une autre explication est la grande variabilité interindividuelle. Actuellement les facteurs intervenant dans cette variabilité ne sont pas compris : les hypothèses émises sont les facteurs génétiques notamment l'hétérogénéité des gènes codant les canaux potassiques ; l'atteinte de régions spécifiques du SNC ou encore le degré de démyélinisation ou de lésions axonales (146). Rappelons que dans notre série, aucun facteur parmi l'âge, le sexe, la durée d'évolution de la maladie, la forme clinique n'a permis d'expliquer la variabilité interindividuelle.

Cependant une revue récente exhaustive de la littérature a conclu à un effet positif du traitement sur la fatigue (147). Cette revue suggère aussi des effets beaucoup

plus larges de la dalfampridine, notamment sur les fonctions cognitives, intestinales et urinaires, l'oculomotricité ou encore la fonction du membre supérieur. Cela amène à réfléchir sur les critères de poursuite du traitement à 15 jours, les seuls paramètres de marches pouvant sembler insuffisants. De même, dans le cas d'effets plus diffus du traitement, la restriction de l'AMM aux patients ayant un EDSS entre 4 et 7 pourrait être rediscutée.

III. La participation sociale :

Seul le sous-domaine activité à l'extérieur de l'IPA a progressé de manière significative. Cela peut s'expliquer par le fait que ce sous domaine avait un score initial plus péjoratif que les autres sous-domaines : l'amélioration est donc plus facile à démontrer. Il faut noter que pour ce critère, seuls 24 patients ont été analysés. En effet ce questionnaire n'était pas rempli lors des évaluations mais il était demandé aux patients de le renvoyer par courrier dans le service ou de le ramener lors d'une prochaine consultation. Il s'avère à posteriori que cela a entraîné une perte très importante de données.

Dans la CIF (classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé) détaillée précédemment, la participation a une définition assez large : il s'agit de l'implication de l'individu dans toutes les situations de sa vie, en relation avec son état de santé lié aux fonctions et structures corporelles, à ses activités, et aux facteurs contextuels, personnels et environnementaux (52). Dans la sclérose en plaques, la participation sociale est altérée notamment du fait de l'atteinte précoce de la mobilité qui entraîne une perte du statut socioéconomique (148)(149). Cela entraîne l'éviction de la population active et un retentissement sur la vie

professionnelle, familiale et de loisirs (150)(151). Dans notre série, on constate un retentissement important de la SEP sur le travail puisque la plupart des patients ne travaillaient pas et étaient en invalidité ; leur EDSS était significativement plus élevé que les patients avec une activité professionnelle. Les activités sportives étaient peu pratiquées contrairement aux activités culturelles.

Une étude a montré une corrélation entre la participation sociale, l'EDSS et la qualité de vie suggérant que la mesure de la participation sociale est meilleure que l'EDSS pour prédire la qualité de vie des patients SEP (152). Notre étude suggère une amélioration de l'autonomie à l'extérieur sous dalfampridine. Cette amélioration devrait permettre une meilleure participation dans le domaine familial, social, professionnel et les loisirs. Pourtant il n'a pas été mis en évidence d'amélioration dans les autres domaines de la participation (rôles familiaux, vie sociale et de relation, autonomie à l'intérieur, travail et éducation). Ces résultats sont à interpréter avec précaution étant donné le peu de données disponibles. C'est une piste intéressante, peu explorée dans les précédents travaux. Des études complémentaires sur le sujet sont nécessaires.

IV. Autres données :

A. Paramètres améliorés :

L'amélioration des paramètres de marche (T25FW et MSWS-12) était attendue. En effet, cela fait parti des critères permettant la poursuite du traitement à 15 jours. Cependant ces résultats permettent d'objectiver le maintien de l'effet de la

dalfampridine dans le temps. Ceci est conforme aux études récentes sur le sujet. Les études princeps de Goodman et Al (117)(118), contrôlées, randomisées, multicentriques versus placebo, mettaient en évidence une amélioration significative de ces deux paramètres. A long terme (plus de 3ans de suivi en moyenne), les patients maintiennent ces améliorations même si la vitesse de marche tend à diminuer avec le temps (153). Par la suite, d'autres équipes ont étudié ces paramètres de marche avec des résultats similaires (142)(154).

L'amélioration de la spasticité et de la force musculaire ne fait pas parti des critères de poursuite du traitement dans les études princeps. Cependant les études de Goodman retrouvaient une amélioration significative de ces deux paramètres sous dalfampridine en 2007 et 2009 (145)(117). Cette tendance avait déjà été observée en 1997 (115).

Dans notre étude, le taux de patients avec une amélioration de la spasticité peut sembler faible (44,1%) au regard de la p-valeur obtenue dans le tableau 2 ($p = 0,001$) qui indique pourtant une amélioration globale significative. Cela s'explique sans doute par le fait que 31/62 (50%) patients ont une spasticité identique à 6 mois de traitement.

Nos résultats concernant la marche, la force musculaire et la spasticité confirment donc les travaux réalisés depuis de nombreuses années sur la dalfampridine. Plusieurs revues de littérature vont dans ce sens (155)(147)(156)(157)(158).

B. Paramètres non améliorés :

L'EDSS n'a pas évolué significativement en 6 mois ce qui est logique sur une si courte période. Les douleurs n'ont pas non plus évolué ce qui s'explique par les EVA

déjà très basses à l'inclusion. La kinésithérapie est également stable à 6 mois : ceci est également logique, les patients ayant toujours besoin d'une kinésithérapie d'entretien notamment pour lutter contre la spasticité, travailler la force musculaire, la marche et l'équilibre.

Mise à part pour la spasticité, tous les critères améliorés concernaient plus de 50% des patients.

V. Corrélation entre l'évolution des différents paramètres :

Dans notre étude, la diminution de l'impact de la SEP est fortement corrélée à l'amélioration de la fatigue, et principalement de la fatigue physique, que ce soit sur le score total de la MSIS-29 ou les sous-dimensions physique et psychologique. L'amélioration des autres paramètres (force musculaire, spasticité) est indépendante du MSIS-29. La vitesse de marche n'influe pas sur l'impact de la maladie. En revanche, il est difficile de conclure pour le retentissement sur la marche évalué par le patient puisque les comparaisons deux à deux et l'analyse multivariée montrent des résultats différents pour la MSWS-12.

Cette étude suggère donc que la dalfampridine diminue l'impact de la sclérose en plaques sur la vie quotidienne des patients en diminuant la fatigue physique ; l'amélioration de la vitesse de marche, de la force musculaire et de la spasticité n'influe pas l'impact de la maladie dans notre série. Ce lien n'avait jamais été retrouvé dans d'autres études s'intéressant aux effets de la dalfampridine. Cependant, comme détaillé précédemment, des effets positifs sur la fatigue ont déjà été mis en évidence dans d'autres études. Or, en 2002, une étude prospective sur 60 patients a étudié l'impact de la fatigue et de la dépression sur la qualité de vie des

patients SEP et mis en évidence que la fatigue était un facteur impactant la qualité de vie des patients SEP indépendamment des déficiences physiques (159). Une autre étude de 2004 portant sur 504 patients a montré que la fatigue impactait la qualité de vie des patients SEP principalement dans le domaine physique (160). Ce même lien a été fait dans une étude plus récente de 2013 portant sur 64 patients SEP (161). Considérant ce lien, il semble plausible que la dalfampridine ait un effet bénéfique sur l'impact de la SEP dans la vie quotidienne des patients en améliorant la fatigue.

VI. Biais :

Cette étude n'étant pas contrôlée, il existe un risque de biais de confusion dans l'analyse des résultats, c'est à dire un risque que l'amélioration des variables étudiées ne soit pas liée à la dalfampridine. Cependant, ce biais a été limité en analysant les variables à 6 mois de traitement. Les données à 1 et 2 ans n'ont pas été analysées car trop de facteurs confondant tels que la survenue de poussées, l'évolution de la maladie ou le changement de traitement de fond auraient biaisé les résultats. 11% des patients ont présenté une poussée sur les 6 mois de suivi ce qui renforce la significativité de nos résultats.

Le biais de sélection lié à la non-représentativité de la population SEP peut se discuter. En effet, la dalfampridine n'a l'AMM que pour les patients avec un EDSS compris entre 4 et 7. Les résultats sont donc à interpréter dans cette population spécifique.

Enfin cette étude peut comporter un biais d'attrition de part les patients exclus pour données manquantes (36 patients au total), lié au caractère rétrospectif de l'étude.

Conclusion

La dalfampridine, traitement symptomatique qui a l'AMM pour la prise en charge des troubles de la marche des patients SEP, a dans notre étude des effets beaucoup plus larges. L'effet positif du traitement sur la marche, la force musculaire et la spasticité a été confirmé dans notre cohorte de patients sous traitement pendant six mois.

Par ailleurs, une diminution de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne des patients tant dans le domaine physique que psychique a été mise en évidence avec une corrélation positive avec la diminution de la fatigue physique, ce qui dans le contexte économique actuel permet d'argumenter l'utilité du traitement.

Il semble exister un bénéfice sur la participation sociale des patients mais cela doit être étudié plus précisément dans d'autres études.

La dalfampridine a déjà fait l'objet de nombreuses recherches depuis plusieurs décennies ; celles-ci doivent se poursuivre afin de trouver les facteurs influençant les différences d'efficacité interindividuelles et d'élargir son champ de prescription.

Références bibliographiques

1. Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 15 mars 2004;113(6):788-94.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 31 oct 2008;372(9648):1502-17.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 28 sept 2000;343(13):938-52.
4. Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson S, Lepore V, et al. Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *PloS One*. 2012;7(10):e48078.
5. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol*. juin 2007;61(6):504-13.
6. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. mai 2010;9(5):520-32.
7. Acheson ED, Bachrach CA, Wright FM. Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1960;35(147):132-47.
8. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 8 juill 2008;71(2):129-35.
9. Dua T, Rompani P, World Health Organization, Multiple Sclerosis International Federation, éditeurs. Atlas: multiple sclerosis resources in the world, 2008. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008. 51 p.
10. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*. déc 1995;47(4-5):425-48.
11. Fromont A. Epidémiologie de la Sclérose en Plaques en France [Internet]. Université de Bourgogne; 2012 [cité 14 janv 2016]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00959610/>
12. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol*. août 2007;6(8):677-86.
13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. févr 2011;69(2):292-302.
14. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. avr 1996;46(4):907-11.
15. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 15 juill 2014;83(3):278-86.
16. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. févr 2012;11(2):157-69.
17. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PloS One*. 2014;9(3):e90509.
18. Galea I, Ward-Abel N, Heesen C. Relapse in multiple sclerosis. *BMJ*. 14 avr 2015;350:h1765.
19. Michel L, Larochelle C, Prat A. Update on treatments in multiple sclerosis. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. avr 2015;44(4 Pt 2):e137-151.
20. Guidelines R of the T and TAS of the AA of N and the MC for CP, Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, et al. Disease modifying therapies in

- multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 22 janv 2002;58(2):169-78.
21. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 20 sept 2012;367(12):1098-107.
 22. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 20 sept 2012;367(12):1087-97.
 23. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*. avr 2014;74(6):659-74.
 24. Vermersch P, Czlankowska A, Grimaldi LME, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. mai 2014;20(6):705-16.
 25. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 6 oct 2011;365(14):1293-303.
 26. Ward MD, Jones DE, Goldman MD. Overview and safety of fingolimod hydrochloride use in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf*. juill 2014;13(7):989-98.
 27. Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 17 mai 2011;76(20):1697-704.
 28. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 24 nov 2012;380(9856):1819-28.
 29. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 24 nov 2012;380(9856):1829-39.
 30. Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M, et al. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. déc 2011;82(12):1344-50.
 31. Pastuszek Ż, Stępień A, Tomczykiewicz K, Piusińska-Macoch R, Durka-Kęsy M. [Mitoxantrone role in treatment of primary progressive multiple sclerosis]. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek*. janv 2016;40(235):66-9.
 32. Lerdal A, Gulowsen Celius E, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 1 déc 2007;14(12):1338-43.
 33. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. FATigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1 avr 1988;45(4):435-7.
 34. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Evaluation, and Treatment. *Sleep*. 1 août 2010;33(8):1061-7.
 35. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses. *Neurology*. 22 janv 2013;80(4):409-16.
 36. van Kessel K, Moss-Morris R. Understanding multiple sclerosis fatigue: A synthesis of biological and psychological factors. *J Psychosom Res*. nov 2006;61(5):583-5.
 37. Flachenecker P, Bihler I, Weber F, Gottschalk M, Toyka KV, Rieckmann P. Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. avr 2004;10(2):165-9.
 38. Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz K, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 2006;77(1):34-9.

39. Téllez N, Comabella M, Julià E, Río J, Tintoré M, Brieva L, et al. Fatigue in progressive multiple sclerosis is associated with low levels of dehydroepiandrosterone. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* août 2006;12(4):487-94.
40. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology.* juin 1997;48(6):1566-71.
41. Tartaglia MC, Narayanan S, Francis SJ, Santos AC, De Stefano N, Lapierre Y, et al. The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* févr 2004;61(2):201-7.
42. Patrick E, Christodoulou C, Krupp LB, New York State MS Consortium. Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* févr 2009;15(2):258-61.
43. Asano M, Finlayson ML. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Mult Scler Int.* 2014;2014:798285.
44. Bethoux F. Spasticity Management After Stroke. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* nov 2015;26(4):625-39.
45. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* oct 2004;10(5):589-95.
46. Erwin A, Gudesblatt M, Bethoux F, Bennett SE, Koebel S, Plunkett R, et al. Intrathecal baclofen in multiple sclerosis: Too little, too late? *Mult Scler J.* 1 mai 2011;17(5):623-9.
47. Cameron MH, Bethoux F, Davis N, Frederick M. Botulinum toxin for symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* août 2014;14(8):463.
48. Heinzlef O, Monteil-Roch I. [Pharmacological treatment of spasticity in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris).* avr 2012;168 Suppl 3:S62-68.
49. Patwardhan RV, Minagar A, Kelley RE, Nanda A. Neurosurgical treatment of multiple sclerosis. *Neurol Res.* avr 2006;28(3):320-5.
50. Gold R, Oreja-Guevara C. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity guidelines. *Expert Rev Neurother.* déc 2013;13(12 Suppl):55-9.
51. Guan X-L, Wang H, Huang H-S, Meng L. Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* mai 2015;36(5):671-81.
52. Di Benedetto P, Delneri C, Biasutti E, Bragadin LM, Giorgini T. Vesicourethral dysfunction in multiple sclerosis. Initial assessment based on lower urinary tract symptoms and their pathophysiology. *Neurol Sci.* déc 2008;29(S4):348-51.
53. JOSEPH P-A, BARAT M. Instillations intravésicales de capsaïcine en urologie. Des principes pharmacologiques aux applications thérapeutiques. *Prog En Urol.* 1999;9:615-632.
54. Sand PK, Sand RI. The diagnosis and management of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients. *Dis Mon.* juill 2013;59(7):261-8.
55. Takakusaki K, Tomita N, Yano M. Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction. *J Neurol.* août 2008;255(S4):19-29.
56. NEAMȚU MC, Rusu L, NEAMȚU OM, Bieru DE, Marin MI, Croitoru IC, et al. Analysis of neuromuscular parameters in patients with multiple sclerosis and gait disorders. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol.* 2014;55(4):1423.
57. Bethoux F. Gait disorders in multiple sclerosis. *Contin Minneap Minn.* août 2013;19(4 Multiple Sclerosis):1007-22.

58. Sander K, Rosenbaum D, Böhm H, Layher F, Lindner T, Wegener R, et al. [Instrumented gait and movement analysis of musculoskeletal diseases]. *Orthop.* oct 2012;41(10):802-19.
59. Bensoussan L, Viton J-M, Barotsis N, Delarque A. Evaluation of patients with gait abnormalities in physical and rehabilitation medicine settings. *J Rehabil Med.* juill 2008;40(7):497-507.
60. Grabli D, Karachi C, Welter M-L, Lau B, Hirsch EC, Vidailhet M, et al. Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. oct 2012 [cité 15 mai 2016];83(10). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3852420/>
61. Souza A, Kelleher A, Cooper R, Cooper RA, Iezzoni LI, Collins DM. Multiple sclerosis and mobility-related assistive technology: Systematic review of literature. *J Rehabil Res Dev.* 2010;47(3):213.
62. Stevens V, Goodman K, Rough K, Kraft GH. Gait impairment and optimizing mobility in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* nov 2013;24(4):573-92.
63. Finlayson ML, Peterson EW. Falls, aging, and disability. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* mai 2010;21(2):357-73.
64. Cameron MH, Wagner JM. Gait Abnormalities in Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Evaluation, and Advances in Treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 22 juill 2011;11(5):507-15.
65. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 28 sept 2000;343(13):938-52.
66. Baum Hm, Rothschild Bb. Multiple sclerosis and mobility restriction. *Arch Phys Med Rehabil.* déc 1983;64(12):591-6.
67. Blake DJ, Bodine C. An overview of assistive technology for persons with multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev.* avr 2002;39(2):299-312.
68. Finlayson M, van Denend T. Experiencing the loss of mobility: perspectives of older adults with MS. *Disabil Rehabil.* 21 oct 2003;25(20):1168-80.
69. Esnouf JE, Taylor PN, Mann GE, Barrett CL. Impact on activities of daily living using a functional electrical stimulation device to improve dropped foot in people with multiple sclerosis, measured by the Canadian Occupational Performance Measure. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* sept 2010;16(9):1141-7.
70. Fay BT, Boninger ML. The science behind mobility devices for individuals with multiple sclerosis. *Med Eng Phys.* juill 2002;24(6):375-83.
71. Aronson KJ. Quality of life among persons with multiple sclerosis and their caregivers. *Neurology.* janv 1997;48(1):74-80.
72. Downing A, Van Ryn D, Fecko A, Aiken C, McGowan S, Sawers S, et al. Effect of a 2-Week Trial of Functional Electrical Stimulation on Gait Function and Quality of Life in People with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 2014;16(3):146-52.
73. Larocca NG. Impact of walking impairment in multiple sclerosis: perspectives of patients and care partners. *The Patient.* 2011;4(3):189-201.
74. Beer S, Khan F, Kesselring J. Rehabilitation interventions in multiple sclerosis: an overview. *J Neurol.* sept 2012;259(9):1994-2008.
75. Organization WH. International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF. World Health Organization; 2001. 312 p.
76. Donzé C. Update on rehabilitation in multiple sclerosis. *Presse Médicale.* avr 2015;44(4, Part 2):e169-76.
77. Bronson C, Brewerton K, Ong J, Palanca C, Sullivan SJ. Does hippotherapy improve balance in persons with multiple sclerosis: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* sept 2010;46(3):347-53.
78. Frank R, Larimore J. Yoga as a method of symptom management in multiple sclerosis.

- Front Neurosci [Internet]. 30 avr 2015 [cité 28 mai 2016];9. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4415403/>
79. Straudi S, Benedetti MG, Venturini E, Manca M, Foti C, Basaglia N. Does robot-assisted gait training ameliorate gait abnormalities in multiple sclerosis? A pilot randomized-control trial. *NeuroRehabilitation*. 2013;33(4):555-63.
80. Calabrò RS, Cacciola A, Bertè F, Manuli A, Leo A, Bramanti A, et al. Robotic gait rehabilitation and substitution devices in neurological disorders: where are we now? *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. avr 2016;37(4):503-14.
81. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. nov 1983;33(11):1444-52.
82. eVIDAL [Internet]. [cité 25 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=109257>
83. Rudick R, Cutter G, Reingold S. The Multiple Sclerosis Functional Composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler*. 1 oct 2002;8(5):359-65.
84. Schwid SR, Goodman AD, Mattson DH, Mihai C, Donohoe KM, Petrie MD, et al. The measurement of ambulatory impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 11 janv 1997;49(5):1419-24.
85. Kaufman M, Moyer D, Norton J. The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. août 2000;6(4):286-90.
86. Bosma LV a. E, Kragt JJ, Brieva L, Khaleeli Z, Montalban X, Polman CH, et al. Progression on the Multiple Sclerosis Functional Composite in multiple sclerosis: what is the optimal cut-off for the three components? *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. juill 2010;16(7):862-7.
87. 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*. 14 janv 2003;60(1):31-6.
88. Vibert J-F, Sebille A, Lavallard-Rousseau M-C, Mazières L, Boureau F. *Neurophysiologie: De la physiologie à l'exploration fonctionnelle*. Elsevier Masson; 2011. 277 p.
89. [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: <http://svt.ghediri.com/print-article-19.html?iframe=true&width=600&height=400&>
90. La synapse: 2me partie - Neuromedia [Internet]. [cité 30 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.neuromedia.ca/la-synapse-2me-partie/>
91. Lechat P, Thesleff S, Bowman WC. Aminopyridines and Similarly Acting Drugs: Effects on Nerves, Muscles and Synapses: Proceedings of a IUPHAR Satellite Symposium in Conjunction with the 8th International Congress of Pharmacology, Paris, France, July 27-29, 1981. Elsevier; 2013. 363 p.
92. Yeh JZ, Oxford GS, Wu CH, Narahashi T. Interactions of aminopyridines with potassium channels of squid axon membranes. *Biophys J*. janv 1976;16(1):77-81.
93. Meves H, Pichon Y. The effect of internal and external 4-aminopyridine on the potassium currents in intracellularly perfused squid giant axons. *J Physiol*. juin 1977;268(2):511-32.
94. Sherratt RM, Bostock H, Sears TA. Effects of 4-aminopyridine on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *Nature*. 7 févr 1980;283(5747):570-2.
95. Targ EF, Kocsis JD. 4-Aminopyridine leads to restoration of conduction in demyelinated rat sciatic nerve. *Brain Res*. 4 mars 1985;328(2):358-61.
96. Lundh H, Nilsson O, Rosén I. 4-aminopyridine--a new drug tested in the treatment of Eaton-Lambert syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 1977;40(11):1109-12.
97. Murray NM, Newsom-Davis J. Treatment with oral 4-aminopyridine in disorders of neuromuscular transmission. *Neurology*. mars 1981;31(3):265-71.

98. Hayes KC, Potter PJ, Wolfe DL, Hsieh JT, Delaney GA, Blight AR. 4-Aminopyridine-sensitive neurologic deficits in patients with spinal cord injury. *J Neurotrauma*. août 1994;11(4):433-46.
99. Bever CT, Anderson PA, Leslie J, Panitch HS, Dhib-Jalbut S, Khan OA, et al. Treatment with oral 3,4 diaminopyridine improves leg strength in multiple sclerosis patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology*. déc 1996;47(6):1457-62.
100. Stork CM, Hoffman RS. Characterization of 4-aminopyridine in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1994;32(5):583-7.
101. Weir S, Torkin R, Henney HR. Pharmacokinetic profile of dalfampridine extended release: clinical relevance in patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. déc 2013;29(12):1627-36.
102. Lundh H. Effects of 4-aminopyridine on neuromuscular transmission. *Brain Res*. 22 sept 1978;153(2):307-18.
103. Smith KJ, Felts PA, John GR. Effects of 4-aminopyridine on demyelinated axons, synapses and muscle tension. *Brain J Neurol*. janv 2000;123 (Pt 1):171-84.
104. 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*. juill 2011;27(7):1415-23.
105. Blight AR, Henney HR, Cohen R. Development of dalfampridine, a novel pharmacologic approach for treating walking impairment in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. nov 2014;1329:33-44.
106. Espejo C, Montalban X. Dalfampridine in multiple sclerosis: from symptomatic treatment to immunomodulation. *Clin Immunol Orlando Fla*. janv 2012;142(1):84-92.
107. Stefoski D, Davis FA, Faut M, Schauf CL. 4-Aminopyridine improves clinical signs in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. janv 1987;21(1):71-7.
108. Davis FA, Stefoski D, Rush J. Orally administered 4-aminopyridine improves clinical signs in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. févr 1990;27(2):186-92.
109. 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*. mars 1994;51(3):292-6.
110. 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*. sept 1994;44(9):1701-5.
111. 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*. mai 1998;121 (Pt 5):967-75.
112. Zimmermann C, Hohlfeld R. [‘Fatigue’ in multiple sclerosis]. *Nervenarzt*. juin 1999;70(6):566-74.
113. Rossini PM, Pasqualetti P, Pozzilli C, Grasso MG, Millefiorini E, Graceffa A, et al. Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. déc 2001;7(6):354-8.
114. Romani A, Bergamaschi R, Candeloro E, Alfonsi E, Callieco R, Cosi V. Fatigue in multiple sclerosis: multidimensional assessment and response to symptomatic treatment. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. août 2004;10(4):462-8.
115. 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*. avr 1997;48(4):817-21.
116. Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, Pucci E, Taus C. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD001330.

117. 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 Lond Engl.* 28 févr 2009;373(9665):732-8.
118. 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.* oct 2010;68(4):494-502.
119. Fiche Avis nouveau médicament - fampyra_11042012_avis_ct_11904.pdf [Internet]. [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/fampyra_11042012_avis_ct_11904.pdf
120. FAMPYRA_PIC_REEV_Avis3_CT13763 - CT-13763_FAMPYRA_PIC_REEV_Avis3_CT13763.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13763_FAMPYRA_PIC_REEV_Avis3_CT13763.pdf
121. Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, Riazi A, Thompson A. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29). *Brain.* 1 mai 2001;124(5):962-73.
122. Gray O, McDonnell G, Hawkins S. Tried and tested: the psychometric properties of the multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) in a population-based study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* janv 2009;15(1):75-80.
123. McGuigan C, Hutchinson M. The multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) is a reliable and sensitive measure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 2004;75(2):266-9.
124. 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.* déc 2002;73(6):701-4.
125. Hoogervorst ELJ, Zwemmer JNP, Jelles B, Polman CH, Uitdehaag BMJ. Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): relation to established measures of impairment and disability. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* oct 2004;10(5):569-74.
126. Osmani D, Rajagopalan K, Hobart J. PND33 LINGUISTIC VALIDATION OF THE MULTIPLE SCLEROSIS IMPACT SCALE (MSIS-29) FOR USE IN 29 LANGUAGES. *Value Health.* 1 oct 2009;12(7):A371.
127. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain J Neurol.* mai 1999;122 (Pt 5):871-82.
128. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* sept 2007;13(8):1026-32.
129. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* janv 1994;18 Suppl 1:S79-83.
130. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* févr 1994;21(1):9-14.
131. Farrar JT, Troxel AB, Stott C, Duncombe P, Jensen MP. Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0—10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* mai 2008;30(5):974-85.
132. Anwar K, Barnes MP. A pilot study of a comparison between a patient scored numeric rating scale and clinician scored measures of spasticity in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation.* 2009;24(4):333-40.
133. Paternostro-Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M, Schuhfried O, Vacariu G, Mittermaier C, et al. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. *J Rehabil Med.* 2008;40(8):665-71.

134. Cardol M, de Haan RJ, van den Bos GA, de Jong BA, de Groot IJ. The development of a handicap assessment questionnaire: the Impact on Participation and Autonomy (IPA). *Clin Rehabil.* oct 1999;13(5):411-9.
135. Cardol M, Beelen A, Bos GA van den, Jong BA de, Groot IJ de, Haan RJ de. Responsiveness of the impact on participation and autonomy questionnaire. *Arch Phys Med Rehabil.* 1 nov 2002;83(11):1524-9.
136. Poulin V, Desrosiers J. [Validation of the French translation of the Impact on Participation and Autonomy questionnaire (IPAQ)]. *Can J Occup Ther Rev Can Ergothérapie.* juin 2010;77(3):159-66.
137. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. How responsive is the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29)? A comparison with some other self report scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2005;76(11):1539-43.
138. Limone BL, Sidovar MF, Coleman CI. Estimation of the effect of dalfampridine-ER on health utility by mapping the MSWS-12 to the EQ-5D in multiple sclerosis patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:105.
139. Crayton H, Sidovar M, Wulf S, Guo A. Patient perspectives and experience with dalfampridine treatment in multiple sclerosis-related walking impairment: the step together program. *The Patient.* 2015;8(3):283-91.
140. Macdonell R, Nagels G, Laplaud D-A, Pozzilli C, de Jong B, Martins da Silva A, et al. Improved patient-reported health impact of multiple sclerosis: The ENABLE study of PR-fampridine. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 7 oct 2015;
141. Hupperts R, Lycke J, Short C, Gasperini C, McNeill M, Medori R, et al. Prolonged-release fampridine and walking and balance in MS: randomised controlled MOBILE trial. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* févr 2016;22(2):212-21.
142. 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.
143. 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.* 15 févr 2014;337(1-2):18-24.
144. Triche EW, Ruiz JA, Olson KM, Lo AC. Changes in Cognitive Processing Speed, Mood, and Fatigue in an Observational Study of Persons With Multiple Sclerosis Treated With Dalfampridine-ER. *Clin Neuropharmacol.* avr 2016;39(2):73-80.
145. 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 Houndmills Basingstoke Engl.* avr 2007;13(3):357-68.
146. Goodman AD, Stone RT. Enhancing neural transmission in multiple sclerosis (4-aminopyridine therapy). *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* janv 2013;10(1):106-10.
147. Jensen HB, Ravnborg M, Dalgas U, Stenager E. 4-Aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis: a systematic review. *Ther Adv Neurol Disord.* mars 2014;7(2):97-113.
148. 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.* 1 févr 2010;26(2):493-500.
149. Coleman CI, Sidovar MF, Roberts MS, Kohn C. Impact of mobility impairment on indirect costs and health-related quality of life in multiple sclerosis. *PloS One.* 2013;8(1):e54756.
150. Créange A, Labauge P. [Social handicap at the onset of the multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris).* mars 2009;165 Suppl 4:S167-172.
151. Pflieger CCH, Flachs EM, Koch-Henriksen N. Social consequences of multiple sclerosis (1): early pension and temporary unemployment--a historical prospective cohort

- study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* janv 2010;16(1):121-6.
152. Kwiatkowski A, Marissal J-P, Pouyfaucou M, Vermersch P, Hautecoeur P, Dervaux B. Social participation in patients with multiple sclerosis: correlations between disability and economic burden. *BMC Neurol.* 27 mai 2014;14:115.
153. Goodman AD, Bethoux F, Brown TR, Schapiro RT, Cohen R, Marinucci LN, et al. Long-term safety and efficacy of dalfampridine for walking impairment in patients with multiple sclerosis: Results of open-label extensions of two Phase 3 clinical trials. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* sept 2015;21(10):1322-31.
154. 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 Houndmills Basingstoke Engl.* mai 2014;20(6):733-8.
155. Lugaresi A. Pharmacology and clinical efficacy of dalfampridine for treating multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* févr 2015;11(2):295-306.
156. McDonald S, Clements JN. Dalfampridine: a new agent for symptomatic management of multiple sclerosis. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 déc 2011;68(24):2335-40.
157. Bever CT, Judge SI. Sustained-release fampridine for multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs.* juill 2009;18(7):1013-24.
158. Blight AR. Treatment of walking impairment in multiple sclerosis with dalfampridine. *Ther Adv Neurol Disord.* mars 2011;4(2):99-109.
159. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci.* 15 déc 2002;205(1):51-8.
160. Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, Sauter C, Klösch G, Kollegger H, et al. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol Scand.* juill 2004;110(1):6-13.
161. Drulovic J, Bursac LO, Milojkovic D, Tepavcevic DK, Gazibara T, Pekmezovic T. MSQoL-54 predicts change in fatigue after inpatient rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* mars 2013;35(5):362-6.

Table des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Critères IRM de dissémination spatiale (Swanton)	3
<u>Tableau 2</u> : Critères de Macdonald modifiés (Polman, 2010)	5
<u>Tableau 3</u> : Traitements de première ligne.....	10
<u>Tableau 4</u> : Traitements de deuxième ligne :	11
<u>Tableau 5</u> : Traitements de troisième ligne :	11
<u>Tableau 6</u> : Principales techniques de rééducation	19
<u>Tableau 7</u> : Caractéristiques de la population (n=111)	42
<u>Tableau 8</u> : Evolution des différentes variables à 6 mois	44
<u>Tableau 9</u> : Taux de patients ayant présenté une amélioration	45
<u>Tableau 10</u> : Corrélations 2 à 2 des évolutions significatives à 6 mois	46
<u>Tableau 12</u> : Comparaison des patients pour lesquels la capacité de marche s'est améliorée/ ne s'est pas améliorée à 6 mois de traitement	50
<u>Tableau 13</u> : Comparaison des patients pour lesquels la force musculaire s'est améliorée/ ne s'est pas améliorée à 6 mois de traitement	50

Tables des figures

<u>Figure 1</u> : Forme RRMS sans séquelles.....	6
<u>Figure 2</u> : Forme RRMS avec séquelles	6
<u>Figure 3</u> : Forme RRMS sans séquelles puis avec séquelles puis SPMS	7
<u>Figure 4</u> : Forme PPMS	7
<u>Figure 5</u> : Potentiel d'action et canaux membranaires (89).....	23
<u>Figure 6</u> : Propagation du potentiel d'action	24
<u>Figure 7</u> : Transmission synaptique (90)	26
<u>Figure 8</u> : Effet de la dalfampridine sur les canaux potassiques (104).....	28
<u>Figure 9</u> : Flow Chart.....	41

Annexes

<u>Annexe 1</u> : Score EDSS et systèmes fonctionnels.....	73
<u>Annexe 2</u> : Echelle MSWS-12.....	75
<u>Annexe 3</u> : Cotation force musculaire (LEMMT : lower extremity manual muscle test).....	76
<u>Annexe 4</u> : Multiple sclerosis impact scale (MSIS-29).....	77
<u>Annexe 5</u> : Echelle de fatigue EMIF-SEP.....	78
<u>Annexe 6</u> : Impact sur la participation et l'autonomie (IPA).....	79

Annexe 1: Score EDSS et systèmes fonctionnels

0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

<u>Fonction pyramidale</u>	<p>0 Normale 1 Perturbée sans déficit 2 Déficit minimal 3 Paraparésie ou hémiparésie faible à modérée ; monoparésie sévère 4 Paraparésie ou hémiparésie marquée ; quadriparésie modérée ou monoplégie 5 Parplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée 6 Quadriplégie V Inconnue</p>
<u>Fonction cérébelleuse</u>	<p>0 Normale 1 Perturbée sans handicap 2 Ataxie cérébelleuse discrète 3 Syndrome cérébelleux modéré axial ou segmentaire 4 syndrome cérébelleux sévère touchant les quatre membres 5 Réalisation de mouvements coordonnés impossible en raison de l'ataxie cérébelleuse V Inconnue X Utilisé après chaque chiffre lorsqu'il existe un déficit pyramidal concomitant (fonction pyramidale grade 3 ou plus)</p>
<u>Fonction du tronc cérébral</u>	<p>0 Normale 1 Anomalies uniquement objectivées à l'examen 2 Nystagmus modéré ou autre discret trouble 3 Nystagmus sévère , déficit marqué de la motricité oculaire extrinsèque ou symptôme modéré d'un autre nerf crânien 4 Dysarthrie ou autre déficit marqué 5 Incapacité de déglutir ou de parler V Inconnue</p>
<u>Fonction sensitive</u>	<p>0 Normale 1 Diminution uniquement de la pallesthésie ou de la graphesthésie au niveau d'un ou deux membres 2 Diminution de l'arthrokinesthésie au niveau d'un ou deux membres ou de la pallesthésie au niveau de 3 ou 4 membres 3 Abolition de la pallesthésie ou diminution sévère de l'arthrokinesthésie ou de la discrimination au niveau d'un ou deux membres ou altération discrète de la sensibilité tactile ou thermique 4 Diminution sévère de la proprioception au niveau de 3 ou 4 membres ou au moins diminution modérée de la sensibilité tactile ou douloureuse d'au moins un membre 5 Perte de toutes les modalités de la sensibilité au niveau d'un membre , ou diminution de la sensibilité tactile , algique sur la plus grande partie du corps 6 Perte totale ou quasi totale de toute sensation en dessous de la tête V Inconnue ou non testable</p>
<u>Fonction sphinctérienne</u>	<p>0 Normale 1 Pollakiurie et/ou mictions impérieuses et/ou rétention vésicale discrètes 2 Pollakiurie et/ou mictions impérieuses et/ou rétention vésicale ou rectale modérées ou incontinence urinaire rare ou constipation ou épisodes diarrhéiques 3 Incontinence urinaire fréquente 4 Nécessité d'un sondage urinaire quasiment constante 5 Incontinence urinaire et fécale V Inconnue ou non testable</p>
<u>Fonction visuelle</u>	<p>0 Normale 1 Scotome avec acuité visuelle corrigée (AV) >7/10° 2 Scotome au niveau de l'œil le plus atteint avec AV comprise entre 4 et 6/10° 3 Large scotome au niveau de l'œil le plus atteint ou déficit modéré du champ visuel, avec AV comprise entre 2 et 4/10° 4 Diminution marquée du champ visuel de l'œil le plus atteint et AV comprise entre 1 et 2/10° ; ou niveau 3 et AV de l'autre oeil 3/10° au moins 5 AV <1/10° du côté le plus atteint ; ou niveau 4 et AV de l'autre oeil de 3/10° au moins 6 Niveau 5 et AV du meilleur oeil de 3/10° au moins V Inconnue X A utiliser dans les niveaux 0 à 6 lorsqu'il existe une pâleur temporale Fonction cérébrale ou mentale</p>
<u>Fonction cérébrale ou mentale</u>	<p>0 Normale 1 Altération isolée de l'humeur 2 Troubles intellectuels discrets 3 Troubles intellectuels modérés 4 Troubles intellectuels marqués (« chronic brain syndrom » modéré) 5 Démence ou « chronic brain syndrom » sévère V Inconnue</p>
<u>Autres fonctions</u>	<p>0 Pas d'altération 1 Autre perturbation neurologique attribuable à la SEP – à préciser V Inconnue</p>

Annexe 2 : Echelle MSWS-12

Au cours des 2 dernières semaines jusqu'à quel point votre SEP a-t'elle...	<u>Pas du tout</u> <u>1</u>	<u>Un Peu</u> <u>2</u>	<u>Moyennement</u> <u>3</u>	<u>Beaucoup</u> <u>4</u>	<u>Enormément</u> <u>5</u>
1. Limiter votre capacité à marcher ?					
2. Limiter votre capacité à courir ?					
3. Limiter votre capacité à monter et descendre les escaliers ?					
4. Rendu plus difficile la station debout lors de vos activités ?					
5. Limiter votre équilibre à la marche ou à la station debout ?					
6. Limité la distance que vous pouvez parcourir en marchant ?					
7. Augmenté l'effort qui vous est nécessaire pour marcher ?					
8. Rendu nécessaire l'utilisation d'un support lors de la marche à la maison ?					
9. Rendu nécessaire l'utilisation d'un support lors de la marche à l'extérieur ?					
10. Ralenti votre marche ?					
11. Rendu votre marche moins harmonieuse ?					
12. Vous a t'elle obligé à vous concentrer sur votre marche ?					

Annexe 3 : Cotation force musculaire (LEMMT : lower extremity manual muscle test)

Cotation	Descriptif
0	Pas de contraction.
1	Contraction musculaire visible, sans mouvement.
2	Contraction permettant le mouvement en l'absence de pesanteur.
3	Contraction permettant le mouvement contre pesanteur mais pas contre résistance.
4	Contraction permettant le mouvement contre résistance ; mais diminuée.
5	Force musculaire normale.

Annexe 4 : Multiple sclerosis impact scale (MSIS-29)

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

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
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 des deux dernières semaines, dans quelle mesure avez-vous été gêné(e) par :

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
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 jambe lourds ?	1	2	3	4	5
9. Des tremblements des bras ou de jambes ?	1	2	3	4	5
10. Des spasmes dans les membres ?	1	2	3	4	5
11. Votre corps qui ne fait 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. Être coincé 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) ?	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. Une 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 5 : Echelle de fatigue EMIF-SEP

En raison de ma fatigue, au cours des quatre dernières semaines,

	C'est tout à fait vrai	C'est plutôt vrai	C'est ni vrai ni faux	C'est plutôt faux	C'est tout à fait faux
1. J'ai été moins attentif(ve) à ce qui se passait autour de moi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. J'ai eu l'impression de ne plus voir grand monde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. J'ai dû diminuer ma charge de travail ou mes responsabilités.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Je me suis senti(e) d'humeur changeante, avec des hauts et des bas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. J'ai eu du mal à suivre très longtemps une conversation, une émission de télévision...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Je n'ai pas pu garder les idées claires.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. J'ai été moins efficace dans mon travail (à la maison, au travail...).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. J'ai dû plus compter sur les autres dans la vie de tous les jours.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. J'ai eu des difficultés à prévoir des activités de peur de ne pouvoir les réaliser.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. J'ai été maladroit(e) ou moins précis(e) dans mes mouvements.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	C'est tout à fait vrai	C'est plutôt vrai	C'est ni vrai ni faux	C'est plutôt faux	C'est tout à fait faux
11. J'ai été distrait(e) ou étourdi(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. J'ai été plus irritable et plus facilement en colère.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. J'ai dû faire attention dans le choix de mes activités physiques.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. J'ai eu moins envie de faire des efforts physiques.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. J'ai eu moins envie de sortir, de voir des amis...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. J'ai eu plus de mal à faire des choses qui m'obligeaient à sortir de chez moi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. J'ai eu du mal à faire des efforts physiques prolongés.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. J'ai eu du mal à prendre des décisions.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Je suis peu sorti(e) pour voir la famille, les amis...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. J'ai été stressé(e) par de petites choses.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. J'ai eu moins envie de commencer quelque chose qui m'obligeait à réfléchir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. J'ai évité les situations stressantes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. J'avais moins de force dans les muscles.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. J'ai été mal à l'aise physiquement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. J'ai eu du mal à faire face à des situations nouvelles.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. J'ai eu du mal à terminer des choses quand il fallait réfléchir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Je ne me suis pas senti(e) capable de répondre à ce qu'on attendait de moi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Je me suis senti(e) moins en mesure de subvenir à mes besoins matériels et à ceux de ma famille.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. J'ai eu moins d'activité sexuelle.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. J'ai eu du mal à organiser mes idées à la maison ou au travail...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. J'ai eu du mal à terminer les choses qui demandaient un effort physique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. J'ai été gêné(e) par l'impression que je donnais aux autres.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Je me suis senti(e) moins capable de faire face à mes émotions.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. J'ai eu l'impression d'être plus lent(e) pour réfléchir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. J'ai eu du mal à me concentrer.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. J'ai eu des difficultés à participer pleinement aux activités familiales.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. J'ai réduit les activités qui demandaient un effort physique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. J'ai eu besoin de me reposer plus souvent ou plus longtemps.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. Je n'ai pas été capable d'apporter à ma famille le soutien et l'affection nécessaires.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Je me suis fait une montagne de la moindre difficulté.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. J'ai été plus gêné(e) par la chaleur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 6 : Impact sur la participation et l'autonomie (IPA)

Impact sur la participation et l'autonomie (IPA)

Questionnaire sur les choix et la participation aux activités quotidiennes

Introduction

Ce questionnaire contient des questions concernant vos activités quotidiennes. En fait, nous voulons savoir comment votre état de santé ou votre incapacité influence votre manière de vivre ou plus précisément si cela vous empêche de vivre comme vous le souhaiteriez. Nous désirons aussi savoir à quel point vous pouvez choisir la façon de faire les activités qui sont importantes pour vous.

Lorsque vous répondez aux questions, donnez votre opinion selon vos propres perceptions. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Il est important de donner la réponse qui correspond le mieux à votre situation.

Veillez lire la question, puis cochez la case appropriée. Par exemple, si vous pouvez vous déplacer partout où vous le voulez dans votre domicile, vous répondez à la première question comme suit :

La possibilité de me déplacer partout où je le veux dans mon domicile est :

- très bonne
- bonne
- acceptable
- faible
- très faible

Veillez répondre à chaque question même si elle vous semble difficile, non pertinente ou sans importance en cochant la case correspondant à la réponse qui reflète le mieux votre situation.

À la fin de chaque section, vous pouvez ajouter des commentaires.

Toutes vos réponses seront traitées en toute confidentialité.

Il vous faudra une vingtaine de minutes pour répondre au questionnaire.

Nous vous remercions de votre temps et de votre aide.

Impact sur la participation et l'autonomie (IPA)

Mobilité: vous déplacer où et quand vous le désirez (avec ou sans aide).

D'abord, nous désirons vous poser quelques questions sur votre mobilité, sur vos possibilités de vous déplacer où et quand vous le voulez. Nous aimerions savoir si vous pouvez décider vous-même du lieu et du moment où vous voulez aller quelque part.

1a. La possibilité de me déplacer partout *où* je le veux dans mon domicile est

- | | | |
|-------------|--------------------------|---|
| Très bonne | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Bonne | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Acceptable | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Faible | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Très faible | <input type="checkbox"/> | 4 |

1b. La possibilité de me déplacer *quand* je le veux dans mon domicile est

- | | | |
|-------------|--------------------------|---|
| Très bonne | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Bonne | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Acceptable | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Faible | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Très faible | <input type="checkbox"/> | 4 |

1c. La possibilité de rendre visite à ma famille et à mes amis *quand* je le veux est

- | | | |
|-------------|--------------------------|---|
| Très bonne | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Bonne | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Acceptable | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Faible | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Très faible | <input type="checkbox"/> | 4 |

1d. La possibilité de participer aux types de voyages et de vacances qui m'intéressent est

- | | | |
|-------------|--------------------------|---|
| Très bonne | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Bonne | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Acceptable | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Faible | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Très faible | <input type="checkbox"/> | 4 |

1e. Si votre état de santé ou votre incapacité influence vos possibilités de vous déplacer où et quand vous le voulez, jusqu'à quel point cela représente un problème pour vous ?

- | | | |
|-----------------|--------------------------|---|
| Aucun problème | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Problème mineur | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Problème majeur | <input type="checkbox"/> | 2 |

Autres commentaires sur votre mobilité (facultatifs) :

Soins personnels (avec ou sans aide)

Les prochaines questions portent sur vos soins personnels. Lorsque vous y répondez, demandez-vous si vous pouvez décider vous-même du moment et de la manière dont vous voulez que les choses soient faites, même si quelqu'un vous aide.

- 2a. La possibilité d'être lavé et habillé *comme je le veux* est
- | | | |
|-------------|--------------------------|---|
| Très bonne | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Bonne | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Acceptable | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Faible | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Très faible | <input type="checkbox"/> | 4 |
- 2b. La possibilité d'être lavé et habillé *quand je le veux* est
- | | | |
|-------------|--------------------------|---|
| Très bonne | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Bonne | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Acceptable | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Faible | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Très faible | <input type="checkbox"/> | 4 |
- 2c. La possibilité de me lever et de me coucher *quand je le veux* est
- | | | |
|-------------|--------------------------|---|
| Très bonne | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Bonne | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Acceptable | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Faible | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Très faible | <input type="checkbox"/> | 4 |
- 2d. La possibilité d'aller aux toilettes *quand je le veux et quand j'en ai besoin* est
- | | | |
|-------------|--------------------------|---|
| Très bonne | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Bonne | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Acceptable | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Faible | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Très faible | <input type="checkbox"/> | 4 |
- 2e. La possibilité de manger et de boire *quand je le veux* est
- | | | |
|-------------|--------------------------|---|
| Très bonne | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Bonne | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Acceptable | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Faible | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Très faible | <input type="checkbox"/> | 4 |
- 2f. Si votre état de santé ou votre incapacité influence vos soins personnels, jusqu'à quel point cela représente un problème pour vous ?
- | | | |
|-----------------|--------------------------|---|
| Aucun problème | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Problème mineur | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Problème majeur | <input type="checkbox"/> | 2 |

Autres commentaires sur vos soins personnels (facultatifs) :

Activités à l'intérieur et à l'extérieur du domicile (avec ou sans aide)

Les prochaines questions portent sur vos tâches et responsabilités à votre domicile et sur l'influence que peut avoir votre état de santé ou votre incapacité sur celles-ci. Nous aimerions savoir si vous pouvez choisir le moment et la manière dont les choses sont faites, même si vous ne les faites pas vous-même.

- | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---|
| 3a. La possibilité de contribuer à l'entretien de mon domicile <i>comme je le veux</i> est | | |
| Très bonne | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Bonne | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Acceptable | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Faible | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Très Faible | <input type="checkbox"/> | 4 |
| 3b. La possibilité que les tâches légères (p. ex., faire du thé ou du café) soient effectuées <i>comme je le veux</i> par moi ou par d'autres est | | |
| Très bonne | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Bonne | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Acceptable | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Faible | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Très Faible | <input type="checkbox"/> | 4 |
| 3c. La possibilité que les tâches lourdes (p. ex., le nettoyage) soient effectuées <i>comme je le veux</i> par moi ou par d'autres est | | |
| Très bonne | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Bonne | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Acceptable | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Faible | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Très Faible | <input type="checkbox"/> | 4 |
| 3d. La possibilité que les tâches ménagères soient effectuées <i>quand je le veux</i> par moi ou par d'autres est | | |
| Très bonne | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Bonne | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Acceptable | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Faible | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Très Faible | <input type="checkbox"/> | 4 |
| 3e. La possibilité que les réparations mineures et les travaux d'entretien soient effectués dans mon domicile et sur mon terrain <i>comme je le veux</i> par moi ou par d'autres est | | |
| Très bonne | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Bonne | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Acceptable | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Faible | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Très Faible | <input type="checkbox"/> | 4 |

3f. La possibilité de remplir mon rôle à la maison <i>comme</i> je le souhaiterais est			
	Très bonne	<input type="checkbox"/>	0
	Bonne	<input type="checkbox"/>	1
	Acceptable	<input type="checkbox"/>	2
	Faible	<input type="checkbox"/>	3
	Très Faible	<input type="checkbox"/>	4
3g. Si votre état de santé ou votre incapacité influence vos activités à l'intérieur et à l'extérieur du domicile, jusqu'à quel point cela représente un problème pour vous ?			
	Aucun problème	<input type="checkbox"/>	0
	Problème mineur	<input type="checkbox"/>	1
	Problème majeur	<input type="checkbox"/>	2
Autres commentaires sur vos activités à l'intérieur et à l'extérieur du domicile. (facultatifs)			
<hr/>			

Gérer votre argent (avec ou sans aide)

Les prochaines questions portent sur les effets de votre santé ou de votre incapacité sur le contrôle que <u>vous</u> avez à dépenser votre propre argent.

4a. La possibilité de choisir <i>comment</i> dépenser mon propre argent est			
	Très bonne	<input type="checkbox"/>	0
	Bonne	<input type="checkbox"/>	1
	Acceptable	<input type="checkbox"/>	2
	Faible	<input type="checkbox"/>	3
	Très faible	<input type="checkbox"/>	4
4b. Si votre état de santé ou votre incapacité influence les possibilités de dépenser votre propre argent, jusqu'à quel point cela représente un problème pour vous ?			
	Aucun problème	<input type="checkbox"/>	0
	Problème mineur	<input type="checkbox"/>	1
	Problème majeur	<input type="checkbox"/>	2

Autres commentaires sur le contrôle de votre situation financière (facultatifs) :

Loisirs (avec ou sans aide)			
Les prochaines questions portent sur <u>vo</u> tre capacité de choisir <u>vous-même</u> comment occuper vos périodes de loisirs.			
5a. La possibilité d'occuper mes périodes de loisirs <i>comme je le veux</i> est			
Très bonne	<input type="checkbox"/>		0
Bonne	<input type="checkbox"/>		1
Acceptable	<input type="checkbox"/>		2
Faible	<input type="checkbox"/>		3
Très faible	<input type="checkbox"/>		4
5b. Si votre santé ou votre incapacité influence la façon d'occuper vos périodes de loisirs, jusqu'à quel point cela représente un problème pour vous ?			
Aucun problème	<input type="checkbox"/>		0
Problème mineur	<input type="checkbox"/>		1
Problème majeur	<input type="checkbox"/>		2
Autres commentaires sur vos loisirs (facultatifs) :			
<hr/>			
Vie sociale et relations			
Les prochaines questions portent sur la qualité et la fréquence de vos relations sociales. Nous aimerions savoir si vos problèmes de santé ou vos incapacités influencent vos relations.			
6a. La possibilité de parler à mes proches d'égal à égal est			
Très bonne	<input type="checkbox"/>		0
Bonne	<input type="checkbox"/>		1
Acceptable	<input type="checkbox"/>		2
Faible	<input type="checkbox"/>		3
Très faible	<input type="checkbox"/>		4
6b. La qualité de mes relations avec mes proches est :			
Très bonne	<input type="checkbox"/>		0
Bonne	<input type="checkbox"/>		1
Acceptable	<input type="checkbox"/>		2
Médiocre	<input type="checkbox"/>		3
Très médiocre	<input type="checkbox"/>		4
6c. Le respect dont me témoignent mes proches est :			
Très grand	<input type="checkbox"/>		0
Grand	<input type="checkbox"/>		1
Acceptable	<input type="checkbox"/>		2
Médiocre	<input type="checkbox"/>		3
Très médiocre	<input type="checkbox"/>		4
Version du 11 septembre 2006			6

6d. Mes relations avec mon entourage sont			
Très bonnes	<input type="checkbox"/>	0	
Bonnes	<input type="checkbox"/>	1	
Acceptables	<input type="checkbox"/>	2	
Médiocres	<input type="checkbox"/>	3	
Très médiocres	<input type="checkbox"/>	4	
6e. Le respect dont me témoigne mon entourage est			
Très grand	<input type="checkbox"/>	0	
Grand	<input type="checkbox"/>	1	
Acceptable	<input type="checkbox"/>	2	
Médiocre	<input type="checkbox"/>	3	
Très médiocre	<input type="checkbox"/>	4	
6f. La possibilité d'avoir une relation intime est			
Très bonne	<input type="checkbox"/>	0	
Bonne	<input type="checkbox"/>	1	
Acceptable	<input type="checkbox"/>	2	
Faible	<input type="checkbox"/>	3	
Très faible	<input type="checkbox"/>	4	
6g. La possibilité de voir des gens aussi souvent que je le désire est			
Très bonne	<input type="checkbox"/>	0	
Bonne	<input type="checkbox"/>	1	
Acceptable	<input type="checkbox"/>	2	
Faible	<input type="checkbox"/>	3	
Très faible	<input type="checkbox"/>	4	
6h. Si votre état de santé ou votre incapacité influence votre vie sociale et vos relations avec les autres, jusqu'à quel point cela représente un problème pour vous ?			
Aucun problème	<input type="checkbox"/>	0	
Problème mineur	<input type="checkbox"/>	1	
Problème majeur	<input type="checkbox"/>	2	
Autres commentaires sur votre vie sociale et vos relations (facultatifs) :			
<hr/>			

Travail rémunéré ou bénévolat (avec ou sans aide)			
Les prochaines questions portent sur le travail rémunéré ou bénévole. Nous aimerions savoir quelles sont vos chances de trouver et conserver un travail rémunéré ou bénévole, même si cela peut vous paraître non pertinent à ce moment-ci.			
7a. La possibilité de trouver ou de conserver un travail rémunéré ou bénévole qui me plairait est			
	Très bonne	<input type="checkbox"/>	0
	Bonne	<input type="checkbox"/>	1
	Acceptable	<input type="checkbox"/>	2
	Faible	<input type="checkbox"/>	3
	Très faible	<input type="checkbox"/>	4
	Ne s'applique pas	<input type="checkbox"/>	9
Répondez aux questions 7b à 7f seulement si vous avez un travail rémunéré ou bénévole, même si vous ne travaillez pas actuellement pour cause de maladie. Sinon passez directement à la question 8.			
7b. La possibilité de faire mon travail rémunéré ou bénévole <i>comme je le veux</i> est			
	Très bonne	<input type="checkbox"/>	0
	Bonne	<input type="checkbox"/>	1
	Acceptable	<input type="checkbox"/>	2
	Faible	<input type="checkbox"/>	3
	Très faible	<input type="checkbox"/>	4
7c. Mes contacts avec les autres personnes à mon travail rémunéré ou bénévole sont :			
	Très bons	<input type="checkbox"/>	0
	Bons	<input type="checkbox"/>	1
	Acceptables	<input type="checkbox"/>	2
	Médiocres	<input type="checkbox"/>	3
	Très médiocres	<input type="checkbox"/>	4
7d. La possibilité d'obtenir ou de conserver le poste que je désire, dans mon travail rémunéré ou bénévole, est			
	Très bonne	<input type="checkbox"/>	0
	Bonne	<input type="checkbox"/>	1
	Acceptable	<input type="checkbox"/>	2
	Faible	<input type="checkbox"/>	3
	Très faible	<input type="checkbox"/>	4
7e. La possibilité d'obtenir un autre travail rémunéré ou bénévole est			
	Très bonne	<input type="checkbox"/>	0
	Bonne	<input type="checkbox"/>	1
	Acceptable	<input type="checkbox"/>	2
	Faible	<input type="checkbox"/>	3
	Très faible	<input type="checkbox"/>	4

7f. Si votre état de santé ou votre incapacité influence votre travail rémunéré ou bénévole, jusqu'à quel point cela représente un problème pour vous ?

- | | | |
|-----------------|--------------------------|---|
| Aucun problème | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Problème mineur | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Problème majeur | <input type="checkbox"/> | 2 |

Autres commentaires sur le travail rémunéré ou bénévole (facultatifs) :

Éducation et formation professionnelle (avec ou sans aide)

Les prochaines questions portent sur la manière dont votre état de santé ou votre incapacité influence vos possibilités d'obtenir l'éducation ou la formation professionnelle que vous désirez. Si vous ne désirez pas poursuivre votre éducation ou suivre un cours, vous pouvez cocher la case « non applicable ».

8a. La possibilité d'obtenir l'éducation ou la formation professionnelle que je désire est

- | | | |
|-------------------|--------------------------|---|
| Très bonne | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Bonne | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Acceptable | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Faible | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Très faible | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Ne s'applique pas | <input type="checkbox"/> | 9 |

8b. Si vos problèmes de santé ou votre incapacité influencent vos possibilités d'obtenir l'éducation ou la formation professionnelle que vous désirez, jusqu'à quel point cela représente un problème pour vous ?

- | | | |
|-----------------|--------------------------|---|
| Aucun problème | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Problème mineur | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Problème majeur | <input type="checkbox"/> | 2 |

Autres commentaires sur vos possibilités d'éducation ou de formation professionnelle (facultatifs) :

Aide et soutien d'autres personnes (avec ou sans aide)		
Les prochaines questions portent sur les possibilités que vous avez d'aider et de soutenir d'autres personnes, comme votre famille, vos voisins, des amis, les membres d'un club ou d'une association.		
9a. La possibilité d'aider ou de soutenir d'autres personnes, de quelque manière que ce soit est		
Très bonne	<input type="checkbox"/>	
Bonne	<input type="checkbox"/>	
Acceptable	<input type="checkbox"/>	
Faible	<input type="checkbox"/>	
Très faible	<input type="checkbox"/>	
9b. Si votre état de santé ou votre incapacité influence votre possibilité d'aider ou de soutenir d'autres personnes, jusqu'à quel point cela représente un problème pour vous ?		
Aucun problème	<input type="checkbox"/>	
Problème mineur	<input type="checkbox"/>	
Problème majeur	<input type="checkbox"/>	
Autres commentaires sur l'aide et le soutien apporté à d'autres personnes (facultatifs) :		

Conclusion Questions IPA		
Dans ce questionnaire, vous avez répondu à des questions qui portent sur les effets de votre état de santé ou de votre incapacité sur votre vie personnelle et sociale. Tout compte fait, pourriez-vous dire si, en général, vous exercez un contrôle suffisant sur votre propre vie ?		
10. La possibilité de vivre ma vie comme je l'entends est		
Très bonne	<input type="checkbox"/>	0
Bonne	<input type="checkbox"/>	1
Acceptable	<input type="checkbox"/>	2
Faible	<input type="checkbox"/>	3
Très faible	<input type="checkbox"/>	4
Autres commentaires sur le contrôle que vous exercez sur votre vie (facultatifs) :		

11. Quels sont, selon vous, les trois principaux problèmes attribuables à votre état de santé ou à votre incapacité ? (Nous pensons aux sections du questionnaire : mobilité, soins personnels, activités à l'intérieur et à l'extérieur du domicile, gestion de l'argent, loisirs, vie sociale et relations, travail rémunéré ou bénévole, éducation et formation professionnelle ainsi que aide et soutien d'autres personnes.)

1. _____
2. _____
3. _____

12. Dans ce questionnaire, nous vous avons posé de nombreuses questions sur l'effet de votre état de santé ou de votre incapacité sur votre vie personnelle et sociale. Voulez-vous nous faire part d'autres aspects sur lesquels nous ne vous avons pas interrogé ?

Merci d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire.

AUTEUR : Nom : FROMONT

Prénom : François

Date de Soutenance : Mercredi 29 juin 2016

Titre de la Thèse : Impact de la sclérose en plaques sur les limitations d'activités et de participation: effet de la dalfampridine (FAMPYRA®).

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Médecine physique et réadaptation (MPR)

Mots-clés : Sclérose en plaques (SEP), dalfampridine, FAMPYRA®, MSIS-29, troubles de la marche, participation sociale.

Résumé :

Contexte : La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire du système nerveux central responsable notamment de troubles de la marche qui altèrent la qualité de vie. La dalfampridine (FAMPYRA®) est un traitement symptomatique des troubles de la marche. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet de la dalfampridine sur l'impact de la maladie dans la vie quotidienne des patients.

Méthode : Une étude rétrospective a été réalisée chez des patients répondeurs au traitement suivis pendant 6 mois. L'impact de la maladie a été évalué par le questionnaire MSIS-29. Les autres paramètres évalués étaient l'EDSS, la marche (T25FW et MSWS-12), la fatigue (EMIF-SEP), la force musculaire (LEMMT), la spasticité (NRS), la participation sociale (IPA) et les douleurs (EVA).

Résultats : 111 patients ont été inclus entre le 34/05/13 et le 11/06/15. Une diminution significative de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne des patients à 6 mois de traitement a été mise en évidence tant sur le plan physique ($p=0,024$) que psychique ($p=0,035$). Cette amélioration était significativement corrélée à l'amélioration de la fatigue physique ($p>0,67$). La vitesse de marche ($p<0,0001$), le retentissement des troubles de la marche ($p<0,0001$), la fatigue globale et ses sous dimensions physique, cognitive, sociale et émotionnelle ($p<0,0001$), la force musculaire ($p=0,0005$), la spasticité ($p=0,001$) et le sous domaine « autonomie pour les déplacements extérieurs » de l'IPA ($p=0,008$) étaient également améliorés significativement. L'EDSS ($p=1$), les douleurs ($p=1$) et l'IPA total ($p=0,68$) ainsi que ses autres sous domaines ($p>0,36$) étaient inchangés.

Conclusion : Notre étude suggère que la dalfampridine (FAMPYRA®) diminue l'impact de la sclérose en plaques sur la vie quotidienne des patients en diminuant la fatigue physique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur André Thévenon

Assesseurs : Monsieur le Professeur Patrick Vermersch
Monsieur le Docteur Vincent Tiffreau

Directrice de thèse : Madame le Docteur Cécile Donzé