



Année 2016

N°

## Thèse

Pour le  
**DOCTORAT EN MEDECINE**  
Diplôme d'État  
par

**Audrey-Anne FOUCHARD-LECOINTE**  
Née le 06/09/1987 à Saint Jean de Braye (45)

---

Etude observationnelle, en condition de vie réelle, sur l'efficacité et la tolérance des traitements oraux de premières lignes : le teriflunomide et le diméthyl fumarate dans la sclérose en plaques, dans les centres hospitaliers de Blois, Orléans et Tours

---

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2016 date devant un jury composé de :

Président du Jury: Professeur Bertrand De TOFFOL, Neurologie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury: Professeur Philippe CORCIA, Neurologie, Faculté de Médecine- Tours

Professeur Jean-Philippe COTTIER, Neuroradiologie, Faculté de Médecine- Tours

Madame Maud PALLIX-GUYOT, Neurologie, PH, Orléans

Madame Anne-Marie GUENNOC, Neurologie, PH, Tours

Directeur de thèse : ***Madame Anne-Marie GUENNOC, Neurologie, PH, Tours***

## Résumé

Introduction: La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique, inflammatoire du système nerveux central. Depuis les années 90, de nombreuses thérapeutiques ont vu le jour. Depuis 2014, des traitements oraux de première ligne sont disponibles : le teriflunomide (TER) et le diméthyl fumarate (DMF).

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ces 2 thérapeutiques en pratique quotidienne à travers le nombre de poussées, la progression du handicap, le suivi d'imagerie et le recensement des effets secondaires.

Méthodes: Nous avons étudié les données de patients atteints d'une SEP récurrente rémittente ayant débuté, entre le 1<sup>er</sup> février 2014 et le 30 mai 2015, un des deux traitements oraux.

Résultats: 85 patients ont été inclus, (âge moyen de 42 ans, prédominance féminine (75%)). 27 patients étaient traités par TER et 58 par DMF. 35% ont arrêté le traitement avant un an, parmi ces patients, 80% étaient sous DMF. A un an de traitement il existait une réduction significative du nombre de poussée dans notre population globale, de 61%. Des effets secondaires étaient retrouvés chez 74% des patients. Ils étaient le motif d'arrêt du traitement dans 70% des cas.

Conclusion: L'arsenal thérapeutique dans la SEP est grandissant. Notre étude montre une efficacité clinique à un an de traitement. Le profil de tolérance du teriflunomide semble meilleur. Ces traitements oraux nécessitent un suivi régulier du patient pour s'assurer du maintien de la bonne observance.

## **Abstract**

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. Since the 1990s, numerous therapeutics have been created. In 2014, oral diseases modifying therapy are available: the teriflunomide and the dimethyl fumarate (DMF).

The aim of our study was to evaluate the efficacy and tolerance of these therapies, in real life, through the number of relapses, progression of handicap, imaging data and side effects.

**Methods:** We retrospectively studied the demographic, and clinical data of patients with MS treated by one of these therapies, between the 1<sup>st</sup> of February 2014 and the 30<sup>th</sup> of may 2015.

**Results:** 85 patients were included (mean age = 42 years, 74% female). 27 patients were treated by teriflunomide and 58 by dimethyl fumarate. 35% stopped the treatment before the end of the year including 80% treated by DMF.

At one year, the number of relapses was reduced by 61% in the whole population. Side effects were present in 74% of patients. It was the reason for discontinuing the treatment in 70% of cases.

**Conclusion:** Therapeutic arsenal in MS is growing. Our study shows clinical efficacy after one year of treatment. Tolerance profile seems better for teriflunomide. A regular follow up is needed to check on maintaining adherence to these oral therapeutics.

### **Mots clefs**

- Sclérose en plaques
- Teriflunomide
- Diméthyl fumarate
- Efficacité Clinique
- Tolérance
- Observance

### **Key words**

- Multiple sclerosis
- Terifunomide
- Dimethyl fumarate
- Efficacy
- Adverse event profile
- Adherence

29 septembre 2015

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

**DOYEN**

Professeur Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Professeur Henri MARRET

**ASSESEURS**

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*  
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*  
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Alain AUTRET  
Professeur Catherine BARTHELEMY  
Professeur Jean-Claude BESNARD  
Professeur Philippe BOUGNOUX  
Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Professeur Guy GINIES  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Etienne LEMARIE  
Professeur Chantal MAURAGE  
Professeur Léandre POURCELOT  
Professeur Michel ROBERT  
Professeur Jean-Claude ROLLAND

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU  
– C. BERGER – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L.  
CASTELLANI – B. CHARBONNIER – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – B. GRENIER – A.

GOUAZE – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – P. RAYNAUD – A. ROBIER – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – J. THOUVENOT – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

MM.	ALISON Daniel .....	Radiologie et imagerie médicale
	ANDRES Christian .....	Biochimie et biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe .....	Biophysique et médecine nucléaire
	AUPART Michel .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique .....	Cardiologie
	BALLON Nicolas .....	Psychiatrie ; addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
MM.	BARON Christophe .....	Immunologie
	BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
	BODY Gilles .....	Gynécologie et obstétrique
	BONNARD Christian .....	Chirurgie infantile
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
	BRUYERE Franck .....	Urologie
	BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
	CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
	CAMUS Vincent .....	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques .....	Parasitologie, mycologie
	CHANTEPIE Alain .....	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe .....	Hématologie, transfusion
	CONSTANS Thierry .....	Médecine interne, gériatrie
	CORCIA Philippe.....	Neurologie
	COSNAY Pierre.....	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
	COUET Charles .....	Nutrition
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc .....	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
	DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
	DIOT Patrice.....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
	DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Médecine interne, nutrition
	DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam .....	Psychiatrie adultes
	EHRMANN Stephan .....	Réanimation d'urgence
	FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
	FAVARD Luc .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de réadaptation
	FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ;
médecine d'urgence		
	GAILLARD Philippe.....	Psychiatrie d'adultes
	GOGA Dominique .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	GOUDEAU Alain .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
	GRUEL Yves .....	Hématologie, transfusion

	GUERIF Fabrice .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis .....	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
	GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
	GYAN Emmanuel .....	Hématologie, transfusion
	HAILLOT Olivier .....	Urologie
	HALIMI Jean-Michel .....	Thérapeutique
HANKARD Régis .....		Pédiatrie
	HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
	HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline .....	Médecine interne, gériatrie
MM.	HUTEN Noël .....	Chirurgie générale
	LABARTHE François .....	Pédiatrie
	LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
	LARDY Hubert .....	Chirurgie infantile
	LAURE Boris .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU	
Yvon	Immunologie .....	
	LECOMTE Thierry .....	Gastroentérologie, hépatologie
	LESCANNE Emmanuel .....	Oto-rhino-laryngologie
	LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
	LORETTE Gérard .....	Dermato-vénéréologie
	MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
	MAILLOT François .....	Médecine interne, gériatrie
	MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie
	MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique
Mme	MARUANI Annabel .....	Dermatologie-vénéréologie
MM.	MEREGHETTI Laurent .....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain .....	Oto-rhino-laryngologie
Mme	MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MM.	MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
	ODENT Thierry .....	Chirurgie infantile
	PAGES Jean-Christophe .....	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique .....	Réanimation médical, médecine d'urgence
	PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean .....	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
	ROINGEARD Philippe .....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	RUSCH Emmanuel .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
	SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique .....	Radiologie et imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick .....	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc .....	Dermato-vénéréologie
	VELUT Stéphane .....	Anatomie
	VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
	WATIER Hervé .....	Immunologie

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

---

M. LEBEAU Jean-Pierre  
Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

## PROFESSEURS ASSOCIES

---

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs  
POTIER Alain ..... Médecine Générale  
ROBERT Jean..... Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

Mme ANGOULVANT Théodora ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique  
M. BAKHOS David ..... Physiologie  
Mme BERNARD-BRUNET Anne ..... Cardiologie  
M. BERTRAND Philippe..... Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication  
Mme BLANCHARD Emmanuelle ..... Biologie cellulaire  
BLASCO Hélène ..... Biochimie et biologie moléculaire  
M. BOISSINOT Éric..... Physiologie  
Mme CAILLE Agnès ..... Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication  
M. DESOUBEUX Guillaume ..... Parasitologie et mycologie  
Mmes DOMELIER Anne-Sophie..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
DUFOUR Diane..... Biophysique et médecine nucléaire  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie . Anatomie et cytologie pathologiques  
M. GATAULT Philippe ..... Néphrologie  
Mmes GAUDY-GRAFFIN Catherine ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
GOUILLEUX Valérie..... Immunologie  
GUILLON-GRAMMATICO Leslie ..... Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication  
MM. HOARAU Cyrille ..... Immunologie  
HOURIOUX Christophe..... Biologie cellulaire  
Mmes LARTIGUE Marie-Frédérique ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
LE GUELLEC Chantal..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique  
MACHET Marie-Christine..... Anatomie et cytologie pathologiques  
MM. PIVER Eric..... Biochimie et biologie moléculaire  
ROUMY Jérôme ..... Biophysique et médecine nucléaire  
PLANTIER Laurent..... Physiologie  
Mme SAINT-MARTIN Pauline ..... Médecine légale et droit de la santé  
MM. SAMIMI Mahtab..... Dermatologie-vénérologie  
TERNANT David ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

## MAITRES DE CONFERENCES

---

Mmes AGUILLON-HERNANDEZ Nadia ..... Neurosciences  
ESNARD Annick ..... Biologie cellulaire  
M. LEMOINE Maël ..... Philosophie  
Mme MONJAUZE Cécile..... Sciences du langage - orthophonie  
M. PATIENT Romuald..... Biologie cellulaire  
Mme RENOUX-JACQUET Cécile ..... Médecine Générale

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

---

M. IVANES Fabrice ..... Cardiologie

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

---

M. BOUAKAZ Ayache ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930  
Mmes BRUNEAU Nicole ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930  
CHALON Sylvie ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930  
MM. CHARBONNEAU Michel ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292  
COURTY Yves ..... Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100  
GAUDRAY Patrick ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292  
GILOT Philippe ..... Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282  
GUILLEUX Fabrice ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292  
Mmes GOMOT Marie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930  
GRANDIN Nathalie ..... Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292  
HEUZE-VOURCH Nathalie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
MM. KORKMAZ Brice ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
LAUMONNIER Frédéric ..... Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930  
LE PAPE Alain ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100  
Mme MARTINEAU Joëlle ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930  
MM. MAZURIER Frédéric ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292  
MEUNIER Jean-Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966  
RAOUL William ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292  
Mme RIO Pascale ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069  
M. SI TAHAR Mustapha ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

---

### *Pour l'Ecole d'Orthophonie*

Mme DELORE Claire ..... Orthophoniste  
MM. GOUIN Jean-Marie ..... Praticien Hospitalier  
MONDON Karl ..... Praticien Hospitalier  
Mme PERRIER Danièle ..... Orthophoniste

### *Pour l'Ecole d'Orthoptie*

Mme LALA Emmanuelle ..... Praticien Hospitalier  
M. MAJZOUB Samuel ..... Praticien Hospitalier

## SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## A mes maîtres, membres du jury

Monsieur le Professeur Bertrand de Toffol

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées pendant ces années d'internat, pour votre approche avec les patients, pour votre disponibilité et votre encadrement scientifique, je tiens à vous exprimer toute ma gratitude. Je vous remercie du soutien et de l'attention particulière que vous avez eue à mon égard dans la recherche d'un poste sur Clermont-Ferrand. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Philippe Corcia

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Je veux aussi vous exprimer toute ma reconnaissance pour l'encadrement scientifique dont j'ai bénéficié et pour l'exemple que vous m'avez donné lors des consultations. Je saurai mettre à profit les connaissances acquises grâce à votre professionnalisme et votre calme face aux pathologies rencontrées. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Philippe Cottier

Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail. Pour toutes les connaissances que vous avez partagées et pour votre disponibilité, je tenais à vous témoigner toute ma gratitude.

Madame le Docteur Maud Pallix-Guyot

Je te remercie de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail. Passer deux semestres à tes côtés, à partager ta rigueur et ta passion de l'inflammatoire, était un réel plaisir. Je te remercie pour ton aide, ta disponibilité et de ton soutien tout au long de cette expérience. Toutes mes amitiés.

Madame le Docteur Anne-Marie Guennoc

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de diriger cette thèse. Ce fut un plaisir de travailler avec vous et je vous suis reconnaissante d'avoir partagé votre expérience dans la pratique de la neurologie. Merci pour votre encadrement et pour la disponibilité que vous m'avez accordée.

# Remerciements

Au Dr Marie Gaudron, pour sa passion de la neurologie vasculaire, ta bonne humeur constante et ton soutien pendant tout l'internat.

Au Dr Julien Biberon, pour ses connaissances partagées et sa pédagogie.

Au Dr Karl Mondon, pour son aide dans les travaux scientifiques.

Au Dr Hélène Blasco, pour son aide dans la réalisation des statistiques et pour sa bienveillance.

A tous les médecins des services de neurologie et de neurophysiologie de Tours et d'Orléans, pour l'apprentissage de la neurologie.

A mes co-internes qui m'ont précédée et tant appris : Hélène-Marie, Mathilde, Mariam, Jérémie et Stéphane.

A mes co-internes qui m'ont accompagnée : Aude, Capucine, Coline, Marie, Astrid, Emilie, Elizabeth, Anne Sophie, Nathalie, Lucile, Oriane.

Aux équipes soignantes des services de neurologie, neurophysiologie clinique de Tours, de neurologie et neurophysiologie d'Orléans et du centre de rééducation Bel Air.

A Amélie, Astrid, Frédérique pour leur aide précieuse dans la préparation des dossiers, leur soutien technique et informatique.

Aux secrétaires des services de neurologie de Tours, Blois et Orléans.

A Aude, Rachel, Nicolas, Sophie et Thibaud, pour votre amitié.

A ma famille et notamment Andrée-Agnès et Michel, pour la relecture et leur soutien.

A Annie, merci maman pour ta patience, ton soutien depuis toujours, tes conseils avisés et toutes ces relectures. Merci de m'avoir permis de réaliser ces si belles études.

A Thibaut, merci de me soutenir et m'écouter. J'espère que tu es fier de moi comme je le suis de toi.

A mon papa,

# Table des matières

Liste des illustrations et annexes.....	16
Liste des abréviations.....	17
Introduction.....	19
1. La sclérose en plaques .....	19
1.1 Définition .....	19
1.2 Epidémiologie .....	19
1.3 Etiologies .....	20
1.4 Physiopathologie .....	21
1.5 Formes cliniques .....	21
1.6 Histoire naturelle .....	22
1.7 Les critères diagnostiques .....	23
2. Traitements de la sclérose en plaques .....	24
2.1 Traitement des poussées.....	24
2.2 Traitement de fond : l'arsenal thérapeutique.....	24
2.3 Tableau récapitulatif des différents traitements.....	26
2.4 Autres mesures thérapeutiques.....	27
2.5 La stratégie thérapeutique .....	28
2.6 L'adhérence au traitement.....	31
3. Les traitements de première ligne per os : le teriflunomide et diméthyl fumarate.....	32
3.1 Le teriflunomide.....	32
Mode d'action.....	32
Efficacité clinique et radiologique lors des essais cliniques .....	33
L'étude TEMSO .....	33
L'étude TOWER .....	36
L'étude TENERE .....	39
Indications et contre-indications .....	40
Expérience sur le long terme .....	41
3.2 Le diméthyl fumarate .....	42
Mode d'action.....	42
Efficacité clinique et radiologique lors des essais .....	43
L'étude DEFINE .....	43
L'étude CONFIRM .....	46
Indications et contre-indications .....	49
Expérience sur le long terme .....	50
Objectifs.....	51

Patients et méthodes.....	52
1. Type d'étude .....	52
2. La population étudiée .....	52
3. La procédure de l'étude .....	52
3.1 Evaluation de l'efficacité clinique.....	53
3.2 Evaluation de l'efficacité radiologique .....	53
3.3 Evaluation de la tolérance du traitement et de l'observance .....	53
3.4 Analyses statistiques .....	54
Résultats.....	55
1. Caractéristiques démographiques et cliniques .....	55
2. Efficacité clinique.....	59
2.1 Nombre de poussées à un an de traitement .....	59
Analyse sur la population globale (54 patients).....	59
Analyse sous-groupe patients traités par teriflunomide (21 patients).....	59
Analyse sous-groupe patients traités par diméthyl fumarate (33 patients) .....	60
Analyse sous-groupe : traitement de fond antérieur ou naïf de traitement .....	60
2.2 Efficacité sur l'EDSS, évaluation à 1 an de traitement .....	60
3. Efficacité radiologique.....	61
4. Tolérance des traitements .....	62
4.1 La tolérance globale .....	62
4.2 La tolérance biologique.....	66
4.3 Traitements symptomatiques associés aux effets secondaires .....	67
4.4 Arrêts de traitement.....	68
5. Questionnaire d'observance.....	69
6. Formes progressives .....	70
Discussion.....	71
Caractéristiques démographiques et cliniques.....	71
Taux annualisé de poussées.....	72
Evaluation du score de handicap .....	73
Données d'imagerie.....	73
Tolérances des traitements .....	74
L'observance thérapeutique.....	78
Limites de l'étude.....	79
Conclusion .....	80
Références.....	81

## Liste des illustrations et annexes

Tableau 1 : Récapitulatif des différents traitements de la SEP .....	26
Tableau 2 : Facteurs prédictifs de formes bénignes ou agressives .....	29
Tableau 3 : Caractéristiques de la population de TEMSO .....	33
Tableau 4 : Caractéristiques démographiques, cliniques et IRM à l'inclusion des patients de TEMSO.....	34
Tableau 5 : Résultats cliniques et IRM de l'étude TEMSO, population en ITT .....	35
Tableau 6 : Evènements indésirables dans l'étude TEMSO .....	36
Tableau 7 : Critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude TOWER.....	36
Tableau 8: Caractéristiques démographiques, cliniques et IRM à l'inclusion des patients randomisés de TOWER.....	38
Tableau 9: Résultats de l'étude TOWER, population en ITT .....	38
Tableau 10: Principaux évènements indésirables dans l'étude TOWER .....	39
Tableau 11: Critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude DEFINE .....	43
Tableau 12: Caractéristiques démographiques, cliniques et IRM à l'inclusion (ITT).....	44
Tableau 13: Résultats cliniques et IRM de l'étude DEFINE, population en ITT .....	45
Tableau 14: Evènements indésirables dans l'étude DEFINE .....	46
Tableau 15: Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude CONFIRM .....	46
Tableau 16: Caractéristiques démographiques des patients, population en ITT .....	47
Tableau 17: Résultats cliniques et IRM de l'étude CONFIRM, population en ITT .....	48
Tableau 18: Evènements indésirables dans l'étude CONFIRM .....	49
Tableau 19: Caractéristiques démographiques, cliniques et évaluations IRM de nos patients .....	57
Tableau 20: Effets indésirables dans la population globale et les groupes diméthyl fumarate et teriflunomide ...	64
Tableau 21: Motifs des arrêts des traitements.....	68
Tableau 22: Fréquences des différents motifs d'oubli de prise du traitement.....	69
Figure 1: Diagramme des flux, nombre de patients inclus dans l'étude et ayant poursuivi le traitement ...	56
Figure 2: Nombre de traitements antérieurs aux per os utilisés .....	58
Figure 3: Motifs d'arrêt des traitements antérieurement utilisés.....	58
Figure 4: Effets secondaires dans la population globale.....	63
Figure 5: Principaux effets secondaires sous diméthyl fumarate et teriflunomide .....	65
Figure 6: Profil évolutif des lymphocytes au cours du traitement .....	66
Figure 7: Profil évolutif des lymphocytes chez les patients sous diméthyl fumarate ayant présenté une lymphopénie.....	67
Annexe 1 : Carte de prévalence de la sclérose en plaques en France.....	87
Annexe 2: Risque de récurrence de SEP chez les apparentés d'un sujet atteint.....	87
Annexe 3: Description phénotypique pour les formes récurrentes rémittentes, de 1996 à 2013.....	88
Annexe 4: Description phénotypique pour les formes progressives, de 1996 à 2013 .....	89
Annexe 5: âge d'apparition de la SEP et âge d'atteinte d'un score de handicap EDSS irréversible à 4,6 et 7, ...	90
Annexe 6: Deux stades de progression du handicap .....	90
Annexe 7 : Critères de Poser (1983) .....	91
Annexe 8 : Critères de Barkhof.....	91
Annexe 9 : Critères Mc Donald 2001.....	92
Annexe 10 : Critères Mc Donald 2005.....	93
Annexe 11 : Critères Mc Donald 2010.....	94
Annexe 12: Chronologie du développement des traitements dans la sclérose en plaques .....	95
Annexe 13 : Echelle EDSS .....	96
Annexe 14 : Score de Rio et Rio modifié.....	97
Annexe 15 : Questionnaire d'observance.....	98
Annexe 16 : Réseaux SEP en France .....	99

# Liste des abréviations

AG: Acétate de Glatiramère

ALAT: ALanine AminoTransférase

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

BH: Bilan Hépatique

BHE: Barrière Hémato Encéphalique

CIS: Syndrome Cliniquement Isolé

CMV: CytoMégaloVirus

DHODH : DiHydro-Orotate DésHydrogenase

DMF: DiMéthyl Fumarate

EBV: Epstein Barr Virus

ECTRIMS: European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis

EDSS: Expanded Disability Status Scale

EI: Evènement Indésirable

FCS: Fausse Couche Spontanée

FDA: Food and Drug Administration

FIS: Fatigue Impact Scale

FLAIR: FLuid Attenuated Inversion Recovery

HHV: Human Herpes Virus

IC: Intervalle de Confiance

INF: INterFeron

IM: Intra Musculaire

ITT: Intention de Traiter

IV: Intra Veineux

IVG: Interruption Volontaire de Grossesse

JC: John Cunningham

LEMP: LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive

LT: Lymphocyte T

MMF: MonoMéthyl Fumarate

NFS: Numération de Formule Sanguine

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

RR: Récurrente Rémittente

SC: Sous Cutanée

SEP: Sclérose En Plaques

SF-36: Short Form-36

SNC: Système Nerveux Central

TAP: Taux Annualisé de Poussées

TSQM : Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

# Introduction

## 1. La sclérose en plaques

### 1.1 Définition

La sclérose en plaques (SEP) est la première cause de handicap d'origine non traumatique chez le sujet jeune. Il s'agit d'une pathologie auto-immune chronique qui touche le système nerveux central (SNC) dont l'origine est un mécanisme à la fois inflammatoire et neurodégénératif. La sclérose en plaques a été définie en 1868 par J-M Charcot (Murray, 2009), les premières descriptions cliniques qui évoquaient cette pathologie date du XIV<sup>ème</sup> et XIX<sup>ème</sup> siècle.

### 1.2 Epidémiologie

Dans le monde, la sclérose en plaques affecte environ 2 millions de personnes (Kingwell et al., 2013). A la date du 31 décembre 2012, 99 123 personnes sont atteintes de sclérose en plaques en France (Moreau et al., 2015), dont 70 963 femmes et 28 148 hommes. La prévalence nationale (annexe 1) est de 151,2 / 100 000 habitants (Moreau et al., 2015). La prévalence mondiale est de 117,4 /100 000 habitants (Moreau et al., 2015). En France, l'incidence est de 6,8 /100 000 habitants (Leray et al., 2016). Depuis les trente dernières années, la répartition homme-femme s'est modifiée avec un sexe ratio femme/homme de 1,68 en 1960 à 2,45 en 2005 (Leray et al., 2016). Cette augmentation de ratio n'est observée que pour les formes récurrentes. La proportion de femmes est plus importante dans les formes récurrentes rémittentes que dans les formes secondairement progressives (Confavreux and Vukusic, 2006a; Kalincik et al., 2013). L'âge de début moyen est 29,6 +/- 9,5 ans (Confavreux and Vukusic, 2006a).

### 1.3 Etiologies

L'étiologie de la SEP est encore mal connue, elle est d'origine multi factorielle avec une composante génétique et intervention de facteurs environnementaux. On sait qu'il existe un gradient nord-sud, avec une prévalence plus importante au nord. Le rôle des facteurs environnementaux a été suggéré à la suite d'études de migration et de l'observation de ce gradient nord-sud. En effet, une migration dans l'enfance, avant l'âge de 15 ans, d'un pays de faible prévalence vers un pays de forte prévalence est associée à un risque de développer une SEP à une prévalence identique du pays d'accueil (Laplaud and Confavreux, 2006). Ceci évoque l'implication de facteurs environnementaux particulièrement dans l'enfance. De nombreux facteurs environnementaux ont été mis en cause, notamment des virus (HHV-6, EBV, CMV...), carences en vitamine D, consommation de tabac. Belbasis a réalisé une récente méta-analyse sur les facteurs environnementaux. Sur 44 facteurs de risques étudiés, seulement 3 ont une forte crédibilité épidémiologique : une infection ancienne à EBV (IgG anti-EBNA positif), mononucléose infectieuse et le tabac (Bebasis et al., 2015). Selon les méta-analyses, le tabac augmenterait le risque de 1,5 à 2 de développer une SEP (Handel et al., 2011; Hawkes, 2007). L'hypothèse de la vitamine D soulève à nouveau beaucoup d'intérêt. Un PHRC (programme hospitalier de recherche clinique) national est en cours (D-lay MS) pour savoir si de fortes doses de vitamine D (1 ampoule tous les 14 jours) permettrait de diminuer le risque d'évolution vers une SEP cliniquement ou radiologiquement définie après un CIS. La littérature sur la vitamine D ne cesse d'évoluer. Des taux bas d'hydroxy vitamine D augmentent le risque de SEP, de même que le risque de poussées (Ascherio et al., 2010). Sur le plan génétique, les jumeaux monozygotes ont un risque plus élevé de SEP que les jumeaux dizygotes, si l'un des jumeaux est atteint (annexe 2). L'association entre SEP et les allèles du complexe majeur d'histocompatibilité a été identifiée dans les années 70. Le génotype DRB1\*15 :01 est corrélé à une augmentation du risque de SEP (Compston and Coles, 2008) (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium et al., 2011). D'autres allèles ont été identifiés et associés à un risque de SEP, DRB1\*03:01, DRB1\*13 :03, DQB1\*02 :01 (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium et al., 2011). En effet, l'étude du génome par GWAS (Genome Wide Association Studies), a permis d'identifier plus de 20 loci associés à un risque de SEP (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium et al., 2011). Il n'y a pas d'évidence pour une association génétique avec l'évolution clinique, la sévérité de la maladie ou le mois de naissance (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium et al., 2011).

## 1.4 Physiopathologie

La sclérose en plaques est à la fois une pathologie dysimmunitaire et neurodégénérative. Le SNC est un organe dit « immunologiquement privilégié », par son isolement relatif grâce à la barrière hémato encéphalique et l'absence de drainage lymphatique. Les poussées sont liées à des lésions focales inflammatoires démyélinisantes qui sont caractéristiques de cette maladie, on parle de « plaques ». Le principal mécanisme à l'origine des symptômes d'une poussée est le bloc de conduction qui est secondaire à la démyélinisation. Plusieurs mécanismes de démyélinisation ont été décrits à savoir la cytotoxicité cellulaire des lymphocytes CD 8, la toxicité des facteurs solubles libérés par les cytokines, monoxyde d'azote et le complément peut directement léser la myéline (Brochet, 2015). Les infiltrats inflammatoires sont constitués de cellules mononuclées, de macrophages, de plasmocytes, de lymphocytes T et B. A la phase aiguë de la démyélinisation il peut exister une perte axonale par transection axonale (Dimitri, 2009). Puis, une dégénérescence wallerienne induit une perte axonale (Dimitri, 2009). L'atrophie cérébrale est un marqueur de perte axonale, celle-ci semble corrélée au handicap.

## 1.5 Formes cliniques

Selon les définitions phénotypiques de Lublin et Reingold en 1996, on distinguait quatre formes cliniques de SEP. Celles avec poussées : SEP récurrentes rémittentes (RR) avec ou sans séquelle, les formes secondairement progressives avec ou sans poussée, les progressives primaires et les formes progressives avec poussées (Vollmer, 2007). Environ 85% des cas débutent par une forme RR et 15% une forme progressive primaire (Compston and Coles, 2008).

En 2013, Lublin et al. proposent de nouvelles définitions qui donnent un caractère évolutif de la maladie.

Le syndrome cliniquement isolé (CIS) est un épisode clinique avec une symptomatologie focale ou multi focales qui évoque une pathologie démyélinisante. Jusque-là, le CIS ne faisait pas partie de la description phénotypique de la SEP. Le CIS est maintenant reconnu comme la première présentation d'une maladie inflammatoire démyélinisante qui peut être une sclérose en plaques, mais ne remplissant pas les critères de dissémination temporelle (Lublin et al., 2014).

On parle actuellement de SEP récurrente rémittente active ou non active (annexe 3). L'activité

de la maladie correspond aux poussées cliniques ou à l'activité radiologique, avec de nouvelles lésions prenant le contraste en T1 gadolinium ou à de nouveaux hypersignaux T2 sur l'IRM cérébrale ou élargissement de ces derniers.

Concernant les formes progressives on distingue 4 sous-groupes (annexe 4) :

- Active avec progression
- Active sans progression
- Non active avec progression
- Non active et sans progression (maladie stable)

Certaines formes progressives présentent une accumulation du handicap dès le début de la maladie et d'autres après une phase initiale de poussées.

Classiquement, pour les formes RR il s'agit de jeunes femmes avec des poussées initiales sensitives et des névrites optiques alors que pour les formes PP il s'agit d'un homme d'âge moyen (40 ans) avec un tableau de paraparésie ou d'ataxie d'évolution progressive.

L'âge moyen de début de la maladie est entre 20 et 40 ans, moins de 10% des patients sont diagnostiqués avant l'âge de 16 ans (Vollmer, 2007). Les patients avec une forme progressive sont plus âgés au début de la maladie que les patients avec une forme RR, respectivement 39,3 ans +/- 11,3 et 29,6 ans +/- 9,5 (Confavreux and Vukusic, 2006a).

Les principales manifestations cliniques initiales sont sensitives (45,4%) puis visuelles (neuropathie optique) (17,2%), suivies d'un déficit moteur d'installation insidieuse (13,9%) (Weinshenker et al., 1989). D'autres symptômes initiaux sont retrouvés : vertiges, ataxie, syndrome cérébelleux, atteinte des paires crâniennes, troubles vésico-sphinctériens, troubles cognitifs. Tous ces signes peuvent survenir dans le cadre d'une poussée ou de façon insidieuse. La notion de poussées « cognitives » est récente (Pardini et al., 2014).

## 1.6 Histoire naturelle

La sclérose en plaques est une maladie chronique et évolutive. On dispose de nombreuses études épidémiologiques de suivi longitudinal permettant de mieux connaître l'évolution de la maladie. Plus les patients débutent leur maladie jeune, plus ils atteindront un score de handicap irréversible jeune (annexe 5). L'âge médian pour atteindre un score de handicap irréversible, quelle que soit la forme évolutive, était 44,3 ans, 54,7 ans et 63,1 ans respectivement pour l'EDSS 4, EDSS 6 et EDSS 7 (Confavreux and Vukusic, 2006b). Le délai médian pour atteindre un score EDSS de 4, 6 et 7 était respectivement 8, 20 et 30 ans (Vukusic and Confavreux,

2007). Leray distingue 2 stades de la maladie, une phase précoce qui correspond au début de la maladie jusqu'à l'atteinte d'un EDSS 3 et une phase tardive : au-delà de l'EDSS 3 à 6. Les facteurs pronostics d'évolution plus rapide du handicap seraient un âge de début plus tardif, le sexe masculin, une récupération incomplète à la suite de la première poussée et le nombre de poussées lors des deux premières années d'évolution de la maladie (Leray et al., 2010). Ces facteurs pronostics n'influencent pas la deuxième phase. Celle-ci évolue de façon indépendante de la première, c'est-à-dire une fois l'EDSS 3 atteint l'évolution de la maladie est la même pour tous (annexe 6) (Leray et al., 2010). Le nombre de poussées lors des deux premières années est associé à une probabilité plus importante de conversion en forme secondairement progressive (Scalfari et al., 2010). Après 25 ans d'évolution, 80% des patients présentant une SEP-RR ont évolué vers une forme secondairement progressive (Scalfari et al., 2010). Le taux de conversion annuel en forme secondairement progressive est de 2 à 3% (Confavreux and Vukusic, 2006a). Le taux de poussées diminue avec l'évolution de la maladie. Comparativement à la population générale, ces patients ont un taux de mortalité augmenté, avec une espérance de vie diminuée de 7 à 14 ans. La SEP est à l'origine de complications systémiques. Selon les études, les patients décèdent de leur SEP dans 41 à 75% des cas (Scalfari et al., 2013). Selon l'équipe rennaise, l'excès de mortalité n'apparaît qu'après 20 ans d'évolution de la maladie. Les principales causes du décès retrouvées étaient les suivantes : SEP (52,3%), cancer (14%), maladies cardiovasculaires (9,4%), infections (5%), suicide (3,5%) accident (3,4%) (Leray et al., 2015).

### 1.7 Les critères diagnostiques

Le diagnostic repose sur une dissémination spatiale et temporelle et l'exclusion des diagnostics différentiels, par la clinique, les données biologiques et l'analyse du liquide céphalorachidien. Jusqu'en 2001, les critères utilisés étaient ceux de Poser 1983 (annexe 7), puis les critères de Mac Donald ont été publiés en 2001 (annexe 9), révisés en 2005 (annexe 10) (Polman et al., 2005) et 2010 (annexe 11) (Polman et al., 2011). Cette évolution des critères s'est faite parallèlement à l'évolution des techniques d'imagerie. Récemment, les membres du groupe MAGNIMS (MAGNetic resonance Imaging in Multiple Sclerosis) proposent des révisions de certains critères IRM dans le diagnostic de la SEP, notamment concernant la dissémination spatiale, avec la présence d'au moins trois lésions pour caractériser l'implication péri ventriculaire, la présence d'une lésion du nerf optique (Filippi et al., 2016). Ils proposent de ne pas distinguer les lésions symptomatiques des non symptomatiques.

## 2. Traitements de la sclérose en plaques

### 2.1 Traitement des poussées

La poussée est l'expression clinique d'une inflammation aiguë. Il s'agit de l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques ou de la réapparition d'anciens symptômes neurologiques, persistant plus de 24 heures, en l'absence de facteurs favorisant les fluctuations de l'état neurologique (fièvre, chaleur, fatigue). Ces symptômes sont précédés d'une période de stabilité d'au moins 30 jours. Le traitement des poussées repose sur la corticothérapie (méthylprednisolone) en intraveineux (IV) à forte dose, 1 gramme par jour pendant 3 à 5 jours selon la sévérité de la poussée. Il en est de même pour les névrites optiques. Beck et al. dans l'ONTT (Optic Neuritis Treatment Trial) ont montré une accélération de la récupération visuelle avec un traitement par corticoïdes IV, mais il n'y avait pas d'amélioration du niveau de récupération à un an, par rapport au groupe traité par de faibles doses de corticoïdes per os ou par placebo (Beck et al., 1992). En revanche, il n'existait pas de différence significative sur l'efficacité entre le groupe corticoïdes per os et le placebo, de plus, le taux de rechutes était plus important dans le groupe corticoïdes per os. Grâce à leur action anti-inflammatoire les corticoïdes permettent une récupération plus rapide de la poussée. L'étude COPOUSEP a montré une non infériorité des corticoïdes à forte dose (1000 mg de méthylprednisone) per os versus une administration intra veineuse sur le handicap à un mois de la poussée et un même profil de sécurité (Le Page et al., 2015).

### 2.2 Traitement de fond : l'arsenal thérapeutique

Le premier traitement de fond approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) est l'interféron bêta 1-B en 1993 et par l'agence de médecine européenne en 1995. Il existe depuis de nombreuses avancées thérapeutiques.

Les différentes molécules de l'arsenal thérapeutique (tableau 1) actuellement disponibles sont les suivantes :

- Les immunomodulateurs :
  - Les Interférons (IFN) bêta 1-a (Avonex®, Rebif®, Plegridy®), bêta 1-b (Betaferon®, Extavia®)
  - L'acétate de glatiramère (AG) (Copaxone®)
  - Le teriflunomide (Aubagio®)
  - Diméthyl fumarate (Tecfidera®)
  
- Les immunosuppresseurs :
  - La mitoxantrone (Elsep®)
  - Le natalizumab (Tysabri®)
  - Le fingolimod (Gilenya®)
  - L'alemtuzumab (Lemtrada®)
  
- D'autres traitements hors AMM sont parfois utilisés : le mycophénolate mofétil (Cellcept®), l'azathioprine (Imurel®), le cyclophosphamide (Endoxan®), le rituximab (mabthera®).
  
- D'autres produits sont en cours d'étude, notamment des anticorps monoclonaux, à savoir le daclizumab, l'ocrélizumab.

Ainsi, Ransohoff propose trois phases dans le développement des traitements de la SEP (annexe 12) (Ransohoff et al., 2015). La première aire (de 1993 à 2003) correspond aux traitements injectables de première ligne. La seconde (de 2003 à 2009), est marquée par l'autorisation de mise sur le marché du natalizumab et du fingolimod. La troisième aire (de 2009 à nos jours) comprend les traitements de première ligne per os (diméthyl fumarate et teriflunomide), l'alemtuzumab dont l'utilisation est autorisée dans l'Union Européenne, l'Australie, le Canada et les USA. D'autres agents cités ci-dessus sont en cours d'étude.

## 2.3 Tableau récapitulatif des différents traitements

**Tableau 1** : Récapitulatif des différents traitements de la SEP

	<b>Posologie</b>	<b>Réduction de l'ARR (à la fin des études)</b>	<b>Réduction EDSS</b>	<b>Lésion T2 Réduction</b>	<b>Gado Réduction</b>	<b>Tolérance</b>
<b>INF β1b</b>	8 MUI SC 1 jour sur 2	33,9%	NS	75%	83%	Syndrome pseudo grippal, Perturbation hépatique, dépression
<b>INF β1a</b>	30 µg IM/semaine	18,3%	37,2%	NS	50%	
<b>INF β1a</b>	44 µg SC 3/semaine	32,4%	30%	78%	88%	
<b>Acétate de Glatiramère</b>	20 mg SC /jour	29,2%	NS	30%	35%	Réaction au site d'injection, Palpitations, lipoatrophie
<b>Teriflunomide</b>	14 mg per os /jour	31,5% 36,3%	29,8% 32,5%	67% -	80% -	Diminution densité capillaire, Perturbation hépatique, Troubles gastro intestinaux
<b>Diméthyl Fumarate</b>	240 mg per os 2/jour	44% 52,7%	NS 38%	71% 85%	74% 90%	Flush, Troubles gastro intestinaux, lymphopénie, perturbation hépatique
<b>INF pégylé</b>	125 µg SC/ 2 sem	36%	38%	67%	86%	Réaction au site d'injection, sd pseudo grippal, céphalées
<b>Mitoxantrone</b>	12 mg/m <sup>2</sup> IV/ 3 mois	65,7%	63,6%	γ	84%	Cardiotoxicité, leucémie aigüe myéloïde
<b>Natalizumab</b>	300mg IV/ 4 semaines	68,5%	42 %	83%	92%	LEMP
<b>Fingolimod</b>	0,5 mg per os /jour	55% 47,5%	28% NS	74%	82%	Bradycardie, bloc auriculo ventriculaire, œdème maculaire
<b>Alemtuzumab</b>	12mg IV 5 jours et à 1 an 12mg IV 3 jours	54,9 % 49 % (vs INF b 1a)	NS 42%	* **	* **	Réaction à l'injection, Maladie auto immune

\* Proportion de patients présentant de nouvelles lésions T2 ou prise de contraste, respectivement 48 et 7 %. \*\* Proportion de patients présentant de nouvelles lésions T2 ou prise de contraste, respectivement 46 et 9 %. (Comparaison faite avec l'INF b 1a). γ : Nombre de lésions significativement diminué dans le groupe mitoxantrone. NS : non significatif. Données recueillies à partir des études pivots.

## 2.4 Autres mesures thérapeutiques

Une prise en charge globale est à associer aux traitements spécifiques de la maladie. Plusieurs symptômes sont fréquemment observés chez ces patients. La fatigue est le symptôme le plus fréquemment retrouvé, qui affecte 50 à 80 % des patients (Induruwa et al., 2012). La fatigue est un symptôme subjectif qui peut altérer la qualité de vie des patients. La définition proposée par la Société de la SEP du Royaume-Uni est un sentiment de fatigue qui survient après une activité légère (« it is an overwhelming sense of tiredness that often occurs after a very little activity ») (Multiple Sclerosis Society UK). La fatigue est parfois traitée par amantadine à la dose de 200 mg par jour (hors AMM). Les thérapies cognitives et comportementales sont en cours d'exploration pour la prise en charge de la fatigue. La spasticité est un symptôme qui peut parfois invalider les patients et être à l'origine de douleurs. Les traitements pharmacologiques utilisés sont le baclofène (hors AMM), dantrolène (Guide ald actualisation sep). En cas de spasticité focale des injections de toxines botuliques pourront être réalisées. Si la spasticité est diffuse, limitant la rééducation et les soins de nursing, il pourra être discuté de l'intérêt du baclofène intra-thécal par pompe (Guide ald actualisation sep). Des antalgiques spécifiques peuvent être utilisés pour la prise en charge des douleurs neuropathiques : les anti-épileptiques (gabapentine neurontin®, prégabaline lyrica®, carbamazépine tégrétol®) et les anti-dépresseurs tricycliques (amitryptiline laroxyl®, clomipramine anafranil®). Selon les troubles vésico-sphinctériens différentes stratégies sont possibles. Les anticholinergiques sont utilisés en première intention dans l'hyperactivité vésicale avec absence de résidu post mictionnel évalué par l'échographie. En cas de dyssynergie vésico sphinctérienne avec présence d'un résidu post mictionnel, les alpha-bloquants (alfuzosine, tamsulosine) sont utilisés en première intention (Guide ald actualisation sep) . D'autres troubles sont décrits par les patients, à savoir des troubles génito-sexuels, des troubles de transit, des syndromes dépressifs, des troubles de déglutition et dysarthrie. La prise en charge de ces symptômes n'est pas spécifique de la SEP et le traitement sera le même que pour la population générale.

## 2.5 La stratégie thérapeutique

Dans l'absolu, les objectifs des traitements sont de contrôler l'inflammation, de réparer les lésions myéliniques et de protéger l'axone. Actuellement, les traitements permettent de répondre au premier objectif : le contrôle de l'inflammation, c'est à dire diminuer la fréquence et l'intensité des poussées et diminuer le risque de nouvelles lésions IRM. La progression du handicap est encore peu contrôlée par les thérapeutiques disponibles.

Le handicap se mesure grâce à l'échelle spécifique de Kurtzke ou EDSS (Expanded Disability Status Scale) (annexe 13) (Kurtzke, 1983). Cette échelle varie de 0 à 10, correspondant respectivement à un patient asymptomatique et au décès en lien avec la SEP.

Les traitements actuellement disponibles diminuent la fréquence des poussées et le nombre de lésions IRM, et pour certains diminuent la progression du handicap. Auparavant, le traitement de fond était débuté lorsque les patients présentaient au moins deux poussées dans les deux dernières années, témoignant d'une activité de la maladie. Depuis une dizaine d'années, la vision de la mise en route de ces traitements a changé. L'étude CHAMPS en 2000 (étude randomisée en double aveugle versus placebo) visait à déterminer si le traitement par INF bêta 1a (avonex®) après un premier évènement démyélinisant associé à des lésions IRM diminuait l'incidence de la SEP cliniquement définie. Cette étude a montré une réduction du risque de SEP cliniquement définie après la mise en route du traitement par IFN bêta 1a dès la première poussée (Jacobs et al., 2000). D'autres études ont confirmé ces résultats avec d'autres IFN et l'AG (Comi et al., 2009, 2001; Kappos et al., 2007). De plus, on sait que le nombre de poussées lors des deux premières années de la maladie est fortement corrélé à une atteinte plus précoce de l'EDSS 3, et que c'est sur cette première phase de la maladie que l'on peut agir (Leray et al., 2010). L'idée actuelle est de traiter tôt et en fonction de la sévérité initiale de la maladie « de traiter fort ». On parle d'escalade thérapeutique ou d'induction. L'induction thérapeutique est réservée aux patients avec une maladie très active et agressive (Edan and Le Page, 2013). Les critères cliniques et paracliniques d'une SEP agressive sont les suivants : une SEP RR, patient âgé de moins de 40 ans, avec au moins deux poussées au cours de la dernière année, un score EDSS supérieur ou égal à 4, une aggravation du score EDSS secondaire à une poussée, et la présence d'au moins deux nouvelles lésions prenant le contraste à l'IRM après injection de gadolinium (Edan and Le Page, 2013).

L'équipe barcelonaise travaille sur les facteurs prédictifs d'évolution de la maladie vers une forme bénigne ou agressive. Identifier précocement quel patient est à risque de développer un

handicap est essentiel dans la stratégie thérapeutique. Des facteurs prédictifs cliniques et paracliniques ont été identifiés (tableau 2) (Tintore et al., 2015).

Tableau 2 : Facteurs prédictifs de formes bénignes ou agressives

	<b>Formes bénignes</b>	<b>Formes agressives</b>
<b>Poussée initiale</b>	Névrite optique	Autres localisations
<b>Ponction lombaire</b>	Pas de bande oligoclonale	Présence de bandes oligoclonales
<b>IRM cérébrale</b>	Peu de lésions IRM en T2 Pas de prise de contraste	Plus de 10 lésions en T2 Prise de contraste
<b>Evolution IRM à 1 an</b>	Pas de nouvelle lésion Pas de prise de contraste	+ 3 hyper signaux dans 70 % des cas Prise de contraste

Lors de l'évaluation d'un patient plusieurs questions se posent ; quel est le pronostic individuel, quels sont les risques et bénéfiques. Il faudra prendre en compte les facteurs sociaux (mode de vie, travail, projet de grossesse) et l'opinion du patient vis-à-vis des injections (Sedal et al., 2014). Les traitements de première ligne injectables sont les interférons et l'acétate de glatiramère. Les modalités d'administration des traitements injectables sont détaillées dans le tableau 1. Depuis peu, l'INF bêta 1a est disponible en injection toutes les deux semaines sous forme pégylée (plegridy®) (Calabresi et al., 2014; Kieseier et al., 2015). Ces deux classes thérapeutiques sont considérées d'efficacité globalement équivalente. En effet, l'étude REGARD comparait l'interféron bêta 1a à l'acétate de glatiramère chez des patients ayant une SEP RR. Le critère de jugement principal était le délai jusqu'à la première poussée sur une période de 96 semaines (Mikol et al., 2008). Il n'existait pas de différence concernant ce jugement de critère principal. L'étude INCOMIN (INdependent COMparison of INterferons) comparait l'interféron bêta 1a au bêta 1b (Durelli et al., 2002). Celle-ci retrouvait une efficacité plus importante de l'IFN bêta 1b avec 51% des patients libres de poussées versus 36% pour le groupe INF bêta 1a (p=0,003). Ces traitements ont montré une sécurité d'emploi. Cependant, la réalisation d'injection de SC ou d'IM n'est pas toujours bien tolérée. Si un traitement de première ligne injectable est mal toléré il est conseillé de faire un switch pour un autre traitement de première ligne (Sorensen, 2014). Une alternative sont les nouveaux traitements

de première ligne par voie orale : le diméthyl fumarate (tecfidera®) ou le teriflunomide (aubagio®). A ce jour, les traitements oraux de première ligne n'ont pas été comparés entre eux ni même avec les injectables. En revanche, si le traitement de première ligne bien conduit est non efficace il conviendra de passer à un traitement de 2ème ligne. Il n'existe pas de définition précise de l'inefficacité du traitement. L'équipe barcelonaise a proposé un score d'évaluation de la réponse au traitement des patients atteints de SEP-RR après 1 an de traitement par INF- $\beta$ . Il s'agit du score de Rio modifié (Sormani et al., 2013) (annexe 14) est une version simplifiée du score de Rio (Río et al., 2009). Il tient compte du nombre de poussées et du nombre de nouvelles lésions T2 (Sormani et al., 2013). Il est coté de 0 à 3. Ce score est hautement prédictif de la fréquence des poussées et de la progression du handicap les 3 années suivantes (Sormani et al., 2013). Si le score est égal à zéro le patient est considéré répondeur au traitement. Si le score est égal à 2 ou 3, il est non répondeur. Enfin, si le score est intermédiaire, égal à 1, une évaluation clinique et IRM est préconisée à 6 mois. Si le patient n'a pas eu de poussée et a moins de 2 nouvelles lésions en T2, le patient est considéré répondeur, alors que si il a présenté une poussée ou plus, ou, au moins 2 nouvelles lésions T2, il est considéré non répondeur. Ce score donne l'idée d'une médecine personnalisée, cependant, il n'est pas validé pour les autres traitements.

Les traitements de 2ème ligne disponibles sont le fingolimod (gilenya®), natalizumab (tysabri®) et la mitoxantrone (elsep®). Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne peuvent être instaurés d'emblée en cas de forme agressive. Les critères cliniques et paracliniques d'une SEP agressive sont les suivants : une SEP RR, patient âgé de moins de 40 ans, au moins deux poussées au cours de la dernière année, un score EDSS supérieur ou égal à 4, une aggravation du score EDSS secondaire à une poussée, et la présence d'au moins deux nouvelles lésions prenant le contraste en IRM après injection de gadolinium (Edan and Le Page, 2013).

## 2.6 L'adhérence au traitement

Le terme d'adhérence comprend trois paramètres : l'acceptation de la maladie et de la nécessité du traitement, la poursuite et la compliance au traitement (Costello et al., 2008). De façon générale, les patients souffrant de maladies chroniques suivent la prescription médicamenteuse correctement seulement dans 50 à 60% des cas (Jongen et al., 2011). Il existe deux types d'observance, les oublis de dose et l'arrêt du traitement (Jongen et al., 2011). Tremlett et al. rapportent qu'un patient sur dix oublie plus de dix doses sur une période de 6 mois (Tremlett et al., 2008). Les différents auteurs s'accordent à dire que l'arrêt de traitement a lieu préférentiellement dans les douze premiers mois de traitement. Les études sur l'observance de traitements concernent les traitements injectables. Soixante à 76% des patients traités pour une sclérose en plaques adhèrent au traitement pendant 2 à 5 ans (Costello et al., 2008). Un des obstacles majeur à l'observance est la réalisation d'injection intra musculaire ou sous cutanée. Ces injections sont source de douleurs, d'effets secondaires (à type de syndrome pseudo grippal pour les interférons, de troubles cutanés pour l'acétate de glatiramère), d'anxiété et d'évitement. On suppose ainsi, que les traitements immunomodulateurs per os permettent une meilleure adhérence au traitement que les injectables. A ce jour, il existe peu de littérature à ce sujet puisque ces traitements per os sont plus récents. On sait que les patients mal observant sont plus à risque de poussées (Decoo and Vokaer, 2015).

### 3. Les traitements de première ligne per os : le teriflunomide et diméthyl fumarate

#### 3.1 Le teriflunomide

##### Mode d'action

###### *Pharmacodynamie :*

Le teriflunomide est un métabolite actif du léflunomide, utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il inhibe de manière sélective et réversible l'enzyme mitochondriale, la dihydro-orotate déshydrogénase (DHODH), nécessaire à la synthèse de pyrimidine (Confavreux et al., 2012). L'activation et la prolifération des lymphocytes T et B sont bloquées car celles-ci nécessitent la synthèse de pyrimidine. Dans les études in vitro, l'inhibition de la DHODH est à l'origine de l'inhibition de l'uridine mono phosphate, de la synthèse de pyrimidine, de la synthèse des purines, de l'ADN et de l'ARN et inhibe la prolifération des lymphocytes T et B (Garnock-Jones, 2013). De plus, le teriflunomide inhiberait les tyrosines kinases et diminuerait la production de cytokines (Warnke et al., 2013). A noter, la voie de récupération de la pyrimidine est indépendante de la DHODH, le teriflunomide n'agit donc pas sur cette voie. Les cellules qui dépendent de cette voie de récupération, telles que les cellules du système hématopoïétique, ne sont pas affectées par le teriflunomide, le risque de cytopénie est donc diminué (Gold and Wolinsky, 2011). Ce traitement est considéré cytostatique (propriété de bloquer la synthèse cellulaire) et non cytotoxique.

###### *Pharmacocinétique :*

Le teriflunomide est rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale est atteinte entre 1 et 4 heures après l'administration (Garnock-Jones, 2013). Sa demi-vie est de 18-19 jours. L'élimination se fait par un métabolisme hépatique. L'élimination plasmatique est très lente, et prend environ huit mois pour atteindre une concentration < 0,002 mg/ml après l'arrêt du traitement. Celle-ci peut prendre jusqu'à deux ans du fait des variations individuelles. Cette élimination plasmatique peut être accélérée par l'administration de cholestyramine, à la dose de 8 grammes, trois fois par jour pendant 11 jours ou de 50 grammes de charbon activé pendant 11 jours, ce qui diminue de plus de 98% la concentration de teriflunomide (Garnock-Jones, 2013).

### Effacité clinique et radiologique lors des essais cliniques

Trois études ont permis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

**L'étude TEMSO**, est une étude multicentrique, réalisée en double aveugle versus placebo visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du teriflunomide aux doses de 7 et 14mg (O'Connor et al., 2011). Cette étude a inclus 1086 patients, exposés au traitement, dont 363 dans le groupe placebo, 365 et 358 respectivement dans les groupes teriflunomide 7 et 14 mg.

- La population traitée (tableau 3)

**Tableau 3** : Caractéristiques de la population de TEMSO

<b>Age (en années)</b>	18-55 ans
<b>Critères diagnostiques</b>	Mac Donald 2001
<b>Forme clinique</b>	Récurrente avec ou sans progression
<b>Score EDSS</b>	Inférieur ou égal à 5,5
<b>Nombre de poussées</b>	Au moins 2 les deux dernières années ou une l'année précédente, mais aucune dans les 60 jours avant randomisation
<b>Critères d'exclusion</b>	Autre maladie systémique Grossesse ou projet de grossesse

- Déroulement de l'étude

Les patients éligibles étaient randomisés en 3 groupes, selon un ratio 1 :1 :1, pour recevoir une dose de placebo, teriflunomide à la dose de 7mg ou de 14mg par jour pendant 108 semaines. Le nombre de personnes assignées était 363, 365 et 358 respectivement pour les groupes placebo, teriflunomide 7 mg et teriflunomide 14 mg. Le score EDSS était calculé à l'inclusion puis toutes les 12 semaines après l'inclusion. L'examen neurologique était réalisé à la 12<sup>ème</sup> semaine puis toutes les 24 semaines. Les biologies étaient prélevées à l'inclusion, toutes les 2 semaines pendant 24 semaines puis toutes les 6 semaines. Des IRM étaient réalisées à l'inclusion et aux semaines 24, 48, 72 et 108. Une échographie abdominale, à la recherche d'anomalie pancréatique était faite toutes les 24 semaines. Les patients devaient se rendre au centre d'étude dans les 7 jours suivant la survenue d'une suspicion de poussées.

Le critère de jugement principal était l'efficacité de ce traitement sur la réduction du taux annualisé de poussées. Les objectifs secondaires étaient l'efficacité sur la progression du handicap, l'évaluation IRM et de la fatigue évaluée par la *Fatigue Impact Scale* (FIS). Cette étude était réalisée en intention de traiter (ITT) (étude de tous patients exposés au traitement).

➤ Résultats de l'étude

Les caractéristiques démographiques, cliniques et IRM des patients à l'inclusion sont détaillées dans le tableau 4.

**Tableau 4** : Caractéristiques démographiques, cliniques et IRM à l'inclusion des patients de TEMSO

	<b>Placebo (N=363)</b>	<b>Teriflunomide 7mg (N=366)</b>	<b>Teriflunomide 14mg (N=359)</b>
<b>Caractéristiques démographiques</b>			
<b>Age moyen (années)</b>	38,4 +/- 9	37,4 +/-9	37,8 +/- 8,2
<b>Sexe féminin (%)</b>	75,8	69,7	71
<b>Délai depuis le premier symptôme de SEP (en années)</b>	8,6 +/- 7,1	8,8 +/- 6,8	8,7 +/- 6,7
<b>Poussées au cours de l'année précédente</b>	1,4 +/- 0,7	1,4 +/- 0,7	1,3 +/- 0,7
<b>Poussées au cours de deux dernières années</b>	2,2 +/- 1	2,3 +/- 1,2	2,2 +/- 1
<b>Formes de SEP (en %)</b>			
SEP RR	90,6	91	92,8
SEP SP	6,1	4,6	3,3
SEP PP	3,3	4,4	3,9
<b>Utilisation d'un traitement de fond les 2 dernières années (%)</b>			
INF bêta 1a	16	20,2	17,3
INF bêta 1b	5	6	7,5
Acétate de glatiramère	9,9	6,3	12
<b>EDSS</b>	2,68 +/- 1,34	2,68 +/- 1,34	2,67 +/- 1,24
<b>FIS</b>	53,2 +/- 37,9	50,4 +/- 35,6	50,3 +/- 35,6
<b>Evaluation IRM</b>			
<b>Charge lésionnelle totale (mL)</b>	19,34 +/-18,94	20,37 +/- 20,59	18,08 +/- 17,49
<b>Lésions rehaussées après gadolinium, nbr de patients (%)</b>	38,2	35,3	35,2

Les valeurs présentant le signe plus ou moins, sont des moyennes, +/- l'écart type.

Cette étude a montré une réduction du taux annualisé de poussées et de progression du handicap (à 3 mois) d'environ 30%, à la dose commerciale de 14 mg, et une diminution significative de la charge lésionnelle à l'IRM en T2 de 76% et une diminution du nombre de prises de contraste de 80% par rapport au placebo (tableau 5).

**Tableau 5** : Résultats cliniques et IRM de l'étude TEMSO, population en ITT

	<b>Placebo (N=363)</b>	<b>Teriflunomide 7mg (N=365)</b>	<b>Teriflunomide 14mg (N=358)</b>
<b>Taux annualisé de poussées</b>	0,54 (0,47-0,62)	0,37 (0,32-0,43)	0,37 (0,31-0,44)
Diminution relative (%)		31,2	31,5
Valeur p		< 0,001	< 0,001
<b>Progression confirmée du handicap</b>			
Pourcentage de patients (IC 95%)	27,3 (22,3-32,3)	21,7 (17,1-26,3)	20,2 (15,6-24,7)
Diminution du risque relatif (%)		23,7	29,8
Valeur p		0,08	0,03
<b>FIS, variation du score</b>	4,3 +/- 1,7	2,3 +/- 1,6	3,8 +/- 1,7
Valeur p		0,39	0,83
<b>Charge lésionnelle totale</b>			
Variation par rapport à l'inclusion	2,21 +/- 7	1,31 +/- 6,80	0,72 +/- 7,59
Diminution relative (%)		39,4	67,4
Valeur p		0,03	< 0,001
<b>Volume des lésions hyper intenses</b>			
<b>T2, variation (mL)</b>	1,67 +/- 6,47	0,81 +/- 6,18	0,39 +/- 6,90
Diminution relative (%)		44	76
Valeur p		0,04	< 0,001
<b>Lésions rehaussées après gadolinium</b>			
Nombre estimé (IC 95%)	1,33 (1,06-1,67)	0,57 (0,43-0,75)	0,26 (0,17-0,41)
Diminution relative (%)		57	80
Valeur p		< 0,001	< 0,001

➤ La tolérance

La présence d'effets secondaires et d'effets secondaires graves était similaire dans les 3 groupes. Les principaux effets secondaires (tableau 6) associés à une incidence accrue dans les groupes teriflunomide, sont les diarrhées, nausées, l'amincissement de cheveux ou une diminution de la densité capillaire et l'élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT). Aucune infection opportuniste n'a été observée.

**Tableau 6** : Evènements indésirables dans l'étude TEMSO

	<b>Placebo N=360</b>	<b>Terflunomide 7mg N=368</b>	<b>Teriflunomide 14 mg N=359</b>
	Nombre de patients (%)		
Rhinopharyngite	98 (27,2)	94 (25,5)	93 (26)
Céphalées	64 (17,8)	81 (22)	67 (18,7)
Diarrhées	32 (8,9)	54 (14,7)	64 (17,9)
ALAT ↑	24 (6,7)	44 (12)	51 (14,2)
Nausées	26 (7,2)	33 (9)	49 (13,7)
Diminution densité capillaire	12 (3,3)	38 (10,3)	47 (13,1)
Syndrome grippal	36 (10)	34 (9,2)	43 (12)

**L'étude TOWER**, est une étude multicentrique randomisée en double aveugle versus placebo visant à évaluer l'efficacité et tolérance du teriflunomide aux doses de 7 et 14 mg (Confavreux et al., 2014). Cette étude a inclus 1165 patients exposés au traitement, dont 388 dans le groupe placebo, 407 et 370 respectivement dans les groupes teriflunomide 7 et 14 mg.

- Population traitée (tableau 7)

**Tableau 7** : Critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude TOWER

<b>Age (en années)</b>	18-55 ans
<b>Critères diagnostiques</b>	Mac Donald 2005
<b>Forme clinique</b>	Récurrente avec ou sans progression
<b>Score EDSS</b>	Inférieur ou égal à 5,5
<b>Nombre de poussées</b>	Au moins 2 les deux dernières années ou une l'année précédente, mais aucune dans les 30 jours avant randomisation
<b>Critères d'exclusion</b>	Autres maladies systémiques Grossesse ou projet de grossesse, allaitement Traitements par cytokine, INF, AG dans les 3 derniers mois Traitements par natalizumab ou autre immunosuppresseur

### ➤ Déroulement de l'étude

Les patients éligibles étaient randomisés en 3 groupes, selon un ratio 1 :1 :1, pour recevoir une dose de placebo, teriflunomide à la dose de 7mg ou de 14mg par jour. La date d'arrêt du traitement était fixée 48 semaines après le dernier patient inclus. Le nombre de personnes assignées était 389, 408 et 372 respectivement pour les groupes placebo, teriflunomide 7 mg et teriflunomide 14 mg. Le score EDSS était calculé à l'inclusion puis toutes les 12 semaines après l'inclusion. Les biologies étaient prélevées toutes les 2 semaines pendant 24 semaines puis toutes les 6 semaines. Une échographie abdominale, à la recherche d'anomalies pancréatiques était faite à la 24<sup>ème</sup> semaine puis toutes les 24 semaines. Il n'y avait pas d'évaluation IRM. Les patients devaient se rendre au centre d'étude dans les 7 jours suivant la survenue d'une suspicion de poussées.

Le critère de jugement principal était le taux annualisé de poussées. Les critères d'évaluation secondaires étaient la progression du handicap, le délai jusqu'à la première poussée, la proportion de patients libres de poussées, proportion de patients sans progression du handicap, la variation des scores d'évaluation de la fatigue (*Fatigue Impact Scale*) et de qualité de vie (*Short Form-36*).

L'analyse était faite en ITT (analyses des patients randomisés et exposés au traitement).

### ➤ Les résultats

Les caractéristiques démographiques, cliniques et IRM sont détaillées dans le tableau 8. Le taux annualisé de poussées était significativement diminué dans le groupe teriflunomide et de façon plus marquée à la dose de 14mg (tableau 9). A la dose commerciale de 14 mg, le TAP était diminué de 36,3% par rapport au placebo et la progression du handicap était diminuée de 31,5%.

**Tableau 8:** Caractéristiques démographiques, cliniques et IRM à l'inclusion des patients randomisés de TOWER

	<b>Placebo (N=389)</b>	<b>Terifflunomide 7mg (N=408)</b>	<b>Terifflunomide 14mg (N=372)</b>
<b>Caractéristiques démographiques</b>			
<b>Age (années)</b>	38,1 +/- 9,1	37,4 +/- 9,4	38,2 +/- 9,4
<b>Sexe féminin (%)</b>	70	74	69
<b>Délai depuis le premier symptôme de SEP (en années)</b>	7,64 +/- 6,70	8,18 +/- 6,75	8,18 +/- 6,73
<b>Poussées au cours de l'année précédente</b>	1,4 +/- 0,8	1,4 +/- 0,7	1,4 +/- 0,7
<b>Poussées au cours de deux dernières années</b>	2,1 +/- 1,1	2,1 +/- 1,1	2,1 +/- 1,2
<b>Formes de SEP (%)</b>			
SEP RR	97	96	99
SEP SP	1	1	1
SEP PP	2	3	1
<b>Utilisation d'un traitement de fond les 2 dernières années (%)</b>			
INF bêta 1a	15	15	17
INF bêta 1b	10	7	9
Acétate de glatiramère	13	12	10
<b>EDSS</b>	2,69 +/- 1,36	2,71 +/- 1,39	2,71 +/- 1,35
<b>FIS</b>	54,67 +/- 37,89	56,16 +/- 38,20	55,25 +/- 38,26

**Tableau 9:** Résultats de l'étude TOWER, population en ITT

	<b>Placebo (N=388)</b>	<b>Terifflunomide 7mg (N=407)</b>	<b>Terifflunomide 14mg (N=370)</b>
<b>Taux annualisé de poussées</b>	0,50 (0,43-0,58)	0,39 (0,33-0,46)	0,32 (0,27-0,38)
Diminution relative (%)		22,3	36,3
Valeur p		0,01	0,0001
<b>Patients libres de poussées à 48S (%)</b>	60,6	71,9	76,3
Valeur p		0,0016	< 0,0001
<b>Accumulation du handicap maintenue à 12 S</b>			
Risque relatif vs placebo		0,95 (0,68-1,35)	0,68 (0,47-1,00)
Valeur p		0,7620	0,0442
<b>FIS, variation du score à 48 S*</b>	4,67 +/- 1,58	2,51 +/- 1,53	1,92 +/- 1,63
Valeur p		0,3090	0,2083
<b>Variation SF-36 physique à 48 S*</b>	-1,08 +/- 0,41	-0,4 +/- 0,40	-0,11 +/- 0,42
Valeur p		0,2065	0,0817
<b>Variation SF-36 mental à 48 S*</b>	-2,91 +/- 0,59	-2,03 +/- 0,57	-1,43 +/- 0,61
Valeur p		0,2635	0,0702

➤ La tolérance

La présence d'effets secondaires et d'effets secondaires graves était similaire dans les 3 groupes. Les principaux effets secondaires (tableau 10) associés au teriflunomide étaient l'amincissement des cheveux, augmentation du taux d'ALAT et des céphalées. Deux infections opportunistes ont été rapportées, une hépatite C avec infection concomitante au cytomégalovirus (groupe placebo) et une tuberculose intestinale (dans le groupe teriflunomide 14 mg). Les diarrhées n'étaient pas aussi fréquentes que dans l'étude TEMSO.

**Tableau 10:** Principaux événements indésirables dans l'étude TOWER

	<b>Placebo N=385</b>	<b>Teriflunomide 7mg N=409</b>	<b>Teriflunomide 14 mg N=371</b>
	Nombre de patients (%)		
ALAT ↑	32 (8)	46 (11)	52 (14)
Diminution densité capillaire	17 (4)	42 (10)	50 (13)
Céphalées	42 (11)	60 (15)	46 (12)
Nasopharyngite	68 (18)	44 (12)	44 (12)
Diarrhées	28 (7)	49 (12)	41 (11)
Nausées	34 (9)	34 (8)	38 (10)
Neutropénie	11 (3)	29 (7)	35 (9)
Infection respiratoire haute	44 (11)	37 (9)	34 (9)

**L'étude TENERE** est une étude de phase III, prospective, multicentrique en groupes parallèles, randomisée ouverte, comparant l'efficacité et la tolérance du teriflunomide à 7 et 14 mg, et de l'IFN beta 1-a Rebif® 44µg 3 fois par semaine chez des patients ayant une SEP RR (Vermersch et al., 2014).

➤ La population traitée

Les critères d'inclusion étaient les mêmes que l'étude TOWER.

### ➤ Déroulement de l'étude

Les patients éligibles étaient randomisés en 3 groupes, selon un ratio 1 :1 :1, pour recevoir une dose de teriflunomide 7mg ou de 14mg par jour ou l'INF beta 1-a. Le teriflunomide était administré pendant ou en dehors des repas. L'INF beta 1-a était administré en trois sous cutanée par semaine, avec une titration de 8µg les deux premières semaines, puis 22µg les deux suivantes puis 44µg. Si la tolérance était mauvaise à 44µg les patients reprenaient la dose de 22 µg. La date d'arrêt du traitement était fixée 48 semaines après le dernier patient inclus. Le critère d'évaluation primaire était composite : délai avant échec qui était défini soit par une poussée confirmée, soit par l'arrêt permanent du traitement quelle qu'en soit la cause. Les critères d'évaluation secondaires étaient le taux annualisé de poussées, évaluation de la fatigue rapportée par le patient par l'échelle FIS, évaluation de la satisfaction du patient avec le questionnaire *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM). Les effets indésirables étaient recherchés aux semaines 2, 6, 12, 18, 24, 36 puis toutes les 12 semaines. Les examens biologiques étaient évalués tout au long de l'étude.

### ➤ Résultats

Cette étude a inclus 324 patients, 109 dans le groupe teriflunomide 7mg, 111 dans le groupe 14 mg et 104 dans le groupe INF. Il n'a pas été retrouvé de différence significative pour le critère de jugement principal. Il faut noter que celui-ci était composite et qu'il comprenait l'arrêt permanent du traitement quelle qu'en soit la cause, soit par manque d'efficacité mais aussi en cas de mauvaise tolérance. On ne peut donc pas tirer de conclusions sur l'efficacité respective de ces traitements.

### Indications et contre-indications

Ce traitement a obtenu l'AMM le 5 mars 2014.

Le teriflunomide est indiqué chez les patients adultes atteints de SEP RR. La dose est de 14mg une fois par jour (Commission de transparence aubagio, 2014).

Le traitement par teriflunomide est contre indiqué en cas de :

- Hypersensibilité au principe actif

- Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère
- Grossesse ou femme en âge de procréer sans contraception
- Allaitement
- Immunodéficience sévère
- Insuffisance médullaire ou anémie, leucopénie, neutropénie ou thrombopénie
- Infection active sévère
- Syndrome néphrotique

Il est de même contre indiqué chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 18 ans devant l'absence de sécurité d'emploi et d'efficacité prouvée.

#### Expérience sur le long terme

A partir de l'étude TEMSO, une étude d'extension a été faite, les patients du groupe placebo qui participaient à l'extension étaient randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir le teriflunomide à la dose de 14 mg ou de 7 mg (O'Connor et al., 2016). Sept cent quarante-deux patients ont participé à cette extension, soit 93% des patients de l'étude TEMSO. Cette étude réalisée sur 9 ans retrouve une sécurité d'emploi. Les événements indésirables les plus fréquents étaient les mêmes que l'étude princeps (augmentation des ALAT, amincissement des cheveux). Il n'y a pas eu de néoplasie spécifique, pas de cancer hématologique. L'infection opportuniste la plus fréquente était l'herpès, la fréquence variait selon les groupes, 2% dans le groupe 14 mg, 4,7% dans le groupe anciennement placebo/14mg, 7,1 % dans le groupe 7 mg et 2,3% dans le groupe anciennement placebo/7mg (O'Connor et al., 2016). Le taux annualisé de poussées combiné de l'étude pivot et de l'extension était plus bas chez les patients qui étaient antérieurement traités par le teriflunomide (TAP était de 0,215 dans le groupe 14mg/14mg versus 0,260 dans le groupe placebo/14mg avec  $p=0,003$  et de 0,240 dans le groupe 7mg/7mg versus 0,324  $p=0,022$  dans le groupe placebo/7mg) (O'Connor et al., 2016). Pour l'ensemble des groupes le taux annualisé de poussées diminuait au cours du temps.

### 3.2 Le diméthyl fumarate

#### Mode d'action

##### *Pharmacodynamie :*

Le diméthyl fumarate (DMF) est un dérivé de l'acide fumarique, utilisé dans le traitement du psoriasis. Il exerce une activité anti-inflammatoire et de neuro-protection via l'activation du facteur nucléaire Nrf2 (erythroid derived 2 like 2) (di Nuzzo et al., 2014; Kappos et al., 2008; Sheremata et al., 2015). Ce facteur nucléaire joue un rôle essentiel dans la réponse au stress oxydatif, l'homéostasie auto-immune, la protection de la barrière hémato-encéphalique et participe à l'entretien de la myéline (Kappos et al., 2008). Le DMF induit la détoxification des enzymes dans les cellules astro-gliales et micro-gliales. Il inhibe l'expression de cytokines et de molécules d'adhésion qui sont impliquées dans la réponse inflammatoire. De récentes recherches indiquent que le DMF agit au cœur des synapses en inhibant la maturation des cellules dendritiques et la différenciation des cellules T en TH1 (Burness and Deeks, 2014) et TH17 (di Nuzzo et al., 2014).

##### *Pharmacocinétique :*

Après administration orale, le DMF est rapidement métabolisé par des estérases en monométhyl fumarate (MMF), métabolite primaire (Burness and Deeks, 2014). La concentration plasmatique maximale du MMF est atteinte en 2 heures à 2h30 après administration orale du DMF. Les gélules de DMF contiennent des micro-comprimés protégés par un pelliculage entérique, l'absorption ne débute donc que lorsque les gélules ont quitté l'estomac, soit environ une heure après l'administration (Burness and Deeks, 2014). La principale voie d'élimination du DMF est la libération de CO<sub>2</sub>, ce qui représente environ 60 % de la dose (Burness and Deeks, 2014). La prise du traitement pendant les repas allonge le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale, jusqu'à 5 heures. Cependant, la prise pendant le repas améliore la tolérance.

### Effficacité clinique et radiologique lors des essais

Deux études randomisées en double aveugle, évaluant l'efficacité du diméthyl fumarate ont permis d'obtenir l'AMM.

**L'étude DEFINE**, est une étude multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo. Celle-ci visait à évaluer l'efficacité et la tolérance du DMF à la dose de 240mg 2 et 3 fois par jour versus placebo chez des patients présentant une SEP RR. Cette étude a été menée sur 2 ans et a inclus 1234 patients dont 408 dans le groupe placebo, 410 dans le groupe DMF 2 fois par jour et 416 dans le groupe DMF 3 fois par jour (Gold et al., 2012).

- Population traitée (tableau 11)

Tableau 11: Critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude DEFINE

<b>Age (en années)</b>	18-55 ans
<b>Critères diagnostiques</b>	Mac Donald 2005
<b>Forme clinique</b>	Récurrente rémittente
<b>Score EDSS</b>	Inférieur ou égal à 5
<b>Nombre de poussées</b>	Au moins une l'année précédente, Ou prise de contraste à l'IRM réalisée dans les 6 semaines avant randomisation
<b>Critères d'exclusion</b>	Formes progressives Autres maladies systémiques Anomalies au bilan biologique

- Déroulement de l'étude

Les patients éligibles étaient randomisés en 3 groupes, selon un ratio 1 :1 :1, pour recevoir le placebo, le diméthyl fumarate en 2 prises par jour ou en 3 prises par jour. Le nombre de personnes assignées était 408, 410, et 416 respectivement pour les groupes placebo, DMF en 2 prises par jour et DMF en 3 prises par jour. L'évaluation clinique et de l'EDSS étaient réalisés à l'inclusion pour toutes les 12 semaines. Toutes les 4 semaines un bilan biologique était prélevé. Des IRM étaient réalisées à l'inclusion et aux semaines 24, 48, et 96.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients avec une poussée dans les 2 ans. Les critères d'évaluation secondaires étaient le nombre de lésions IRM prenant le gadolinium, le nombre de nouvelles ou élargissement de lésions en hyper signal T2, le taux annualisé de poussées et le délai jusqu'à une progression du handicap.

## ➤ Résultats

Les caractéristiques démographiques, cliniques et IRM à l'inclusion sont détaillées dans le tableau 12.

**Tableau 12:** Caractéristiques démographiques, cliniques et IRM à l'inclusion (ITT)

	<b>Placebo N= 408</b>	<b>DMF 240mg x 2 N= 410</b>	<b>DMF 240mg x3 N= 416</b>
<b>Age moyen en années (DS)</b>	38,5 (9,1)	38,1 (9,1)	38,8 (8,8)
<b>Sexe féminin (%)</b>	306 (75)	296 (72)	306 (74)
<b>Traitement antérieur approuvé dans la SEP (%)</b>	172 (42)	162 (40)	168 (40)
<b>Années depuis le diagnostic, moyenne (DS)</b>	5,8 (5,8)	5,6 (5,4)	5,1 (5,3)
<b>Poussées l'année précédente, nombre moyen (DS)</b>	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)	1,3 (0,6)
<b>EDSS moyen (DS)</b>	2,48 (1,24)	2,40 (1,29)	2,36 (1,19)
<b>IRM cérébrale *</b>			
Nombre de lésions prenant le contraste	1,6 +/- 3,4	1,2 +/- 3,3	1,2 +/- 4,1
Nombre de patients avec < 9 HS T2	12	9	14
> 9 HS T2	168	167	170

\*Les données IRM étaient réalisées avec 540 patients, 180 dans les groupes placebo, 176 dans le groupe DMF en deux prises par jour et 184 dans le groupe DMF en 3 prises par jour.

Le pourcentage de patients avec poussées au cours des 2 ans a été significativement diminué dans les groupes diméthyl fumarate par rapport au groupe placebo (tableau 13). A la dose commerciale de 240 mg en deux prises par jour, le TAP était diminué de 53% par rapport au placebo et la progression du handicap de 38%. Le nombre de nouvelles lésions hyper intenses T2 et le nombre de lésions prenant le contraste étaient diminués respectivement de 85 et 90% par rapport au placebo.

**Tableau 13:** Résultats cliniques et IRM de l'étude DEFINE, population en ITT

	<b>Placebo N=408</b>	<b>DMF en 2 prises par jour N=410</b>	<b>DMF en 3 prises par jour N=416</b>
<b>Patients avec poussées à 2 ans (%)</b>	46	27	26
RR vs placebo (IC 95%)		0,51 (0,40-0,66)	0,50 (0,39-0,65)
Diminution relative (%)		49	50
Valeur p		< 0,001	< 0,001
<b>Taux annualisé de poussées à 2ans</b>	0,36 (0,30-0,44)	0,17 (0,14-0,21)	0,19 (0,15-0,23)
Ratio vs placebo (IC 95%)		0,47 (0,37-0,61)	0,52 (0,40-0,67)
Diminution relative		53	48
Valeur p		< 0,001	< 0,001
<b>Progression confirmée du handicap</b>			
Pourcentage de patients	27	16	18
RR vs placebo (IC 95%)		0,62 (0,44-0,87)	0,66 (0,48-0,92)
Réduction relative (%)		38	34
Valeur p		0,005	0,01
<b>Nouvelles lésions hyper intenses T2</b>			
nb moyen (IC 95%)	17 (12,9-22,4)	2,6 (2-3,5)	4,4 (3,2-5,9)
Ratio vs placebo (IC 95%)		0,15 (0,10-0,23)	0,26 (0,17-0,38)
Diminution relative (%)		85	74
Valeur p		< 0,001	< 0,001
<b>Lésions rehaussées après gadolinium</b>			
Nombre moyen	1,8 (4,2)	0,1 (0,6)	0,5 (1,7)
Odds ratio (IC 95%)		0,10 (0,05-0,22)	0,27 (0,15-0,46)
Diminution relative (%)		90	73
Valeur p		< 0,001	< 0,001

RR : risque relatif

➤ La tolérance

L'incidence globale des effets secondaires dans les 3 groupes était similaire. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés chez les patients traités par DMF étaient les flushs, les troubles gastro-intestinaux (diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales), protéinurie et le prurit (tableau 14). Les flushs et troubles digestifs étaient plus importants le premier mois puis s'amélioraient. La proportion d'arrêt du traitement suite aux effets secondaires était similaire dans les 3 groupes, 13% dans le groupe placebo et 16 % dans les deux groupes DMF. Cependant, l'arrêt à cause de flushs ou troubles digestifs était plus fréquent dans le groupe DMF (2% et 1% d'arrêts suite aux flushs dans les groupes DMF versus 1% pour

le placebo et 5 % et 6% d'arrêts suite aux troubles digestifs versus 1% dans le groupe placebo). L'incidence d'évènements indésirables graves était la même dans les 3 groupes. L'incidence des infections était la même dans les 3 groupes, les plus fréquentes étaient la nasopharyngite, infection respiratoire haute, infection à influenzae et infection du tractus urinaire.

**Tableau 14:** Evènements indésirables dans l'étude DEFINE

	<b>Placebo N=408</b>	<b>DMF 2/ jour N=410</b>	<b>DMF 3/ jour N=416</b>
	Nombre de patients (%)		
Flushs	20 (5)	154 (38)	132 (32)
Diarrhées	55 (13)	62 (15)	78 (19)
Nausées	38 (9)	53 (13)	54 (13)
Douleurs abdominales épigastriques	28 (7)	40 (10)	52 (12)
Protéinurie	34 (8)	38 (9)	50 (12)
Douleurs abdominales	22 (5)	46 (11)	37 (9)
Prurit	19 (5)	42 (10)	34 (8)
Vomissements	24 (6)	40 (10)	30 (7)

**L'étude CONFIRM** est une étude de phase III, randomisée, qui visait à évaluer l'efficacité et la tolérance du DMF à la dose de 240 mg en 2 et 3 prises par jour versus placebo. La particularité de cette étude était la présence d'un traitement de référence (l'AG) en bras comparateur. Cette étude a inclus 1417 patients dont 363 dans le groupe placebo, 359 et 345 respectivement dans les groupes teriflunomide 7 et 14 mg et 350 dans le groupe AG (Fox et al., 2012).

➤ Population étudiée (tableau 15)

**Tableau 15:** Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude CONFIRM

<b>Age (en années)</b>	18-55 ans
<b>Critères diagnostiques</b>	Mac Donald 2005
<b>Forme clinique</b>	Récurrente rémittente
<b>Score EDSS</b>	Inférieur ou égal à 5
<b>Nombre de poussées</b>	Au moins une l'année précédente, Ou prise de contraste à l'IRM réalisée dans les 6 semaines avant randomisation
<b>Critères d'exclusion</b>	Formes progressive, autre maladie systémique

➤ Déroulement de l'étude

Les patients éligibles étaient randomisés selon un ratio 1 :1 :1 :1, pour recevoir un placebo, du DMF à la dose de 240 mg deux prises par jour, du DMF 240 mg trois prises par jour ou de l'acétate de glatiramère 20 mg en injection sous cutanée. Le nombre de personnes assignées était 363, 359, 345 et 350 respectivement pour les groupes placebo, DMF en 2 prise par jour, DMF en 3 prises par jour et acétate de glatiramère. L'évaluation clinique et le calcul de l'EDSS étaient réalisés à l'inclusion, toutes les 12 semaines et en cas de suspicion de poussées. Un sous-groupe de patients bénéficiait d'une IRM cérébrale aux semaines 24,48 et 96.

➤ Résultats

Les données démographiques des patients sont détaillées dans le tableau 16.

**Tableau 16:** Caractéristiques démographiques des patients, population en ITT

	<b>Placebo N= 363</b>	<b>DMF 240mg x 2 N= 359</b>	<b>DMF 240mg x3 N= 345</b>	<b>Acétate de Glatiramère N= 350</b>
<b>Age moyen en années (DS)</b>	36,9(9,2)	37,8 (9,4)	37,8 (9,4)	36,7 (9,1)
<b>Sexe féminin (%)</b>	251 (69)	245 (68)	250 (72)	247 (71)
<b>Traitement antérieur approuvé dans la SEP (%)</b>	111 (31)	101 (28)	100 (29)	103 (29)
<b>Années depuis le diagnostic, moyenne (DS)</b>	4,8 (5,0)	4,9 (5,1)	4,6 (5,2)	4,4 (4,7)
<b>Poussées l'année précédente, nombre moyen (DS)</b>	1,4 (0,8)	1,3 (0,6)	1,4 (0,7)	1,4 (0,6)
<b>EDSS moyen (DS)</b>	2,6 (1,2)	2,6 (1,2)	2,5 (1 ,2)	2,6 (1,2)

Le TAP était diminué de 44% à la dose commerciale de 240 mg en deux prises par jour. Cette étude n'a pas démontré d'efficacité sur la diminution de progression du handicap. Le nombre de nouvelles lésions T2 et de lésions prenant le contraste après injection de gadolinium était respectivement diminué de 71 et 74% par rapport au placebo (tableau 17).

Tableau 17: Résultats cliniques et IRM de l'étude CONFIRM, population en ITT

	Placebo N=363	DMF en 2 prises par jour N=359	DMF en 3 prises par jour N=345	Acétate de glatiramère N=350
<b>Patients avec poussées à 2 ans</b>				
Proportion (%)	41	29	24	32
RR vs placebo (IC 95%)		0,66 (0,51-0,86)	0,55 (0,42-0,73)	0,71 (0,55-0,92)
Valeur p		< 0,01	< 0,001	< 0,01
<b>Taux annualisé de poussées à 2ans</b>				
	0,40 (0,33-0,49)	0,22 (0,18-0,28)	0,20 (0,16-0,25)	0,29 (0,23-0,35)
Diminution relative (IC 95%)		44	50,5	28,6
Valeur p		< 0,001	< 0,001	< 0,05
<b>Progression confirmée du handicap à 2 ans</b>				
Pourcentage de patients	17	13	13	16
RR vs placebo (IC 95%)		0,79 (0,52-1,19)	0,76 (0,50-1,16)	0,93 (0,63-1,37)
<b>Nouvelles lésions hyper intenses T2</b>				
nb moyen (IC 95%)	17,4 (13,5-22,4)	5,1 (3,9-6,6)	4,7 (3,6-6,2)	8 (6,3-10,2)
Ratio vs placebo (IC 95%)		0,29 (0,21-0,41)	0,27 (0,20-0,38)	0,46 (0,33-0,63)
Diminution relative (%)		71	73	54
Valeur p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>Lésions rehaussées après gadolinium</b>				
Nombre moyen	2 (5,6)	0,5 (1,7)	0,4 (1,2)	0,7 (1,8)
Odds ratio (IC 95%)		0,26 (0,15-0,46)	0,35 (0,20-0,59)	0,39 (0,24-0,65)
Diminution relative (%)		74	65	61
Valeur p		< 0,001	< 0,001	< 0,001

➤ La tolérance

L'incidence globale des événements indésirables était similaire dans les différents groupes de l'étude (tableau 18).

Tableau 18: Evènements indésirables dans l'étude CONFIRM

	<b>Placebo N=363</b>	<b>DMF 2/ jour N=359</b>	<b>DMF 3/ jour N=344</b>	<b>AG N=351</b>
	Nombre de patients (%)			
Bouffées de chaleur	13 (4)	110 (31)	83 (24)	6 (2)
Nasopharyngite	58 (16)	62 (17)	63 (18)	51 (15)
Céphalées	49 (13)	52 (14)	46 (13)	46 (13)
Diarrhées	28 (8)	45 (13)	50 (15)	14 (4)
Infections urinaires	42 (12)	52 (14)	41 (12)	46 (13)
Nausées	29 (8)	40 (11)	51 (15)	15 (4)
Infections respiratoires hautes	34 (9)	36 (10)	47 (14)	27 (8)
Douleurs abdominales épigastriques	17 (5)	36 (10)	33 (10)	4 (1)
Protéinurie	25 (7)	29 (8)	35 (10)	30 (9)
Dépression	35 (10)	24 (7)	15 (4)	30 (9)

Les effets secondaires les plus représentés dans le groupe diméthyl fumarate étaient de nouveau les bouffées de chaleur, les troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées et douleurs abdominales hautes) et les infections respiratoires hautes. Les bouffées de chaleur occasionnaient 4 % d'arrêts de traitement dans le groupe DMF en deux prises par jour et 2% dans le groupe DMF en trois prises par jour.

Indications et contre-indications

Ce traitement a obtenu l'AMM en France le 7 mai 2014.

Le diméthyl fumarate est indiqué chez les patients adultes atteints de SEP RR. La dose initiale est de 120 mg 2 fois par jour pendant 7 jours puis 240 mg 2 fois par jour. Le traitement est à prendre au moment des repas, sans écraser, ouvrir ou dissoudre la gélule (Commission de transparence tecfidera, 2014).

Il est contre indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif.

### Expérience sur le long terme

A partir des études DEFINE et CONFIRM, les patients sous DMF poursuivaient leur traitement et les patients sous placebo ou acétate de glatiramère débutaient le DMF en deux ou trois prises par jour. Le suivi à 6 ans, retrouve un maintien du bénéfice du traitement par DMF avec un taux annualisé de poussées à 0,164 et un score EDSS stable. Il existait de même une amélioration du TAP pour les patients nouvellement traités par DMF (Hutchinson et al., 2015). Concernant la tolérance, les bouffées de chaleur et troubles gastro intestinaux étaient plus fréquents chez les patients nouvellement sous DMF (Pozzilli et al., 2015). ENDORSE est une extension sur 12 ans des études DEFINE et CONFIRM (Gold et al., 2016). Une analyse intermédiaire retrouvait une incidence des infections graves à moins de 4% des cas, il n'y avait pas d'augmentation du risque de néoplasie comparativement à la population générale. Un cas de leuco encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) fatal a été rapporté, traité par DMF 240 mg en 3 prises par jour, qui présentait une lymphopénie prolongée (Rosenkranz et al., 2015). A ce jour, il existe trois autres cas de LEMP sous tecfidera® et 5 cas dans le cadre du traitement du psoriasis (Williamson and Berger, 2015). Parmi ces 9 patients, 3 sont décrits en l'absence de lymphopénie prolongée (Dammeier et al., 2015; Lehmann-Horn et al., 2016; Nieuwkamp et al., 2015). Le nadir de lymphocytes variait de 414 à 792/mm<sup>3</sup> (Dammeier et al., 2015; Lehmann-Horn et al., 2016; Nieuwkamp et al., 2015).

# Objectifs

L'objectif principal de ce travail était d'étudier l'efficacité clinique à un an de traitement par teriflunomide et diméthyl-fumarate chez des patients présentant une SEP et suivis dans un hôpital de la région Centre en condition de vie réelle. Les critères secondaires étaient l'efficacité sur le handicap, l'efficacité radiologique, la tolérance du traitement et l'observance.

Au vu des effets indésirables des traitements injectables et de la difficulté de réalisation des injections, nous supposons une meilleure observance des formes orales. Cependant, la prise de ces nouvelles formes orales de première ligne ne banaliserait-elle pas le traitement ? Notre hypothèse est donc que la prise orale peut banaliser le traitement, et peut aboutir à une moins bonne observance que dans les études pivots et donc à un nombre de poussées plus important en condition de vie réelle de prescription.

# Patients et méthodes

## 1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle multicentrique rétrospective, qui recrutait des patients de trois centres hospitaliers de la région centre : Blois, Orléans et Tours. Pour le CHU Tours, nous avons utilisé un logiciel de recherche sur Word, avec comme mots clefs teriflunomide/aubagio et diméthyl fumarate/tecfidera, afin de récupérer les différents patients. A partir de cette recherche, 127 dossiers correspondaient au mot clef DMF/tecfidera et 80 pour teriflunomide/aubagio. Chaque dossier a été étudié, il n'y avait finalement que 39 dossiers qui correspondaient à nos critères d'étude pour le DMF et 23 pour le teriflunomide. Pour les CHR d'Orléans et Blois, les numéros de dossiers étaient directement donnés par le neurologue référent.

## 2. La population étudiée

Les patients éligibles à cette étude étaient atteints d'une SEP récurrente rémittente, remplissant les critères de Mac Donald 2010 (Polman et al., 2011), âgés de plus de 18 ans et traités par teriflunomide ou diméthyl fumarate avant la date du 30 mai 2015. Il s'agissait d'une population hospitalière, issue du CHU de Tours, CHR Orléans et de l'hôpital de Blois. Les critères d'exclusion étaient un traitement antérieur par acide fumarique fumaderm® ou leflunomide arava® et les formes progressives.

## 3. La procédure de l'étude

Pour chaque patient, les données démographiques et cliniques avant l'instauration du traitement étaient recueillies de façon rétrospective : l'âge, le sexe, la forme clinique, date du premier symptôme neurologique, l'année du diagnostic, le nombre de traitements antérieurs et les

molécules utilisées, le motif d'arrêt du traitement précédent, le nombre de poussées totales, le nombre de poussées l'année précédant l'instauration du traitement, l'évaluation du handicap par l'EDSS un an avant l'instauration du traitement et à l'instauration du traitement, et enfin les résultats de la dernière IRM cérébrale (datant de moins de 3 mois).

### 3.1 Evaluation de l'efficacité clinique

La visite initiale (M0) correspondait au jour de la première prescription du traitement. Puis les patients étaient évalués à chaque consultation de suivi, à 6 (M6) et 12 mois (M12). Le paramètre d'efficacité clinique utilisé était le nombre de poussées à 1 an de traitement. Le score EDSS (Kurtzke, 1983) était recueilli à un an de traitement (en dehors d'une poussée) pour évaluer le handicap. La progression du handicap était définie par une augmentation du score EDSS supérieure ou égale à 1 chez les patients ayant un score initial inférieur ou égal à 5,5 ou une augmentation du score EDSS de 0,5 si le score initial était supérieur à 5,5, selon la définition recommandée par l'agence de médecine européenne.

### 3.2 Evaluation de l'efficacité radiologique

A un an de traitement, plus ou moins 3 mois, une IRM cérébrale était réalisée avec les séquences T1, T2, FLAIR, T1 avec injection de gadolinium, dans le centre habituel du patient pour une meilleure comparabilité avec les imageries précédentes. Celles-ci étaient comparées à la dernière IRM cérébrale qui devait être réalisée dans un délai maximum de 3 mois avant l'instauration du nouveau traitement. On s'assurait de la stabilité ou de la variation de la charge lésionnelle en séquence FLAIR et l'on notait s'il existait ou non une prise de contraste.

### 3.3 Evaluation de la tolérance du traitement et de l'observance

La tolérance était évaluée à chaque consultation de suivi M6 et M12 par la surveillance des événements indésirables (EI) émergents au cours du traitement. Une surveillance biologique par NFS, bilan hépatique (BH) était réalisée tous les 15 jours pendant 6 mois puis tous les 3

mois avec la créatinine pour le traitement par teriflunomide et tous les 3 mois pour le traitement par diméthyl fumarate. La protéinurie était contrôlée à 6 mois pour les patients traités par DMF. Nous avons récupéré les biologies réalisées à l'instauration du traitement, à 3, 6 et 12 mois du début du traitement.

L'évaluation de l'observance était faite uniquement pour une partie de la population de Tours, de façon prospective, par un questionnaire d'observance (annexe 15), à un an de traitement. Il s'agissait d'un auto-questionnaire rapide de réalisation, qui était rempli à la fin de la consultation. Il était composé de 12 questions et il suffisait de cocher la case correspondant à : jamais, rarement, quelques fois, souvent.

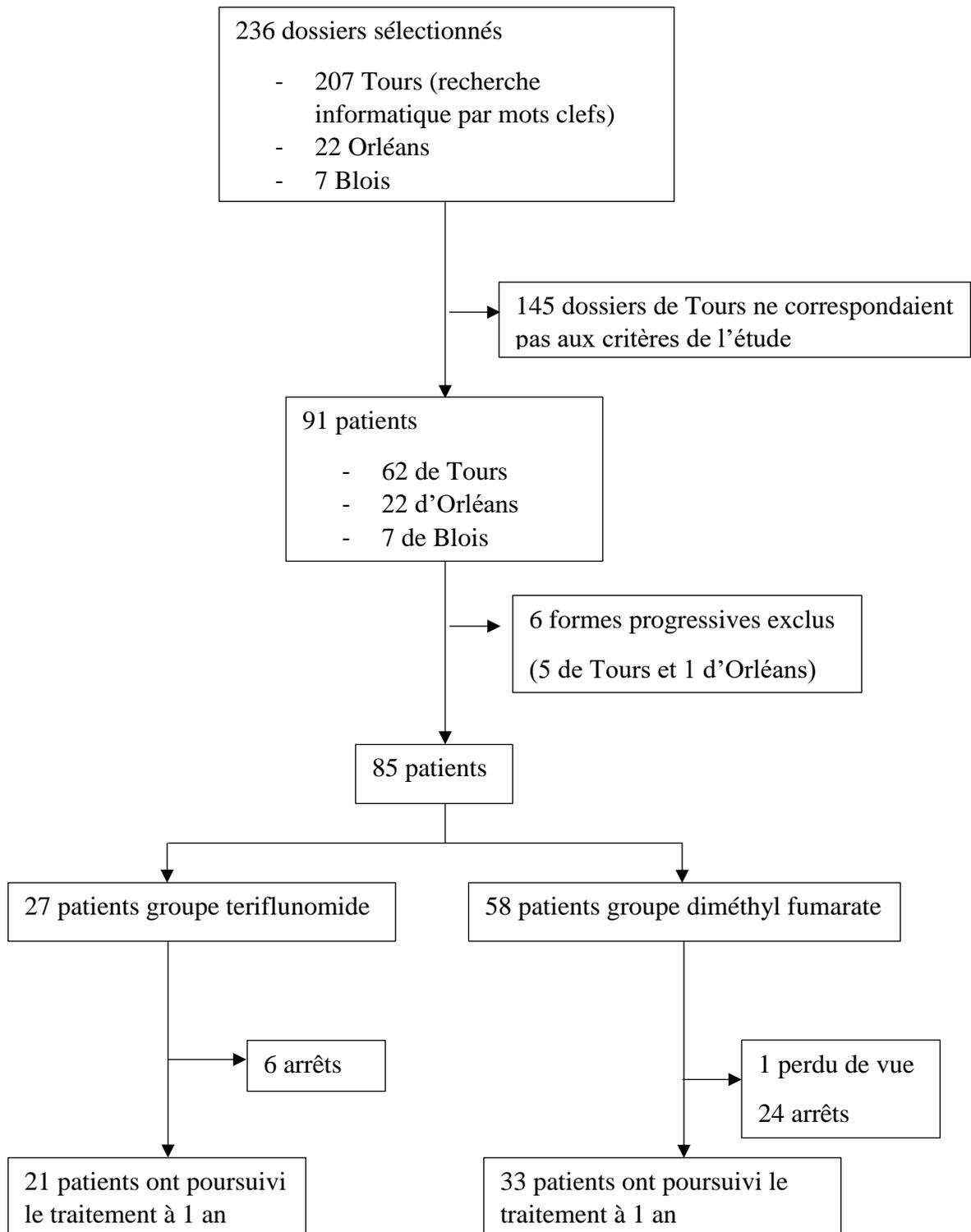
### 3.4 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel JMP et du site Biostatgv. Chaque patient était considéré comme son propre témoin, avec la période préthérapeutique correspondant à la période contrôle. Les méthodes statistiques de référence de cette étude étaient le test de Wilcoxon pour calculer les différences des moyennes, et le test de Fisher pour comparer les valeurs qualitatives. Le seuil de significativité était retenu à 5%.

# Résultats

## 1. Caractéristiques démographiques et cliniques

Nous avons recruté 91 patients : 7 suivis à Blois, 22 à Orléans et 62 à Tours. Six patients ont été exclus de l'analyse, car ils présentaient une forme progressive, 85 patients étaient donc inclus dans l'étude (figure 1). Les patients avaient débuté le traitement per os (DMF ou teriflunomide) entre février 2014 et mai 2015. En effet, nous avons arrêté les inclusions à mai 2015 afin d'avoir un an de recul sous traitement pour tout patient. Le groupe teriflunomide était composé de 27 patients et le groupe DMF de 58 patients. L'âge moyen de notre population globale était de 42,4 ans (23-69) (tableau 19). Elle était composée de 64 femmes soit 75% et de 21 hommes soit 25%. La durée d'évolution moyenne de la maladie était 6,85 ans (+/- 6,33). Le nombre moyen de poussées l'année précédant l'instauration du traitement était 0,64 (+/- 0,81) et le nombre moyen total de poussées était 3,65 (+/- 3,09). Dans 75% des cas (64/85), les patients avaient bénéficié d'un traitement antérieur. Vingt et un patients étaient naïfs de traitement, 39 patients avaient antérieurement reçu 1 traitement, 16 avaient reçu 2 traitements et 9 plus de 3 traitements (figure 2). Les traitements de fond antérieurement utilisés sur l'ensemble de l'évolution de la maladie étaient dans 67% des cas (57/85) un INF  $\beta$  1-a, l'acétate de glatiramère dans 28 % des cas (24/85), INF  $\beta$  1-b dans 7% des cas (6/85), 7% (6/85) sous natalizumab, 6% (5/85) sous imurel et 1% (1/85) sous fingolimod. Soixante et onze pour cent des patients avaient reçu un traitement antérieur l'année précédant l'instauration du traitement per os. La figure 3 représente les différents motifs d'arrêt des traitements antérieurs. Le principal motif d'arrêt était la réalisation des injections (35,5% des cas), suivie d'une inefficacité clinique dans 15,5% des cas. L'EDSS médian avant l'instauration du traitement diméthyl fumarate ou teriflunomide était de 1 (0-6,5), l'EDSS moyen était de 1,45 (+/- 1,71). Sur 84 imageries réalisées avant l'instauration du traitement (une imagerie non disponible), il existait plus de 9 hypersignaux T2 dans 77% des cas (65/84) et une prise de contraste en T1 après injection de gadolinium était présente dans 24% des cas (20/84). Les caractéristiques démographiques (âge et sexe) et cliniques (nombre de poussées l'année précédente, EDSS 1 an avant l'instauration du traitement et à l'instauration du traitement), entre les groupes traités par diméthyl fumarate et teriflunomide étaient comparables.



**Figure 1:** Diagramme des flux, nombre de patients inclus dans l'étude et ayant poursuivi le traitement

**Tableau 19:** Caractéristiques démographiques, cliniques et évaluations IRM de nos patients

<b>Population globale traitée par térfunomide ou diméthyl fumarate (N=85)</b>	
<b><i>Caractéristiques démographiques</i></b>	
Age moyen (années)	42,4 +/- 10,8
Sexe féminin, nbre (%)	64 (75)
<b><i>Caractéristiques cliniques</i></b>	
Délai depuis le diagnostic de SEP (en années)	6,85 +/-6,33
Nombre total de poussées	3,65 +/-3,09
Poussées au cours de l'année précédente	0,64 +/- 0,81
EDSS moyen à l'inclusion	1,45 +/- 1,71
Utilisation d'un traitement de fond l'année précédente, nbre (%)	60 (71)
INF bêta 1a	37 (61)
INF bêta 1b	2 (4)
Acétate de glatiramère	13 (22)
Natalizumab	4 (7)
Imurel	2 (3)
Diméthyl Fumarate	2 (3)
<b><i>Evaluations IRM (sur 84 imageries)</i></b>	
>9 hypersignaux FLAIR (%)	77
Prise de contraste en T1 gadolinium (%)	24

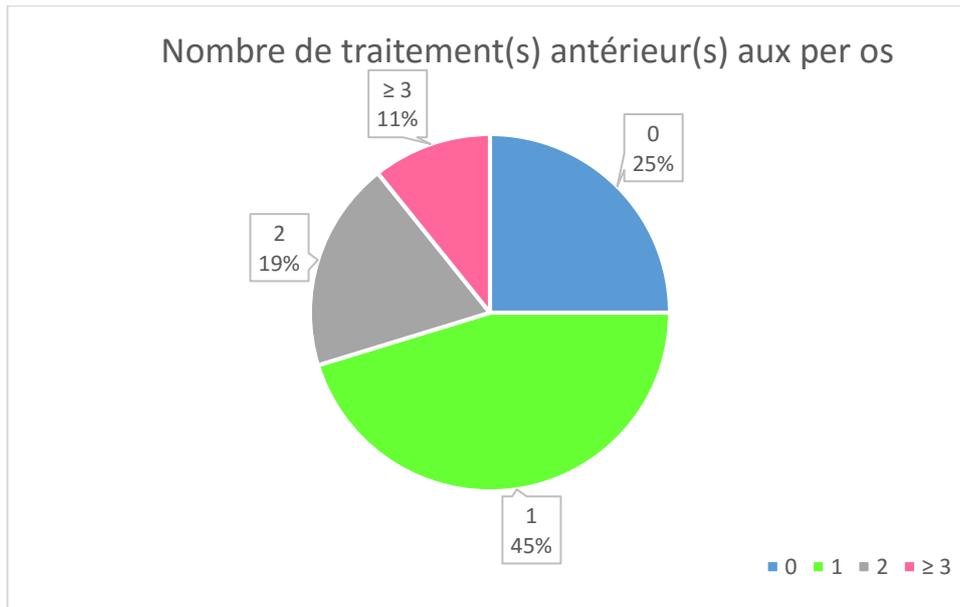


Figure 2: Nombre de traitements antérieurs aux per os utilisés

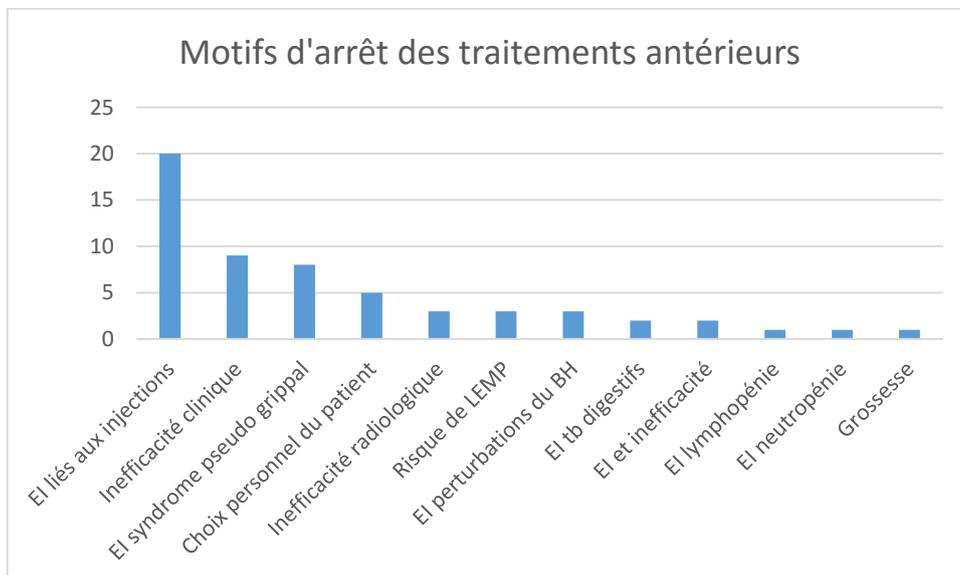


Figure 3: Motifs d'arrêt des traitements antérieurement utilisés

## 2. Efficacité clinique

### 2.1 Nombre de poussées à un an de traitement

L'analyse concerne 54 patients car les autres patients ont arrêté le traitement avant un an.

Dans notre étude le nombre de poussées à un an de traitement correspond au taux annualisé de poussées.

#### Analyse sur la population globale (54 patients)

La majorité des patients étaient libres de poussées. En effet, 46 patients sur 54, soit 85%, n'ont pas présenté de poussées sur la période de suivi. Huit patients (15%) ont présenté au moins une poussée sur l'année de suivi, dont 6 (11%) seulement une seule poussée. Parmi ces 6 patients, 2 ont présenté cette poussée précocement, un patient à 15 jours du début du traitement et l'autre à 3 mois.

Dans notre population globale (patients traités par diméthyl fumarate ou teriflunomide), le nombre moyen de poussées l'année précédant l'instauration du traitement était 0,52 (+/-0,75) contre 0,20 (+/-0,56) un an après le traitement orale de première ligne. La moyenne de variation du nombre de poussées était de -0,31 (+/-0,09) avec un intervalle de confiance IC à 95% [-0,50 ; -0,12]. Il existait donc une réduction significative du nombre de poussées de 61% (p=0,0008).

#### Analyse sous-groupe patients traités par teriflunomide (21 patients)

Le nombre moyen de poussées l'année précédant le début du traitement était de 0,52 (+/-0,75) et de 0,19 (+/-0,51) à un an de traitement par teriflunomide, il n'existait pas de différence significative (p= 0,1133).

### Analyse sous-groupe patients traités par diméthyl fumarate (33 patients)

Le nombre moyen de poussées l'année précédant le début du traitement était de 0,52 (+/-0,76) et de 0,21 (+/-0,60) à un an de traitement par DMF. La moyenne de variation du nombre de poussées était de -0,30 +/-0,11 IC 95% [-0,53;-0,08]. Il existait un taux de réduction significatif de 59,6% (p= 0,01).

### Analyse sous-groupe : traitement de fond antérieur ou naïf de traitement

Quarante et un patients avaient bénéficié d'un traitement antérieur, le nombre de poussées avant l'instauration du traitement par DMF ou teriflunomide était de 0,39 (+/-0,74) et le nombre de poussées à un an de traitement était de 0,24 (+/-0,62). Ces résultats n'étaient pas significatifs (p=0,1355). Treize patients étaient naïfs de traitement. Le nombre de poussées l'année précédant l'instauration du traitement était 0,92 (+/- 0,64) contre 0,08 (+/-0,28) à un an de traitement par DMF ou teriflunomide. La moyenne de variation du nombre de poussées était de -0,85 +/-0,19 IC 95% [-1,26;-0,43]. Il existait une réduction significative du nombre de poussées à un an de 92% (p=0,004).

## 2.2 Efficacité sur l'EDSS, évaluation à 1 an de traitement

L'EDSS moyen à l'introduction du traitement chez les 54 patients traités un an était 1,46 (+/- 1,70) et de 1,82 (+/-1,94) à un an de traitement. La moyenne de variation de l'EDSS était de 0,36 +/-0,12 IC 95% [0,12-0,60] (p=0,0016), objectivant une augmentation du score de handicap à un an de traitement. En effet, 31% des patients (17/54) avaient une progression du handicap.

### 3. Efficacité radiologique

L'activité inflammatoire radiologique était évaluée par la présence de prise de contraste et par la variation de la charge lésionnelle. Les patients qui ont poursuivi le traitement oral pendant un an et qui avaient bénéficié d'une IRM cérébrale au cours des 3 mois précédant l'introduction du traitement étaient au nombre de 27. Il y avait 5 données manquantes sur les IRM cérébrales à 1 an. Ces dernières étaient prévues ultérieurement. Nous avons donc analysé seulement 22 IRM cérébrales. Quinze patients sur 22, soit 68%, présentaient une stabilité de leur imagerie à un an de traitement. Sept patients sur 22 présentaient une augmentation de la charge lésionnelle, soit 32%, dont 3 patients (13%) qui présentaient des prises de contraste après injection de gadolinium à un an de traitement. Il n'existait pas de différence significative sur la prise de contraste avant et après traitement ( $p=0,46$  test de Fisher).

Parmi les patients naïfs de traitement, 4/9 avaient une prise de contraste avant le début du traitement contre seulement 1 patient sur l'IRM de contrôle à un an. Il n'existait pas de différence significative sur ce groupe ( $p=0,29$ ).

## 4. Tolérance des traitements

### 4.1 La tolérance globale

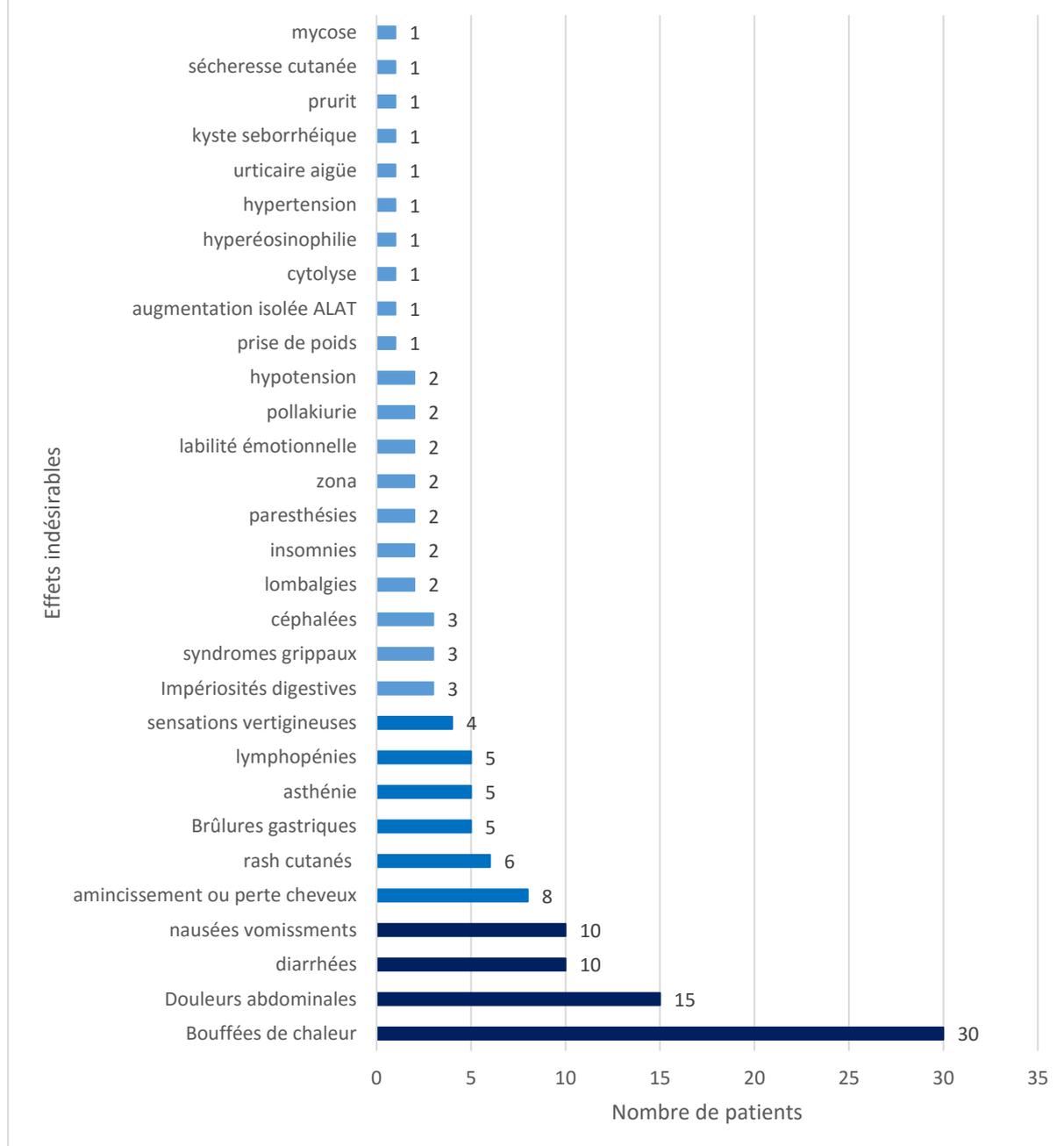
Soixante-trois patients sur 85 ont présenté des effets indésirables, soit 74 %. La tolérance globale était moyenne. En effet, sur 30 arrêts de traitement, 21 étaient dus aux effets secondaires, soit 70%. L'ensemble des effets secondaires dans la population globale est représenté par la figure 4.

Les principaux effets secondaires (figure 5) étaient le plus fréquemment dus au diméthyl fumarate. La perte ou amincissement des cheveux était plus fréquent dans le groupe teriflunomide.

- Bouffées de chaleur : 35% des cas (30/85), uniquement sous DMF.
- Troubles digestifs :
  - douleurs abdominales 18% des cas (13 patient sous DMF et 2 sous teriflunomide),
  - diarrhées : 12% (7 sous DMF et 3 sous teriflunomide),
  - nausées et vomissements 12% des cas (6 sous DMF et 4 sous teriflunomide),
  - impériosités digestives : 3,5% (3 patients dont 2 traités par teriflunomide)
  - brûlures gastriques : 5,8% (5/85, tous sous DMF)
- Perte ou amincissement des cheveux : 9,4% (7 patients sous teriflunomide et 1 sous DMF)
- Eruption cutanée : 8% (7/85) dont une urticaire aigue, chez des patients traités par DMF
- Asthénie : 5,8% (4 patients sous DMF et 1 sous teriflunomide)
- Sur le plan infectieux, 2 zonas ont été observés chez deux patients traités par DMF

Les EI selon les groupes DMF ou teriflunomide sont détaillés dans le tableau 20.

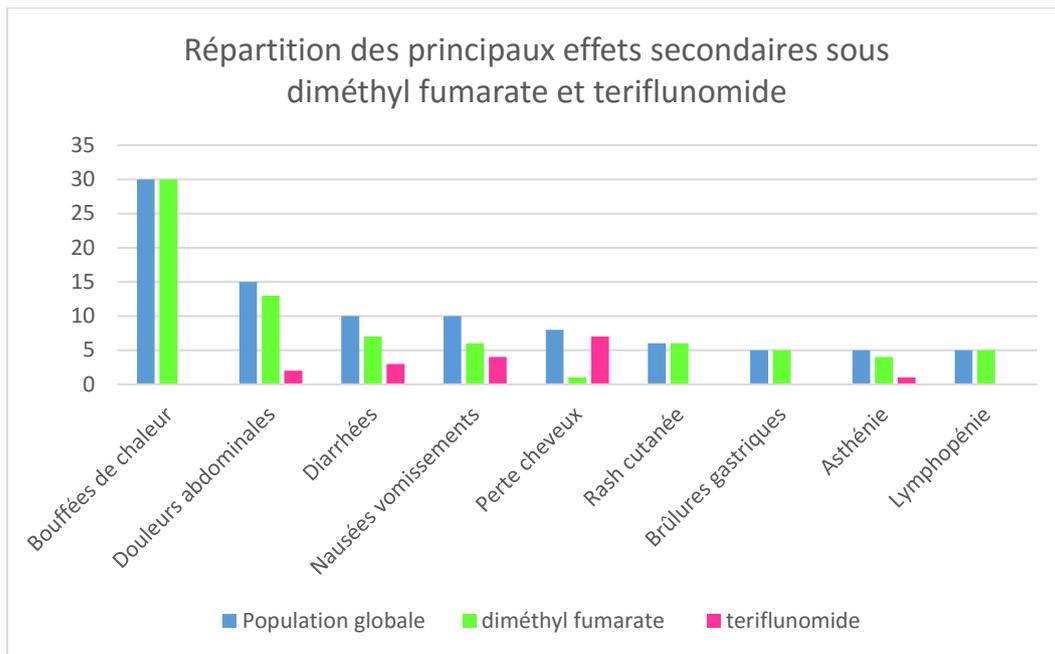
## Répartition des effets indésirables dans la population globale traitée par teriflunomide ou diméthyl fumarate



**Figure 4:** Effets secondaires dans la population globale

**Tableau 20:** Effets indésirables dans la population globale et dans les groupes diméthyl fumarate et teriflunomide

	<b>Population globale N=85 (%)</b>	<b>Diméthyl fumarate N=58 (%)</b>	<b>Teriflunomide N=27 (%)</b>
Bouffées de chaleur	30 (35)	30 (52)	0 (0)
Douleurs abdominales	15 (12)	13 (22)	2 (7)
Diarrhées	10 (12)	7 (12)	3 (11)
Brûlures gastriques	5 (6)	5 (8)	0 (0)
Nausées-vomissements	10 (12)	6 (10)	4 (15)
Amincissement cheveux	8 (9)	1 (1,7)	7 (26)
Eruptions cutanées	7 (8)	7 (12)	0 (0)
Asthénie	5 (6)	4 (7)	1 (3,7)
Lymphopénie	5 (6)	5 (8)	0 (0)
Sensations vertigineuses	4 (5)	0 (0)	4 (14)
Syndromes grippaux	3 (3,5)	2 (3,5)	1 (3,7)
Céphalées	3 (3,5)	1 (1,7)	2 (7,5)
Impériosités digestives	3 (3,5)	1 (1,7)	2 (7,4)
Lombalgies	2 (2,5)	1 (1,7)	1 (3,7)
Insomnies	2 (2,5)	1 (1,7)	1 (3,7)
Paresthésies	2 (2,5)	2 (3,5)	0 (0)
Zona	2 (2,5)	2 (3,5)	0 (0)
Labilité émotionnelle	2 (2,5)	2 (3,5)	0 (0)
Pollakiurie	2 (2,5)	1 (1,7)	1 (3,7)
Hypotension	2 (2,5)	1 (1,7)	1 (3,7)
Hypertension	1 (1)	1 (1,7)	0 (0)
Prise de poids	1 (1)	1 (1,7)	0 (0)
Kyste séborrhéique	1 (1)	0 (0)	1 (3,7)
Prurit	1 (1)	1 (1,7)	0 (0)
Sécheresse cutanée	1 (1)	1 (1,7)	0 (0)
Mycose	1 (1)	0 (0)	1 (3,7)
Cytolyse	1 (1)	1 (1,7)	0 (0)
Augmentation isolée ALAT	1 (1)	1 (1,7)	0 (0)
Hyperéosinophilie	1 (1)	0 (0)	1 (3,7)
Neutropénie	0 (0)	0 (0)	(0)

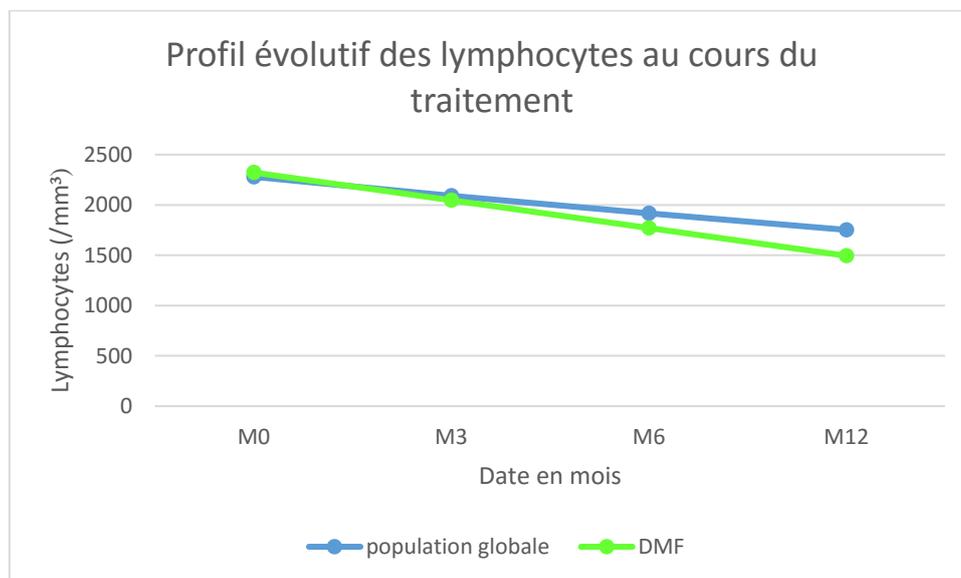


**Figure 5:** Principaux effets secondaires sous diméthyl fumarate et teriflunomide

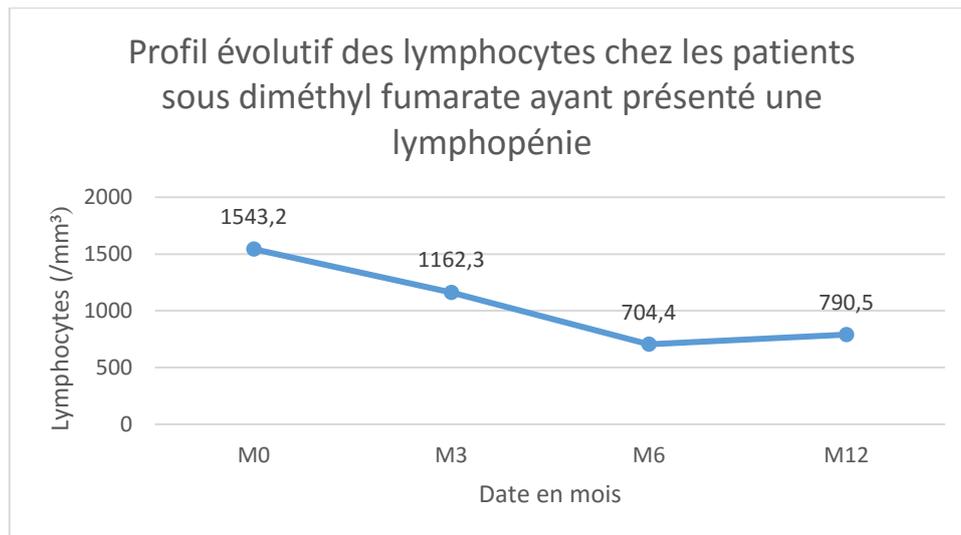
## 4.2 La tolérance biologique

Le principal effet secondaire biologique était la lymphopénie, retrouvée uniquement chez les patients traités par DMF, 5 patients sur 85 soit 5,9%. Le profil évolutif du taux de lymphocytes de la population globale et de la population sous DMF est représenté par la figure 6. On note une diminution progressive du taux de lymphocytes entre l'instauration et le 3<sup>ème</sup> mois qui se majore entre le 3<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> mois de traitement et au 12<sup>ème</sup> mois.

Un patient présentait déjà à l'instauration du traitement une lymphopénie grade 2 ( $< 800/\text{mm}^3$  et  $>500/\text{mm}^3$ ) (selon l'Institut National du Cancer, terminologies communes des effets indésirables). Pour les 4 autres patients, la lymphopénie était constatée au 6<sup>ème</sup> mois. L'âge moyen de ces patients était de 53 ans ( $\pm 12,29$ ). Il n'y avait eu aucune lymphopénie grade 3 ( $< 500/\text{mm}^3$ ). La valeur moyenne la plus basse était obtenue au 6<sup>ème</sup> mois de traitement et était égale à  $704,4/\text{mm}^3$  ( $\pm 140$ ) (figure 7).



**Figure 6:** Profil évolutif des lymphocytes au cours du traitement



**Figure 7:** Profil évolutif des lymphocytes chez les patients sous diméthyl fumarate ayant présenté une lymphopénie

Quatre patients (2 sous DMF et 2 sous teriflunomide) avaient des neutrophiles inférieurs à la normale, il s'agissait pour ces 4 patients d'une neutropénie grade 1, non prolongée puisque retrouvée sur seulement une biologie pour chaque patient. La moyenne était de 1358,5 neutrophiles / mm<sup>3</sup> (+/-90).

Une patiente sous teriflunomide a présenté une hyper éosinophilie. Celle-ci était constatée à 4 mois du début du traitement avec un maximum de 1216 /mm<sup>3</sup> au 10<sup>ème</sup> mois de traitement. Cette hyperéosinophilie est persistante aux alentours de 700 /mm<sup>3</sup>. Elle ne présentait pas de phénomène allergique.

Une perturbation du bilan hépatique était retrouvée chez 2 patients sur 85 soit, dans 2,35% des cas. Ces deux patients étaient traités par DMF. Il n'y a eu aucune perturbation du bilan hépatique sous teriflunomide dans notre étude.

L'ensemble des valeurs de protéinurie était physiologique. La protéinurie moyenne était égale à 0,08 g/L.

#### 4.3 Traitements symptomatiques associés aux effets secondaires

Vingt pour cent des patients (17/85) utilisaient un traitement symptomatique. Parmi ces 17 patients, 14 étaient traités par DMF et 3 par teriflunomide. Un traitement par antiagrégant

plaquettaire (aspirine) ou un traitement antihistaminique était tout deux utilisés dans 21% des cas pour limiter les bouffées de chaleur. Les protecteurs gastriques (inhibiteur de pompe à proton) étaient utilisés dans 21% des cas, pour diminuer les brûlures gastriques. Les antiémétiques étaient utilisés dans 14 % des cas, pour lutter contre les nausées. L'association AAP et antispasmodiques étaient administrées dans 7% tout comme l'association antiémétique et antihistaminique.

#### 4.4 Arrêts de traitement

Trente patients sur 85 ont arrêté le traitement soit 35%. Les motifs d'arrêts de traitement (tableau 21) étaient par ordre de fréquence :

- Suites aux effets indésirables dans 70% des cas (21/30), dont 3 patients avec une lymphopénie et risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Pour inefficacité radiologique dans 13% des cas (4/30)
- Pour inefficacité clinique dans 7% des cas (2/30)
- Pour mauvaise observance dans 7% des cas (2/30)
- Pour inefficacité clinique et radiologique pour 3% des cas (1/30)

Parmi les 30 arrêts de traitements, 24 patients étaient traités par diméthyl fumarate et 6 par teriflunomide. Les arrêts de traitements par DMF étaient dans 71% des cas suite aux effets secondaires (17/24 patients).

La durée moyenne sous traitement avant l'arrêt était de 5 mois (+/- 4,30). Trois patients avaient arrêté le traitement après un an de traitement.

Tableau 21: Motifs des arrêts des traitements

	<b>Diméthyl Fumarate</b> N=24 (%)	<b>Teriflunomide</b> N =6 (%)
<b>Effets secondaires</b>	17 (71)	4 (67)
<b>Inefficacité clinique</b>	1 (4)	1 (16,5)
<b>Inefficacité radiologique</b>	4 (17)	0 (0)
<b>Inefficacité clinique et radiologique</b>	1 (4)	0 (0)
<b>Mauvaise observance</b>	1 (4)	1 (16,5)

## 5. Questionnaire d'observance

Vingt-neuf questionnaires d'observance ont été étudiés. Il n'y avait jamais d'oubli dans 48% des cas. Parmi les patients qui présentaient des oublis, ces derniers étaient rapportés rarement, quelques fois et souvent respectivement dans 46%, 40% et 13% des cas. La répartition des motifs d'oubli de prise de traitement est représentée par le tableau 22. Une seule patiente ajoutait un commentaire à ce questionnaire, elle n'avait pas pu prendre son traitement car elle n'en n'avait plus.

Tableau 22: Fréquences des différents motifs d'oubli de prise du traitement

<b>Motifs d'oubli</b>	<b>Fréquence (%)</b>
Tout simplement oublié	22
Je n'étais pas chez moi	12
J'étais occupée à autre chose	19
Changements dans mes routines	17
Je dormais à l'heure de la prise	5
Problèmes à les prendre aux horaires prescrits	6
J'étais malade	5
Je voulais éviter les effets secondaires	5
Je me sentais déprimé(e)	3
J'avais trop de comprimés à prendre	1,5
J'avais l'impression que mon traitement était dangereux	3
Je ne voulais pas que les autres me voient prendre mon traitement	1,5

## 6. Formes progressives

Six patients avec une forme progressive ont bénéficié d'un des deux traitements oraux. Ils n'ont pas été inclus dans l'analyse statistique au vu de l'intitulé de l'AMM. Par ailleurs, il s'agit d'une population différente puisqu'elle présente moins de poussées et un handicap plus important.

Selon la classification de Lublin, 3 patients présentaient une forme non active sans progression, un patient une forme non active avec progression, un autre patient avait une forme active sans progression et le dernier présentait une forme active avec progression. L'âge moyen de ces patients était 49 ans (+/-9,3). La répartition femme homme était de 4 femmes pour 2 hommes. La durée d'évolution moyenne de la maladie était de 13 ans (+/-7,6). L'EDSS moyen, à l'introduction du traitement oral, était de 6 (+/-0,9). Quatre patients bénéficiaient d'un traitement par teriflunomide et 2 par diméthyl fumarate. Un patient sous teriflunomide a arrêté le traitement suite aux effets secondaires (diarrhées et perte de cheveux). Un patient sous DMF a arrêté le traitement devant une lymphopénie prolongée avec un nadir à 681. Ce patient avait reçu antérieurement un traitement immunosuppresseur (azathioprine). Un patient consultait à 6 mois du début du traitement par teriflunomide pour une poussée. L'EDSS moyen à un an était de 6,6 (+/-0,4). Seulement deux patients avaient réalisé une IRM cérébrale à un an, celle-ci retrouvait une stabilité de la charge lésionnelle sans prise de contraste.

# Discussion

Nous allons successivement discuter : les caractéristiques démographiques et cliniques de notre cohorte, le taux annualisé de poussées, l'évaluation du handicap par l'EDSS, les données d'imageries, la tolérance et l'observance des traitements.

Dans l'étude, une majorité des patients étaient traités par DMF, en effet ce traitement a pu être prescrit plus tôt du fait d'une autorisation de dispensation hospitalière.

## Caractéristiques démographiques et cliniques

La comparaison de notre cohorte à celles des études pivots est délicate puisque nous avons réalisé une population globale traitée par une première ligne per os. Notre cohorte (patients traités par diméthyl fumarate ou teriflunomide) était comparable en terme d'âge, de répartition homme-femme et de durée d'évolution de la maladie, avec les cohortes des 4 études pivots. Le nombre de poussées l'année précédant l'instauration du traitement était plus faible dans notre population, tout comme l'EDSS moyen à l'inclusion qui était de 1,45. Dans les études pivots l'EDSS moyen était entre 2 et 3. Ces deux dernières données s'expliquent peut-être par le fait que nos patients étaient plus souvent traités l'année précédant l'introduction de la forme orale. En effet, 70% de nos patients bénéficiaient d'un traitement l'année précédente. Dans les 4 études pivots les patients étaient traités l'année précédente dans 28 à 40 % des cas (Confavreux et al., 2014; Fox et al., 2012; Gold et al., 2012; O'Connor et al., 2011). Les études ne précisaient pas le motif d'arrêt des traitements précédents.

Concernant l'activité inflammatoire radiologique, il existait une prise de contraste en pré traitement dans 20% des cas contre 35% des cas dans le bras teriflunomide de l'étude TEMSO et 34% dans le groupe DMF en deux prises par jour, de l'étude DEFINE (Arnold et al., 2014). Concernant la charge lésionnelle en séquence FLAIR, plus de 9 hypersignaux étaient retrouvés dans 77% des cas de notre cohorte contre 94 % des cas chez les patients de l'étude DEFINE. Tout comme l'activité inflammatoire clinique, l'activité inflammatoire radiologique semble moindre dans notre cohorte que les patients des études pivots.

## Taux annualisé de poussées

Les résultats de notre cohorte globale ne peuvent être comparés à la littérature puisqu'elle comprend des patients traités par teriflunomide et DMF. Le taux annualisé de poussées était de 0,20 correspondant à une réduction significative de 61%.

Le taux annualisé de poussées du sous-groupe teriflunomide était 0,19. Il était respectivement de 0,37 et 0,32 dans les études TEMSO et TOWER correspondant une réduction de 31,5 et 36,3 %. Nos résultats n'étaient pas significatifs, probablement du fait du faible effectif de ce sous-groupe (21 patients).

Le taux annualisé de poussées du sous-groupe diméthyl fumarate était 0,21, correspondant à une diminution significative de 59,6%. Ce taux est comparable à celui des études DEFINE et CONFIRM qui retrouvait un TAP (à 2ans) de 0,17 et 0,22, représentant une diminution relative de 53 et 44 %.

L'analyse de sous-groupe concernant les patients naïfs de traitement / patients antérieurement traités apportait des résultats encourageant pour le sous-groupe de patients naïfs de traitement. En effet, il existait une réduction de 92% du nombre de poussées à un an de traitement. Les analyses de sous-groupe pour le teriflunomide ne retrouvaient pas de résultat significatif concernant les patients naïfs, versus patients ayant reçu un traitement antérieur (Miller et al., 2012). Une présentation lors de l'ECTRIMS retrouvait des résultats qui allaient à l'encontre des nôtres, puisque la diminution du taux annualisé de poussées était plus importante chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur (Pachner, 2014). Les analyses de sous-groupe de l'étude DEFINE sembleraient retrouver un effet plus bénéfique du traitement pour les patients naïfs de traitement (Bar-Or et al., 2013). Une analyse post-hoc à partir des données de DEFINE et CONFIRM s'est intéressée aux patients nouvellement diagnostiqués et naïfs de traitement (Gold et al., 2015). Le TAP à 2 ans était significativement diminué de 56% (pour le groupe DMF en 2 prises par jour) versus placebo (Gold et al., 2015). Devant ces différents résultats, il est difficile de conclure ou généraliser et d'autres études seront nécessaires pour affiner ces données.

## Evaluation du score de handicap

Notre analyse montrait une augmentation du score EDSS moyen à 1 an de traitement pour 31% des patients. Dans les études pivots, il s'agissait d'un critère secondaire. Dans l'étude TEMSO, à la dose de 14 mg, 20% des patients présentaient une progression du handicap contre 27% dans le groupe placebo (O'Connor et al., 2011). Il y avait une réduction de 30% du score de handicap par rapport au placebo. L'étude TOWER retrouvait de même une réduction du risque de progression du handicap de 30% versus placebo (Confavreux et al., 2014). Dans l'étude DEFINE, 16% des patients traités par DMF en deux prises par jour voyaient leur score de handicap augmenté contre 27% dans le groupe placebo (Gold et al., 2012). Ces valeurs représentaient une diminution du handicap versus placebo de 38%. Dans l'étude CONFIRM 13% des patients sous DMF en deux prises présentaient une augmentation du score EDSS (Fox et al., 2012). Il n'y avait pas de différence significative avec le placebo. Comparativement aux études, la proportion de patients avec progression du handicap est plus importante.

L'EDSS moyen et médian du groupe de patients étudiés est faible entre 1 et 1.5 et inférieur à celui des groupes traités dans les études princeps. L'échelle EDSS n'est pas linéaire. Le passage d'un EDSS 1 à 1.5 ou de 1.5 à 2 correspond à l'évolution d'un paramètre fonctionnel, à savoir pas de handicap mais des signes minimes à l'examen. Entre 2 et 2.5 ou 2.5 et 3,5 il faut des signes plus nets sur un paramètre fonctionnel ou une évolution sur au moins 2 signes (Brochet, 2009).

Cette sensibilité de l'échelle pour les scores faibles d'EDSS, le faible effectif de la cohorte, la durée d'observation courte d'un an ne permettent pas de conclure sur ces données.

## Données d'imagerie

Les études IRM des études de phase 3 ont retrouvé des résultats encourageants sur l'efficacité radiologique des traitements diméthyl fumarate et teriflunomide. Dans l'étude TEMSO, pour le teriflunomide à la dose de 14 mg par jour, le volume de lésions T2 était significativement diminué de 76%. Il y avait significativement moins de lésions rehaussées au gadolinium dans le groupe teriflunomide 14 mg que dans le groupe placebo, représentant une réduction de 80,4% (Wolinsky et al., 2013). Dans l'étude DEFINE, le DMF en deux prises par jour diminuait de 80%, 84% et de 85% le nombre moyen de nouvelles lésions T2, respectivement à 6 mois, 1 an

et 2 ans, de façon significative. Les prises de contraste étaient diminuées de 94%, 92% et 90% respectivement à 6 mois, 1 et 2 ans de traitement (Arnold et al., 2014; Gold et al., 2012). Dans l'étude CONFIRM le nombre moyen de nouvelles lésions T2 était significativement diminué de 71% (Fox et al., 2012). Kappos et al. dans une analyse post hoc montrent une efficacité sur les paramètres IRM dès la 24<sup>ème</sup> semaines de traitement (Kappos et al., 2015).

En condition de vie réelle, tous les patients n'ont pas eu une IRM cérébrale, « d'état des lieux », avant l'instauration du nouveau traitement. Nous avons gardé les IRM pré traitements uniquement si elles étaient réalisées au maximum 3 mois avant le début du nouveau traitement. Dans la majorité des cas, les IRM qui dataient de plus de 3 mois correspondaient aux patients qui changeaient de traitements suite aux effets secondaires, pour leur confort. En effet, les délais d'obtention des rendez-vous d'IRM sont croissants. Ainsi l'étude sur l'imagerie ne concernait que 27 patients et 5 patients n'avaient pas encore réalisé leur IRM de contrôle à un an, celle-ci était prévue ultérieurement. Notre analyse retrouvait une stabilité de l'imagerie en FLAIR et en T1 gadolinium dans 68% des cas. Trois patients sur 22 présentaient une prise de contraste sur l'IRM cérébrale après injection de gadolinium contre 6 avant l'instauration du traitement. Les effectifs n'ont pas permis de mettre en évidence une différence significative. Par ailleurs, l'activité inflammatoire au début de notre étude était trop faible pour avoir des résultats interprétables. En vie réelle, il n'y a pas d'analyse de volume mais uniquement une analyse du nombre de lésions.

## Tolérances des traitements

Dans les études princeps, les arrêts de traitement par DMF étaient dus aux effets indésirables dans 41 et 51% des cas (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012). Concernant le teriflunomide, les arrêts de traitement étaient secondaires aux effets indésirables dans 41 et 46% des cas (Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011). Dans notre étude, soixante-quatorze pour cent des patients ont présenté au moins un effet indésirable. Parmi les arrêts de traitement, 70% étaient dus aux effets secondaires. Les patients ayant arrêté leur traitement, quel que soit le motif, étaient sous DMF dans 80% des cas.

La tolérance du teriflunomide semble meilleure sur le plan biologique dans notre étude en condition de vie réelle. Sur le plan digestif, il y avait 11% de diarrhées et 15% de nausées dans notre population traitée par teriflunomide, contre 17,9 et 11% pour les diarrhées et 13,7 et 10%

pour les nausées (Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011). Le taux d'amincissement des cheveux était tout de même de 26% dans notre population contre 13% dans les études princeps. L'amincissement des cheveux concernait 7 patients sous teriflunomide et il s'agissait du motif d'arrêt du traitement pour seulement un patient. La tolérance biologique était particulièrement bonne puisqu'aucune majoration des ALAT n'était observée, et seulement 2 patients avaient une valeur isolée de neutrophile inférieure à 1500/mm<sup>3</sup>. Nous n'avons pas eu d'évènement infectieux sous teriflunomide. Deux cas de LEMP sous leflunomide, dans le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde et d'un lupus érythémateux disséminé sont rapportés (Rahmlow et al., 2008; Warnatz et al., 2003). Ces deux patients étaient antérieurement traités par immunosuppresseurs. Il n'y a pas de cas de LEMP sous teriflunomide dans le cadre de la SEP.

Les études chez l'animal ont mis en évidence une embryotoxicité et une tératogénicité. Ainsi, le teriflunomide est contre indiqué en cas de grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent donc utiliser une contraception efficace. La SEP atteint particulièrement une population de jeune femme, il faudra donc être vigilant au désir et projet de grossesse des patientes. Une analyse rétrospective de la base de données de pharmacovigilance concernant les patients exposés au teriflunomide lors des essais cliniques a répertoriée 70 grossesses (Kieseier and Benamor, 2014). Parmi ces 70 grossesses, il y a eu 13 fausses couches spontanées, 29 interruptions volontaires et 26 naissances. Sur les 26 grossesses menées à terme, 22 patientes ont réalisé la procédure d'élimination accélérée. Cette procédure (administration de cholestyramine ou de charbon activé) permet de diminuer rapidement la concentration plasmatique en teriflunomide. L'objectif est d'atteindre une concentration inférieure à 0,02 mg/L afin de minimiser le risque d'atteinte fœtale. Il y a de même eu des grossesses, chez 19 partenaires de patients masculins traités par teriflunomide. Ces grossesses ont été menées à terme, avec des nouveaux nés en bonne santé. Une FCS et 2 IVG étaient rapportés. Le risque embryotoxique médié par un homme traité par teriflunomide semble faible. Le taux de FCS chez les patientes traitées par teriflunomide était de 18,6%. Ce chiffre est comparable au taux de FCS dans la population générale (17-22%) (García-Enguídanos et al., 2002). Bien que ce chiffre semble comparable à la population générale, nous manquons de données à long terme sur ces enfants et la prudence doit rester de rigueur. L'affaire du valproate de sodium rappelle l'importance de prendre en compte ce risque dans le choix du traitement (Tomson et al., 2015).

La tolérance du diméthyl fumarate était moins bonne dans notre étude que dans les études pivots, pour les bouffées de chaleur. Celles-ci étaient présentes dans 52% des cas contre 38 et 31% dans les études princeps (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012). Sur le plan digestif, 22% de

nos patients présentaient des douleurs abdominales, contre 10%. Les diarrhées et nausées étaient moindres dans notre population, 12 et 10% contre 15 à 17% pour les diarrhées et 11 à 13% pour les nausées. Une de nos patientes avait été hospitalisée suite à d'intenses douleurs abdominales. Sur le plan cutané, nous avons seulement 1% de prurit contre 10% dans l'étude DEFINE. Cependant nous avons 12% de rash cutané et dont une urticaire aigüe.

Une patiente sous DMF avait constaté une importante perte de cheveux à 5 mois du début du traitement. Un cas de perte transitoire de cheveux est rapporté dans la littérature, à 3 mois du début du traitement sans autre étiologie retrouvée (examen dermatologique, pas de modification des habitudes de vie) (Losavio et al., 2016).

Sur le plan infectieux, 2 patients ont consulté pour un zona. La première patiente avait un zona abdominal à 3 mois du début du DMF, elle fut traitée par valaciclovir. L'autre patiente a eu un zona thoracique à 10 mois du début du traitement. Ces deux patientes n'avaient pas d'anomalie de la NFS. Dans les études DEFINE et CONFIRM, aucun cas de zona n'était décrit. Un cas de zona disséminé chez une patiente de 40 ans traitée par DMF depuis 6 mois pour une SEP RR est rapporté dans la littérature. Cette patiente présentait une lymphopénie grade 1, il est à noter qu'elle avait bénéficié de traitements par natalizumab et rituximab avant l'instauration du DMF (Ma et al., 2016). Un autre cas de réactivation du VZV, chez un patient traité par DMF depuis 2 mois pour un psoriasis, souligne le risque d'infections malgré un taux de lymphocytes normal (van Kester et al., 2015).

La leucoencéphalopathie multifocale progressive est une maladie démyélinisante du SNC secondaire à la réactivation du virus JC (John Cunningham). Elle est rare mais particulièrement grave. Nous n'avons eu aucun cas de leucoencéphalopathie multi focale progressive. Entre 2013 et 2015, neuf cas de LEMP sous DMF sont rapportés, a priori seulement 8 décrits dans la littérature. Cinq patients étaient traités pour un psoriasis (2 par psorinovo®, 2 par fumaderm®, pour le dernier le nom commercial n'était pas précisé). Trois patients atteints de SEP, traités par tecfidera® ont présenté une LEMP (Baharnoori et al., 2016; Lehmann-Horn et al., 2016; Rosenkranz et al., 2015). Parmi les huit patients, cinq avaient une lymphopénie prolongée (lymphocytes < 500/mm<sup>3</sup> pendant plus de 6 mois), (2 sous tecfidera®, 2 psorinovo® et le dernier nom commercial non disponible) (Baharnoori et al., 2016; Ermis et al., 2013; Rosenkranz et al., 2015; Sweetser et al., 2013; van Oosten et al., 2013). Pour deux autres patients (1 sous tecfidera® et l'autre sous fumaderm®), le taux de lymphocytes le plus bas était 414 et 450/mm<sup>3</sup> (Dammeier et al., 2015; Lehmann-Horn et al., 2016). Le dernier patient (traité

par psorinovo®) avait un nadir de lymphocytes égal à 792/mm<sup>3</sup> (Dammeier et al., 2015). La lymphopénie prédispose à la LEMP. Ainsi, une surveillance rigoureuse est nécessaire. Dans les études de phase III, les lymphopénies de grade 3 représentaient environ 5% des patients (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012). Dans notre population, il n'y avait aucune lymphopénie de grade 3. Le nadir des lymphocytes dans notre population était 519/mm<sup>3</sup>, obtenu au 6<sup>ème</sup> mois de traitement. Les caractéristiques du profil lymphocytaire sous DMF ont été étudiées à partir des études de phase II, III et d'extensions (Fox et al., 2016). Soixante et un pourcents des patients avaient un taux de lymphocytes dans la norme. L'incidence des lymphopénies grades 1 (<910 à > 800/mm<sup>3</sup>), 2 (<800-500), 3 (<500-200) et 4 (<200) était respectivement 9%, 21%, 7% et moins de 1%. Il n'y avait pas de relation entre le taux de lymphopénie et les infections graves. L'efficacité sur le taux annualisé de poussées entre patients avec ou sans lymphopénie n'était pas différente. Un âge plus avancé, un score EDSS plus haut et un taux de lymphocytes bas à l'instauration du DMF seraient des facteurs de risque de lymphopénie (Romba et al. AAN 2016). Dans une récente étude rétrospective, les patients âgés de plus de 55 ans étaient plus à risque de développer une lymphopénie grade 3 (Longbrake and Cross, 2015).

Ainsi, à la date du 23 novembre 2015, en accord avec l'Agence Médicale Européenne et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, le laboratoire Biogen précise de nouvelles mesures à prendre en compte, au regard du risque de LEMP au cours du traitement par DMF.

Ces mesures de précaution sont les suivantes :

- NFS avant l'instauration du traitement
- Une IRM cérébrale datant de moins de 3 mois avant l'instauration du traitement
- Informer les patients du risque de LEMP et la symptomatologie possible
- Surveillance trimestrielle de la NFS
- Arrêt du traitement en cas de lymphopénie sévère et prolongée (lymphocytes < 500/mm<sup>3</sup> pendant plus de 6 mois)
- En cas d'arrêt de traitement, surveiller la NFS jusqu'à normalisation du taux de lymphocytes.

## L'observance thérapeutique

L'adhérence au traitement correspond à l'acceptation du traitement et la reconnaissance de l'utilité de ce dernier. L'adhérence et l'observance sont primordiales pour une réponse optimale au traitement. L'arrivée de ces formes orales pose question sur l'observance et le maintien de celle-ci. Dans notre étude, 29 patients ont rempli un questionnaire d'observance, à un an de traitement. Globalement, l'observance était parfaite (les patients ne rapportaient aucun oubli) dans la moitié des cas. L'autre moitié rapportait des oublis cotés rarement, quelques fois et souvent. Cette cotation est subjective et rend difficilement compte du nombre d'oublis. Le motif d'oublis le plus fréquent était que le patient avait tout simplement oublié de prendre le traitement (22%). C'est d'ailleurs ce même motif qui était rapporté dans 38,7% des cas par des patients traités par une forme injectable (de Seze et al., 2012). Dans cette étude observationnelle rétrospective, les patients rapportaient leurs oublis et motifs sur les 3 mois précédents. Les effets secondaires étaient mentionnés dans 14% des cas. Dans notre étude, les effets indésirables représentaient 5% des motifs de non prise médicamenteuse. Sammarco et al. ont évalué un protocole d'initiation du diméthyl fumarate, où le patient a une titration du médicaments, des informations sur la pré médication, les conseils alimentaires... Le taux d'arrêt de traitements suite aux effets indésirables était moindre dans ce groupe comparativement à un groupe qui recevait des informations standard (Sammarco et al., 2014). Ces données soulignent l'intérêt d'accorder un temps d'explication et d'information aux patients, à l'initiation du traitement (Devonshire et al., 2011). Lors de la SEP, la qualité de vie est altérée, d'une part à cause des poussées et d'autre part, par l'accumulation du handicap (Turpin et al., 2007). La qualité de vie des patients des études DEFINE et CONFIRM a été évaluée par la SF-36 (Short Form-36, une échelle générique de qualité de vie). Les patients traités par DMF avaient une amélioration du score de la SF-36 dès 24 semaines (Kappos et al., 2014; Kita et al., 2014). De même l'impression globale de bien être était améliorée ou stable dans le groupe DMF alors que cette impression se dégradait dans le groupe placebo. Ces éléments de qualité de vie sont particulièrement importants pour espérer une bonne observance. L'adhérence au traitement diminue au cours du temps, l'éducation des patients est donc cruciale (Decoo and Vokaer, 2015). Les réseaux SEP (annexe 16) jouent un rôle clé dans la prise en charge des patients. Les actions destinées aux patients sont des séances d'éducation thérapeutique, des réunions d'information et d'échange et mise en place d'un soutien psychologique. A ce jour, il y a 17 réseaux SEP en France, dont le réseau neuro Centre.

## Limites de l'étude

La force de notre étude est son caractère multicentrique. Elle vise à évaluer nos pratiques en situation réelle de prescription. Elle comporte néanmoins plusieurs limites. Il s'agit d'une étude rétrospective. La population est uniquement hospitalière, ce qui est possiblement à l'origine d'un biais de sélection. On peut penser qu'une population hospitalière sera « plus grave ». Nous n'avons malheureusement pas systématiquement d'IRM cérébrale datant de moins de 3 mois avant l'instauration du traitement. En effet, les demandes d'IRM sont grandissantes, à l'origine d'un délai d'autant plus important. Enfin, les questionnaires d'observance réalisés à un an de traitement sont sources de biais de mémorisation d'une part, et d'autre part, ils étaient remplis face au neurologue traitant pouvant sous-estimer les oublis. Des questionnaires anonymes auraient, peut-être, permis une meilleure objectivité des patients.

## Conclusion

Notre étude retrouve une efficacité clinique après un an de traitement. Le profil de tolérance semble légèrement moins bon que dans les études avant la commercialisation pour le diméthyl fumarate. La tolérance du teriflunomide semble meilleure sur le plan biologique en vie réelle. Par ailleurs, il existe une crainte concernant le risque de leucoencéphalopathie multi focale progressive pour le diméthyl fumarate et de tératogénicité pour le teriflunomide à long terme. L'observance à un an de traitement est correcte. Il faudra s'assurer du maintien de cette observance pour avoir une réponse optimale de ces traitements oraux. Les réseaux SEP sont au cœur de la prise en charge de ces patients pour réaliser notamment l'éducation thérapeutique.

La prescription du traitement de fond dans la sclérose en plaques devient de plus en plus complexe, devant la richesse des traitements à disposition. On parle d'arsenal thérapeutique. Le choix du traitement est à moduler en fonction de l'activité clinique, des facteurs sociaux et des souhaits du patient. Certains patients s'orienteront spécifiquement vers les formes orales devant une crainte des injections. Alors que d'autres patients privilégieront des traitements dont l'efficacité clinique et le profil de sécurité sont plus anciens.

# Références

- Arnold DL, Gold R, Kappos L, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINE study. *J. Neurol.* 2014;261:1794–1802
- Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010;9:599–612.
- Baharoori M, Lyons J, Dastagir A, Koralknik I, Stankiewicz JM. Nonfatal PML in a patient with multiple sclerosis treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e274.
- Bar-Or A, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Giovannoni G, Selmaj K et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J. Neurol.* 2013;260:2297–2305.
- Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326:581–8.
- Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol.* 2015;14:263–73.
- Brochet B. La part de l'inflammation dans la pathogénie de la sclérose en plaques. *Pratique neurologique.* 2015;2:156-159
- Brochet B. Assessing incapacity at early stages of Multiple sclerosis using the EDSS. *Rev. Neurol.* 2009;165:S173-179.
- Burness CB, Deeks ED. Dimethyl fumarate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2014;28:373–87.
- Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J et al. Pegylated interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014;13:657–65.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet.* 2001;357:1576–82.
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Momiola L, Bajenaru O, Carra A et al. PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1503–1511
- Commission de la transparence Aubagio 5 Mars 2014
- Commission de la transparence Tysabri 2012
- Commission de la transparence TECFIDERA 7 Mai 2014
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008;372:1502–17.
- Confavreux C, Li DK, Freedman MS, Truffinet P, Benzerdjeb H, Wang D, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler.* 2012;18:1278–89.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:247–56.
- Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 2006a;129:606–16.
- Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain.* 2006b;129:595–605.

- Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape J Med.* 2008;10:225.
- Cross AH, Naismith RT. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J Intern Med.* 2014;275:350–63.
- Dammeier N, Schubert V, Hauser TK, Bornemann A, Bischof F. Case report of a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy under treatment with dimethyl fumarate. *BMC Neurol* 2015;15:108
- de Seze J, Borgel F, Brudon F. Patient perceptions of multiple sclerosis and its treatment. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:263–273
- Decoo D, Vokaer M. Treatment adherence in multiple sclerosis: a survey of Belgian neurologists. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:1669–1676
- Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P et al. GAP Study Group. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2011;18:69–77.
- di Nuzzo L, Orlando R, Nasca C, Nicoletti F. Molecular pharmacodynamics of new oral drugs used in the treatment of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:555–68.
- Dimitri D. Sclérose en plaques : maladie inflammatoire ou dégénérative ? *Neurologie.com.* 2009;1:105–9.
- Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet.* 2002;359:1453–60.
- Edan G, Le Page E. Induction therapy for patients with multiple sclerosis: why? When? How? *CNS Drugs.* 2013;27:403–9.
- Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N. Engl. J. Med.* 2013;368: 1657–1658
- Fatigue | Multiple Sclerosis Society UK
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016;15:292-303
- Fox RJ, Chan A, Gold R, Phillips JT, Selmaj K, Chang I et al. Characterizing absolute lymphocyte count profiles in dimethyl fumarate-treated patients with MS: Patient management considerations. *Neurol Clin Pract* 2016;6:220–229
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M et al. CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:1087–1097
- García-Enguñados A, Calle ME, Valero J, Luna S, Domínguez-Rojas V. Risk factors in miscarriage: a review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002;102:111–119.
- Garnock-Jones KP. Teriflunomide: a review of its use in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2013;27:1103–23.
- Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Hutchinson M, Kappos L, Havrdova E et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult. Scler.* 2016
- Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Meltzer L et al. Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Mult. Scler.* 2015;21:57–66.
- 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.* 2012;367:1098–107.

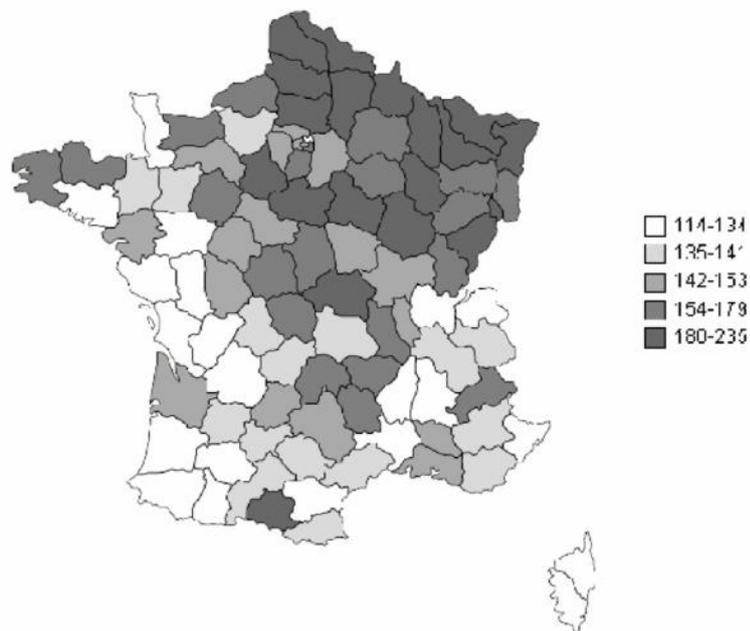
- Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol. Scand.* 2011;124:75–84.
- Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS ONE.* 2011 ;6 :e16149.
- HAS, Les parcours de soins. SEP Actualisation juillet 2015
- Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Mult Scler.* 2007;13:610–5.
- Hutchinson M, Gold R, Fox RJ, Phillips JT, Bar OR A, Kappos L et al. Six-year follow-up of delayed-release dimethyl fumarate in RRMS: integrated clinical efficacy data from the DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE studies. Présentation P543 ECTRIMS 2015, Barcelone
- Induruwa I, Constantinescu CS, Gran B. Fatigue in multiple sclerosis - a brief review. *J Neurol Sci.* 2012;323:9–15.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, Patsopoulos NA, Moutsianas L et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 2011;476:214–9.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:898–904.
- Jongen PJ, Hengstman G, Hupperts R, Schrijver H, Gilhuis J, Vliegen JH, et al. Drug adherence and multidisciplinary care in patients with multiple sclerosis: protocol of a prospective, web-based, patient-centred, nation-wide, Dutch cohort study in glatiramer acetate treated patients (CAIR study). *BMC Neurol.* 2011;11:40.
- Kalincik T, Vivek V, Jokubaitis V, Lechner-Scott J, Trojano M, Izquierdo G, et al. Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. *Brain.* 2013;136:3609–17.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH et al. BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007;370:389–397.
- Kappos L, Giovannoni G, Gold R, Phillips JT, Arnold DL, Hotermans C et al. DEFINE and CONFIRM study investigators. Time course of clinical and neuroradiological effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2015;22:664–671
- Kappos L, Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K et al. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: The DEFINE study. *Mult Scler* 2014;20:243–252.
- Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, Havrdova E, Limmroth V, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet.* 2008;372:1463–72.
- Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko AA, Pelletier J, Liu S, et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 2015;21:1025–35.
- Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther* 2014;3:133–138.
- Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol.* 2013;13:128.
- Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP et al. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult. Scler.* 2014;20:253–257.

- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444–52.
- Laplaud D-A, Confavreux C. [Etiology of multiple sclerosis]. *Rev Prat*. 2006;56:1306–12.
- Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386:974–81.
- Lehmann-Horn K, Penkert H, Grein P, Leppmeier U, Teuber-Hanselmann S, Hemmer B et al. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: How does lymphopenia matter? *Neurology* 2016;87:440–441.
- Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):3–13.
- Leray E, Vukusic S, Debouverie M, Clanet M, Brochet B, de Sèze J et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PLoS ONE* 2015;10:e0132033.
- Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010;133:1900–13.
- Longbrake EE, Cross AH. Dimethyl fumarate associated lymphopenia in clinical practice. *Multiple Sclerosis Journal* 2015;21:796–797.
- Losavio FA, Lucchini M, De Fino C, Mirabella M, Nociti V. Transient hair loss during treatment with dimethyl-fumarate for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;7:68–69.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;8:278–86.
- Ma BB, Ostrow LW, Newsome SD. Disseminated zoster with paresis in a multiple sclerosis patient treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e203.
- Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:903–14.
- Moreau T, Prevalence of multiple sclerosis in 2012 from the french health insurance data. *Présentation P790 .ECTRIMS 2015, Barcelone*
- Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Kappos L, Olsson TP et al. Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group. Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMESO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *Mult. Scler*. 2012;18:1625–1632.
- Murray TJ. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J Neurol Sci*. 2009;277:S3-8.
- Nieuwkamp DJ, Murk JL, van Oosten BW, Cremers CHP, Killestein J, Viveen MC et al. PML in Dutch MS Patients Consortium, 2015. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *N Engl J Med*. 2015;372:1474–1476.
- O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Kappos L, Bouchard J-P, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology*. 2016;86:920–30.
- 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*. 2011;365:1293–30320.
- Pachner A. Evaluating the effect of teriflunomide in subgroups defined by prior treatment: pooled analyses of the phase 3 TEMSO and TOWER studies. *Présentation, 63753 ACTRIMS-ECTRIMS2014, Boston*.

- Pardini M, Uccelli A, Grafman J, Yaldizli Ö, Mancardi G, Roccatagliata L. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2014;85:1035–7.
- Phillips JT, Selmaj K, Gold R, Fox RJ, Havrdova E, Giovannoni G et al. Clinical Significance of Gastrointestinal and Flushing Events in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate. *Int J MS Care* 2015;17:236–243.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol.* 2005;58:840–6.
- 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.* 2011;69:292–302.
- Pozzilli C, Phillips JT, Fox RJ, Selmaj K, Zhang R, Novas M et al. Long-term follow-up of the safety of delayed-release dimethyl fumarate in RRMS: interim results from the ENDORSE extension study; *Présentation P544.ECTRIMS 2015, Barcelone*
- Rahmlow M, Shuster EA, Dominik J, Deen HG, Dickson DW, Aksamit AJ et al. Leflunomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch. Neurol.* 2008;65:1538–1539.
- Río J, Castelló J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Horga A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler.* 2009;15:848–53.
- Romba M, Wundes A, Von Geldern G. Longitudinal data on lymphopenia in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate. *Présentation P2.101 AAN 2016, Vancouver*
- Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1476–1478.
- Sammarco C, Laing L, Minetti J, Descantis C, Herbert J. Strategies to reduce adverse events related to oral dimethyl fumarate. *Présentation P311 ACTRIMS-ECTRIMS 2014, Boston*
- Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2013;81:184–92.
- Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain.* 2010;133:1914–29.
- Sedal L, Wilson IB, McDonald EA. Current management of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Intern Med J.* 2014;44:950–7.
- Sheremata W, Brown AD, Rammohan KW. Dimethyl fumarate for treating relapsing multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14:161–70.
- Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* 2014;27:246–259.
- Sormani MP, Río J, Tintorè M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19:605–12.
- Sweetser MT, Dawson KT, Bozic C. Case reports of PML in patients treated for psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:1082.
- Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015;138:1863–1874.
- Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;56:1006–1019.
- Tremlett H, Van der Mei I, Pittas F, Blizzard L, Paley G, Dwyer T et al. Adherence to the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: contrasting factors affect stopping drug and missing doses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:565–576.

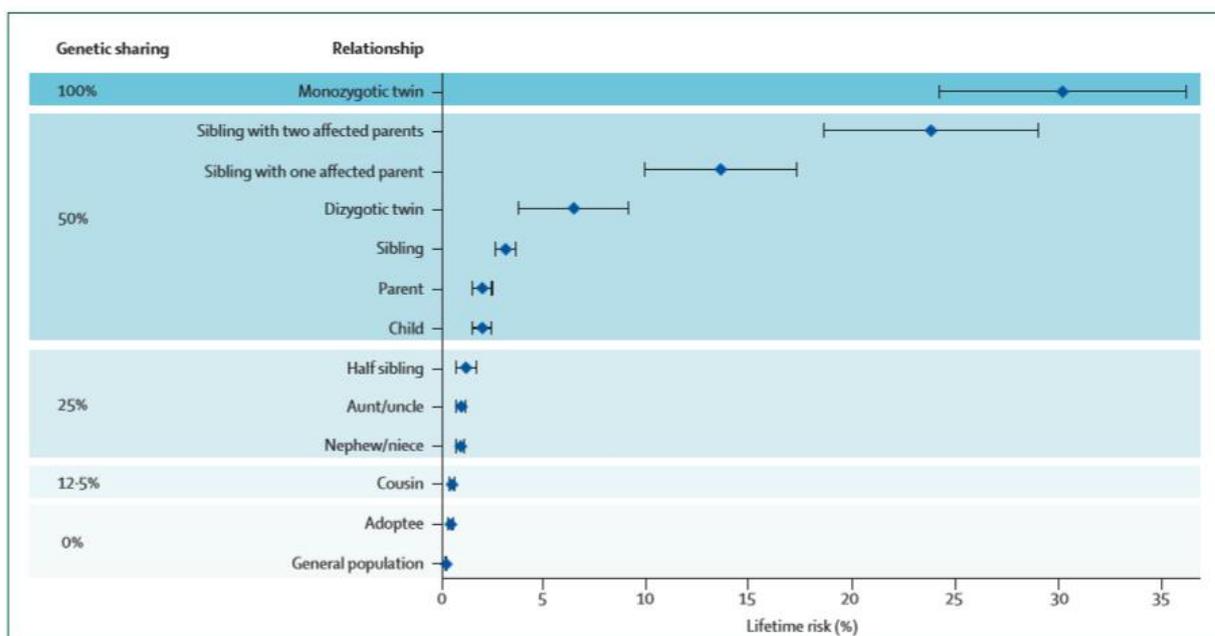
- Turpin KVL, Carroll LJ, Cassidy JD, Hader WJ. Deterioration in the health-related quality of life of persons with multiple sclerosis: the possible warning signs. *Mult. Scler.* 2007;13:1038–1045.
- van Kester MS, Bouwes Bavinck JN, Quint KD. PML in Patients Treated with Dimethyl Fumarate. *N. Engl. J. Med.* 2015;373:583–584.
- van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, Polman CH, Wattjes MP. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:1658–1659.
- Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LME, Confavreux C, Comi G, Kappos L et al. TENERE Trial Group, 2014. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult. Scler.* 2014;20:705–716.
- Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2007;256:S5-13.
- Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:269–74.
- Warnatz K, Peter HH, Schumacher M, Wiese L, Prasse A, Petschner F et al. Infectious CNS disease as a differential diagnosis in systemic rheumatic diseases: three case reports and a review of the literature. *Ann. Rheum. Dis.* 2003;62:50–57.
- Warnke C, Stüve O, Kieseier BC. Teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115:S90-94.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain.* 1989;112:133–46.
- WHO Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008
- Williamson EML, Berger JR. Central Nervous System Infections With Immunomodulatory Therapies. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2015;21:1577–1598.
- Wolinsky J.S, Narayana P.A, Nelson F, Datta S, O’Connor P, Confavreux C et al. Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMPO) Trial Group. Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide. *Mult. Scler.* 2013 ;19 :1310–1319.

Annexe 1 : Carte de prévalence de la sclérose en plaques en France



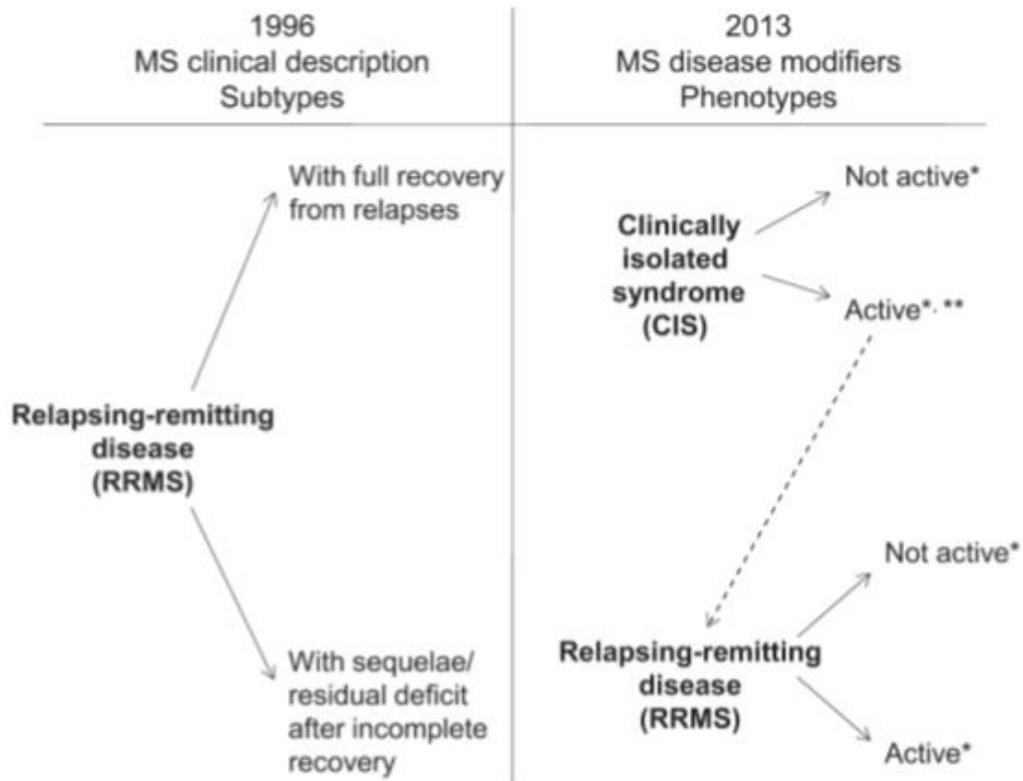
*D'après Poster T. Moreau, ECTRIMS 2015*

Annexe 2: Risque de récurrence de SEP chez les apparentés d'un sujet atteint



*D'après Compton et Coles, Lancet 2008*

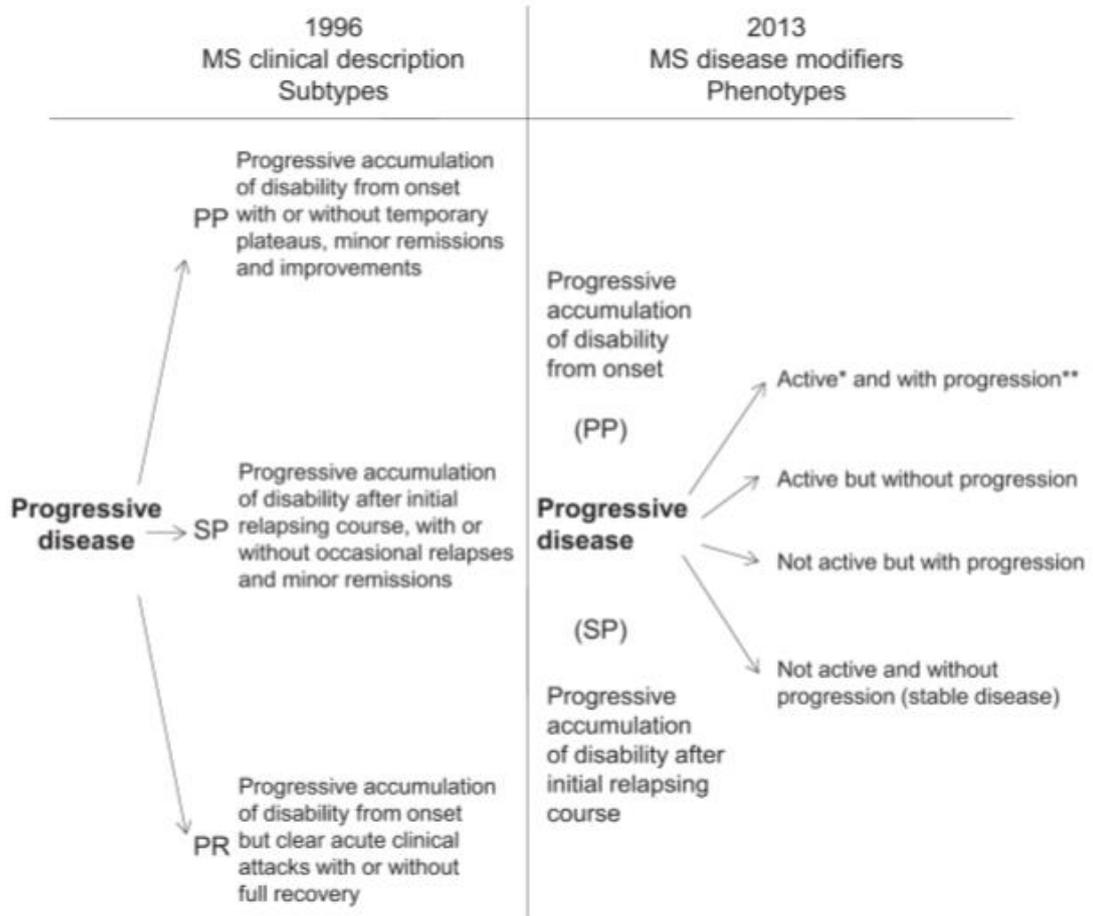
Annexe 3: Description phénotypique pour les formes récurrentes rémittentes, de 1996 à 2013



\*Activity determined by clinical relapses and/or MRI activity (contrast-enhancing lesions; new or unequivocally enlarging T2 lesions assessed at least annually); if assessments are not available, activity is "indeterminate." \*\*CIS, if subsequently clinically active and fulfilling current multiple sclerosis (MS) diagnostic criteria, becomes relapsing-remitting MS (RRMS).

*D'après Lublin et al., Neurology. 2014*

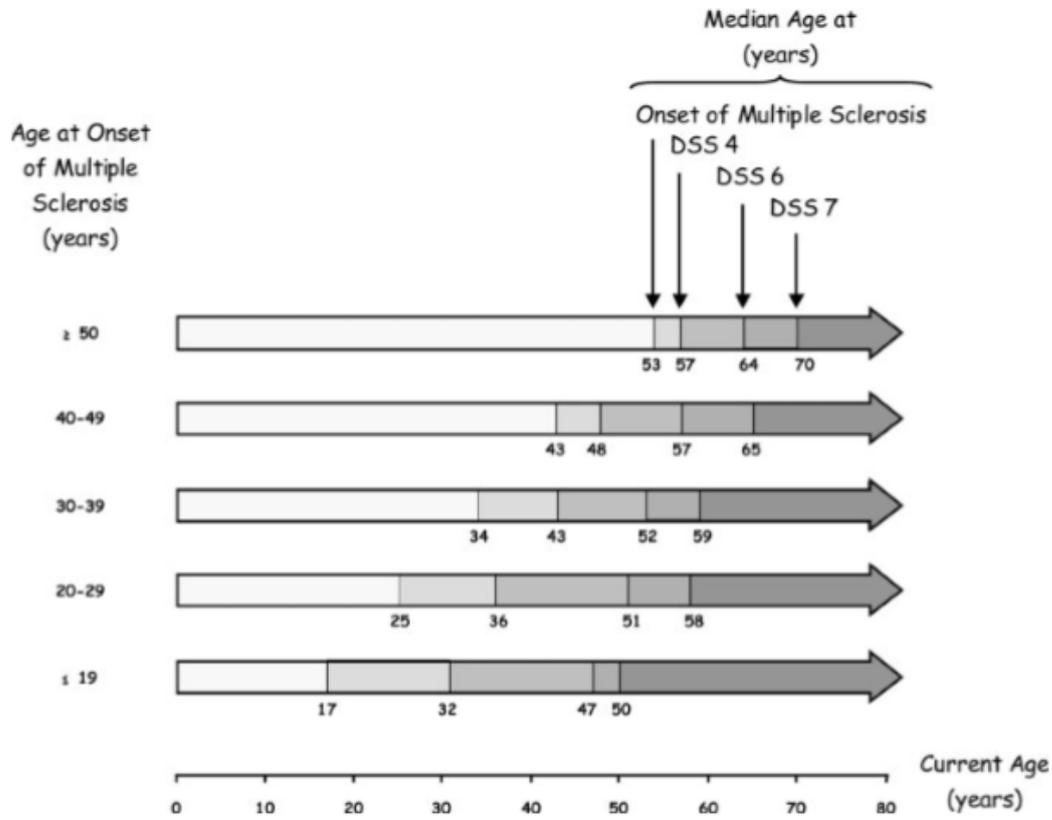
Annexe 4: Description phénotypique pour les formes progressives, de 1996 à 2013



\*Activity determined by clinical relapses assessed at least annually and/or MRI activity (contrast-enhancing lesions; new and unequivocally enlarging T2 lesions). \*\*Progression measured by clinical evaluation, assessed at least annually. If assessments are not available, activity and progression are "indeterminate." MS = multiple sclerosis; PP = primary progressive; PR = progressive relapsing; SP = secondary progressive.

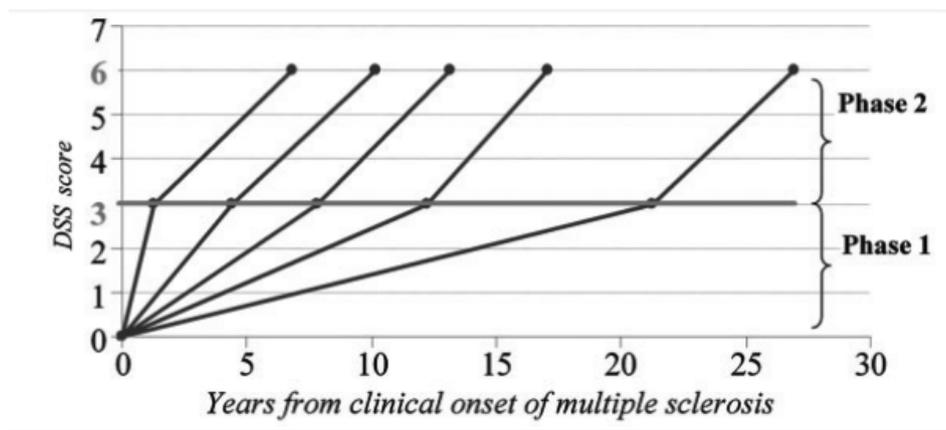
*D'après Lublin et al., Neurology. 2014*

Annexe 5: âge d'apparition de la SEP et âge d'atteinte d'un score de handicap EDSS irréversible à 4,6 et 7, parmi 1844 patients



*D'après Confavreux et Vukusic, Brain 2006*

Annexe 6: Deux stades de progression du handicap



*D'après Leray et al. Brain 2010*

Annexe 7 : Critères de Poser (1983)

Catégorie	Nombre de poussées	Nombre de lésions		Bandes oligoclonales, Index IgG
		Clinique	Paraclinique	
<b>Cliniquement définie</b>	2	2		
	2	1	et 1	
<b>Biologiquement définie</b>	2	1	ou 1	+
	1	2		+
	1	1	ou 1	+
<b>Cliniquement probable</b>	2	1		
	1	2		
	1	1	et 1	
<b>Biologiquement probable</b>	2	-	-	+

*D'après Poser et al. 1983 (Source HAS)*

Annexe 8 : Critères de Barkhof

La dissémination spatiale des lésions peut être retenue devant au moins 3 des 4 critères suivants :

- 1 lésion T1 rehaussée par le gadolinium ou au moins 9 lésions hyperintenses en T2 ;
- au moins 1 lésion sous-tentorielle ;
- au moins 1 lésion juxta-corticale ;
- au moins 3 lésions périventriculaires.

Ces lésions ne doivent pas avoir un diamètre inférieur à 6 mm.

## Annexe 9 : Critères Mc Donald 2001

Présentation clinique	Examens complémentaires ou profil évolutif requis pour le diagnostic de SEP
<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 2 poussées</li> <li>≥ 2 lésions</li> </ul>	Aucun <sup>a</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 2 poussées</li> <li>1 lésion</li> </ul>	Dissémination spatiale démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM <sup>b</sup></li> <li>ou</li> <li>- ≥ 2 lésions IRM évocatrices et LCR + <sup>c</sup></li> <li>ou</li> <li>- poussée suivante dans un site différent</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>1 poussée</li> <li>≥ 2 lésions</li> </ul>	Dissémination temporelle démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM <sup>d</sup></li> <li>ou</li> <li>- deuxième poussée</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>1 poussée</li> <li>1 lésion</li> <li>(présentation monosymptomatique, syndrome clinique isolé)</li> </ul>	Dissémination spatiale démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM <sup>b</sup></li> <li>ou</li> <li>- ≥ 2 lésions IRM évocatrices et LCR + <sup>c</sup></li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>et</b></p> Dissémination temporelle démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM <sup>d</sup></li> <li>ou</li> <li>- deuxième poussée</li> </ul>
Progression insidieuse évocatrice de SEP	LCR + <sup>c</sup> <p style="text-align: center;"><b>et</b></p> Dissémination spatiale démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 9 lésions T2 à l'IRM cérébrale</li> <li>ou ≥ 2 lésions à l'IRM médullaire</li> <li>ou 4 à 8 lésions cérébrales et 1 médullaire</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PEV anormaux associés à 4 à 8 lésions cérébrales à l'IRM ou &lt; 4 lésions cérébrales et 1 médullaire</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>et</b></p> Dissémination temporelle démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM <sup>d</sup></li> <li>ou</li> <li>- progression continue pendant 1 an</li> </ul>

a : Pas d'examen exigé, mais si l'IRM et le LCR sont normaux, le diagnostic doit être posé avec précaution.

b : critères IRM : ceux de Barkhof et al. (1997), avec une lésion médullaire pouvant remplacer une lésion encéphalique.

c : LCR + : soit présence de bandes oligoclonales d'IgG, soit élévation de l'index d'IgG.

d : Critères IRM de dissémination temporelle (tableau 3).

### Critères de dissémination temporelle

<p>→ Si l'IRM initiale est réalisée plus de 3 mois après la poussée inaugurale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prise de contraste d'une lésion sans concordance topographique avec la poussée ;</li> <li>- à défaut, nouvelle lésion (en T2 ou prise de contraste) sur une 2<sup>e</sup> IRM &gt; 3 mois.</li> </ul> <p>→ Si l'IRM initiale est réalisée moins de 3 mois après la poussée inaugurale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prise de contraste nouvelle sur une 2<sup>e</sup> IRM &gt; 3 mois de la poussée ;</li> <li>- si pas de prise de contraste, une 3<sup>e</sup> IRM &gt; 3 mois devra montrer une nouvelle lésion en T2 ou une prise de contraste.</li> </ul>
---

## Annexe 10 : Critères Mc Donald 2005

Table 1. Magnetic Resonance Imaging Criteria to Demonstrate Dissemination of Lesions in Time

Original McDonald Criterion	2005 Revisions
<p>1. If a first scan occurs 3 months or more after the onset of the clinical event, the presence of a gadolinium-enhancing lesion is sufficient to demonstrate dissemination in time, provided that it is not at the site implicated in the original clinical event. If there is no enhancing lesion at this time, a follow-up scan is required. The timing of this follow-up scan is not crucial, but 3 months is recommended. A new T2- or gadolinium-enhancing lesion at this time then fulfills the criterion for dissemination in time.</p> <p>2. If the first scan is performed less than 3 months after the onset of the clinical event, a second scan done 3 months or longer after the clinical event showing a new gadolinium-enhancing lesion provides sufficient evidence for dissemination in time. However, if no enhancing lesion is seen at this second scan, a further scan not less than 3 months after the first scan that shows a new T2 lesion or an enhancing lesion will suffice.</p>	<p>1. There are two ways to show dissemination in time using imaging:</p> <p>a. Detection of gadolinium enhancement at least 3 months after the onset of the initial clinical event, if not at the site corresponding to the initial event</p> <p>b. Detection of a <i>new</i> T2 lesion if it appears at any time compared with a reference scan done at least 30 days after the onset of the initial clinical event</p>

Table 2. Magnetic Resonance Imaging Criteria to Demonstrate Brain Abnormality and Demonstration of Dissemination in Space

Original McDonald Criteria	2005 Revisions
<p>Three of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>At least one gadolinium-enhancing lesion or nine T2 hyperintense lesions if there is no gadolinium-enhancing lesion</li> <li>At least one infratentorial lesion</li> <li>At least one juxtacortical lesion</li> <li>At least three periventricular lesions</li> </ol> <p>NOTE: One spinal cord lesion can substitute for one brain lesion/</p>	<p>Three of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>At least one gadolinium-enhancing lesion or nine T2 hyperintense lesions if there is no gadolinium enhancing lesion</li> <li>At least one infratentorial lesion</li> <li>At least one juxtacortical lesion</li> <li>At least three periventricular lesions</li> </ol> <p>NOTE: A spinal cord lesion can be considered equivalent to a brain infratentorial lesion: an enhancing spinal cord lesion is considered to be equivalent to an enhancing brain lesion, and individual spinal cord lesions can contribute together with individual brain lesions to reach the required number of T2 lesions.</p>

Based on data from Barkhof and colleagues<sup>20</sup> and Tintoré and coworkers.<sup>21</sup>

Table 4. The 2005 Revisions to the McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
Two or more attacks <sup>a</sup> ; objective clinical evidence of two or more lesions	None <sup>b</sup>
Two or more attacks <sup>a</sup> ; objective clinical evidence of one lesion	Dissemination in space, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> <li>MRI<sup>c</sup> or</li> <li>Two or more MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF<sup>d</sup> or</li> <li>Await further clinical attack<sup>a</sup> implicating a different site</li> </ul> Dissemination in time, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> <li>MRI<sup>c</sup> or</li> <li>Second clinical attack<sup>a</sup></li> </ul>
One attack <sup>a</sup> ; objective clinical evidence of two or more lesions	Dissemination in space, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> <li>MRI<sup>c</sup> or</li> <li>Two or more MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF<sup>d</sup> and</li> </ul> Dissemination in time, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> <li>MRI<sup>c</sup> or</li> <li>Second clinical attack<sup>a</sup></li> </ul>
One attack <sup>a</sup> ; objective clinical evidence of one lesion (monosymptomatic presentation; clinically isolated syndrome)	Dissemination in space, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> <li>MRI<sup>c</sup> or</li> <li>Two or more MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF<sup>d</sup> and</li> </ul> Dissemination in time, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> <li>MRI<sup>c</sup> or</li> <li>Second clinical attack<sup>a</sup></li> </ul>
Insidious neurological progression suggestive of MS	One year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) and Two of the following: <ol style="list-style-type: none"> <li>Positive brain MRI (nine T2 lesions or four or more T2 lesions with positive VEP)<sup>f</sup></li> <li>Positive spinal cord MRI (two focal T2 lesions)</li> <li>Positive CSF<sup>d</sup></li> </ol>

If criteria indicated are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is MS; if suspicious, but the criteria are not completely met, the diagnosis is "possible MS"; if another diagnosis arises during the evaluation that better explains the entire clinical presentation, then the diagnosis is "not MS."

<sup>a</sup>An attack is defined as an episode of neurological disturbance for which causative lesions are likely to be inflammatory and demyelinating in nature. There should be subjective report (backed up by objective findings) or objective observation that the event lasts for at least 24 hours.<sup>1</sup>

<sup>b</sup>No additional tests are required; however, if tests (MRI, CSF) are undertaken and are *negative*, extreme caution needs to be taken before making a diagnosis of MS. Alternative diagnoses must be considered. There must be no better explanation for the clinical picture and some objective evidence to support a diagnosis of MS.

<sup>c</sup>MRI demonstration of space dissemination must fulfill the criteria derived from Barkhof and colleagues<sup>20</sup> and Tintoré and coworkers<sup>21</sup> as presented in Table 2.

<sup>d</sup>Positive CSF determined by oligoclonal bands detected by established methods (isoelectric focusing) different from any such bands in serum, or by an increased IgG index.<sup>36-38</sup>

<sup>e</sup>MRI demonstration of time dissemination must fulfill the criteria in Table 1.

<sup>f</sup>Abnormal VEP of the type seen in MS.<sup>39,40</sup>

MS = multiple sclerosis; MRI = magnetic resonance imaging; CSF = cerebrospinal fluid; VEP = visual-evoked potential.

D'après Polman et al. *Ann Neurol.* 2005

## Annexe 11 : Critères Mc Donald 2010

<b>Critères McDonald 2010 de dissémination spatiale</b>
<b>La dissémination spatiale peut être démontrée par <math>\geq 1</math> lésions<sup>a</sup> en séquence T2 dans au moins 2 des 4 zones du SNC</b>
Periventriculaire
Juxtacortical
Sous tentoriel
Médullaire <sup>b</sup>
a-La prise de gadolinium des lésions n'est pas nécessaire pour la dissémination spatiale. b-Les lésions du tronc cérébral ou médullaire symptomatiques sont exclues des critères et ne contribuent pas au compte des lésions

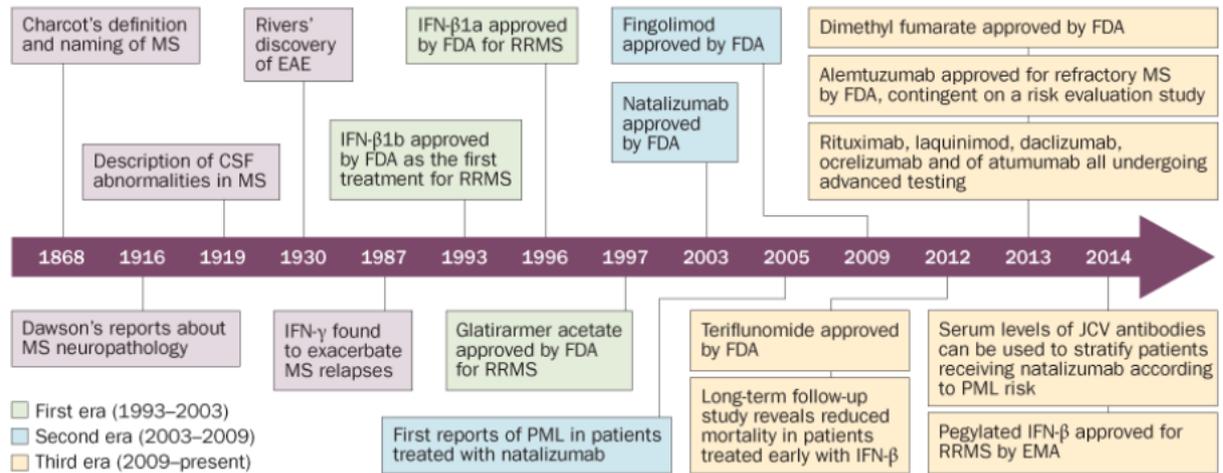
<b>Critères McDonald 2010 de dissémination temporelle</b>
<b>Dissémination temporelle peut être démontré par</b>
1. Nouvelle (s) lésion (s) T2 et/ou lésion(s) rehaussée(s) par le gadolinium dans une IRM de suivi indépendamment de sa date de réalisation par rapport à une IRM de référence.
2. Présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées par le gadolinium à tout moment.

<b>Critères McDonald 2010 de diagnostic de SEP</b>	
Présentation clinique	examens complémentaires
$\geq 2$ poussées <sup>1</sup> , manifestations cliniques objectives évidentes $\geq 2$ lésions ou manifestation clinique objective d'une lésion avec une poussée antérieure évidente <sup>2</sup>	Rien <sup>3</sup>
$\geq 2$ poussées <sup>1</sup> avec manifestation clinique objective d'une lésion	Dissémination dans l'espace démontré par $\geq 1$ lésion T2 dans au moins 2 des 4 régions suivantes (périvericulaire, juxtacortical, infratentoriel, médullaire) <sup>4</sup> ou attendre une nouvelle poussée <sup>1</sup> avec des manifestations cliniques supplémentaires impliquant un site différent d'atteinte du SNC.
1poussée <sup>1</sup> avec des manifestations cliniques objectives $\geq 2$ lésions	Dissémination dans le temps démontré par : Présence simultanée de lésions rehaussées ou non par le gadolinium à tout moment ou la présence d'une nouvelle lésion(s) T2 et/ou lésion(s) rehaussée(s) par le gadolinium dans une IRM de suivi indépendamment de sa date de réalisation par rapport à une IRM de référence, ou attendre une nouvelle poussée <sup>1</sup> clinique
1 poussée <sup>1</sup> avec manifestation objective d'une seule lésion. (Syndrome clinique isolé)	Dissémination dans le temps et dans l'espace démontré par <sup>5</sup> : Pour la dissémination dans l'espace : $\geq 1$ lésion T2 dans au moins 2 des 4 régions suivantes (périvericulaire, juxtacortical, infratentoriel, médullaire) <sup>4</sup> ou attendre une nouvelle poussée <sup>1</sup> avec des manifestations cliniques supplémentaires impliquant un site différent d'atteinte du SNC. Pour la dissémination dans le temps : Présence simultanée de lésions rehaussées ou non par le gadolinium à tout moment ou la présence d'une nouvelle lésion(s) T2 et/ou lésion(s) rehaussée(s) par le gadolinium dans une IRM de suivi indépendamment de sa date de réalisation par rapport à une IRM de référence, ou attendre une nouvelle poussée <sup>1</sup> clinique

Présentation clinique	examens complémentaires
Progression neurologique insidieuse évocatrice de SEP primitivement progressive (PP)	progression d'une atteinte sur un an (prospectivement ou rétrospectivement déterminée) plus 2 des 3 critères suivants : 1- dissémination spatiale évidente basée sur $\geq 1$ lésion T2 dans les régions caractéristiques de SEP (périvericulaire, juxtacortical, sous-tentoriel) 2- Dissémination spatiale évidente au niveau médullaire basée sur $\geq 2$ lésions T2 dans la moelle 3- LCR positif (bandes oligoclonales à l'isoélectroforesis et/ou élévation de l'index IgG)
<p>Polman et al 2010.<sup>6</sup></p> <p>Si les critères sont remplis et qu'il n'y a pas de meilleure explication de la présentation clinique, le diagnostic est « SEP », en cas de suspicion, mais les critères ne sont pas complètement rétrovés, le diagnostic est « SEP possible » ; si un diagnostic se pose dans l'évaluation et qui explique mieux la présentation clinique, le diagnostic n'est pas retenu.</p> <p><sup>1</sup> Une poussée (rechute, exacerbation) est définie, comme le patient la rapporte ou comme un événement objectif observé, comme un événement inflammatoire démyélinisant aigu du SNC, avéré ou suspecté, ayant duré au moins 24 heures, en absence de fièvre ou d'infection. Ceci doit être documenté par un examen neurologique contemporain, mais certains événements associés avec des symptômes et une évolution caractéristique d'une SEP pour lesquels aucun signe neurologique n'a été retrouvé à l'examen peuvent fournir un argument en faveur d'un événement démyélinisant. Les symptômes parasymptomatiques rapportés (actuels ou anciens) doivent coïncider en des multiples épisodes survenant sur plus de 24 heures. Avant de poser le diagnostic définitif de SEP, au moins une poussée doit être corroborée par les résultats de l'examen neurologique, PEV chez les patients rapportant des troubles visuels, ou la présence à l'IRM d'une démyélinisation du SNC impliquant les symptômes neurologiques rapportés.</p> <p><sup>2</sup> Le diagnostic clinique se basant sur la présence de signes cliniques objectifs dans 2 poussées est plus sûr. La présence d'une poussée ancienne bilatérale en absence de signe neurologique objectif documenté, peut inclure des événements associés avec des symptômes et une évolution caractéristique d'un événement inflammatoire démyélinisant, au moins dans une poussée soutenue par des constatations objectives.</p> <p><sup>3</sup> Aucun test additionnel n'est nécessaire. Toutefois, tout diagnostic de SEP doit être posé avec l'appui de l'imagerie basée sur ces critères. Si l'imagerie ou les autres tests (par exemple, LCR) entrepris sont négatifs, une précaution extrême doit être prise avant de poser le diagnostic de SEP, et les diagnostics alternatifs doivent être considérés. Il ne doit pas y avoir de meilleure explication de la présentation clinique et des constatations objectives doivent être présentes pour appuyer le diagnostic de SEP.</p> <p><sup>4</sup> La prise de gadolinium n'est pas nécessaire, les lésions symptomatiques sont exclues chez les patients présentant un syndrome médullaire ou du tronc cérébral.</p>	

D'après Polman et al. Ann Neurol 2011

## Annexe 12: Chronologie du développement des traitements dans la sclérose en plaques



*D'après Ransohoff et al., Nature 2015*

## Annexe 13 : Echelle EDSS

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

*D'après Kurtzke, 1983 (source EDMUS)*

## Annexe 14 : Score de Rio et Rio modifié

<b>Table 2   The Rio and Modified Rio Scores</b>			
<b>Rio Score</b>		<b>Modified Rio Score</b>	
<b>Criterion</b>	<b>Change over the first year</b>	<b>Criterion</b>	<b>Change over the first year</b>
MRI criterion=0 MRI criterion=1	≤2 active* T2 lesions >2 active T2 lesions	MRI criterion=0 MRI criterion=1	≤4 (5) <sup>‡</sup> new T2 lesions >4 (5) <sup>‡</sup> new T2 lesions
Relapse criterion=0 Relapse criterion=1	No relapses ≥1 relapse	Relapse criterion=0 Relapse criterion=1 Relapse criterion=2	No relapses 1 relapse ≥2 relapses
EDSS criterion=0 EDSS criterion=1	Increase in EDSS score of <1 point Increase in EDSS score of ≥1 point, sustained over at least 6 months	Not included	Not included
Rio Score = MRI criterion + relapse criterion + EDSS criterion		Modified Rio Score = MRI criterion + relapse criterion	
*Active lesions defined as new or enlarging T2-weighted lesions plus gadolinium-enhancing lesions over the first year. <sup>‡</sup> The cut-off of four lesions was in the validation set; the cut-off of five lesions was in the training set. Abbreviation: EDSS, Expanded Disability Status Scale.			

*D'après Sormani et al., Multiple Sclerosis Journal 2012*

Annexe 15 : Questionnaire d'observance

**FICHE D'ÉVALUATION DES CAUSES DE NON OBSERVANCE**

Nom, prénom : ..... Médecin référent : .....  
 Date : .....

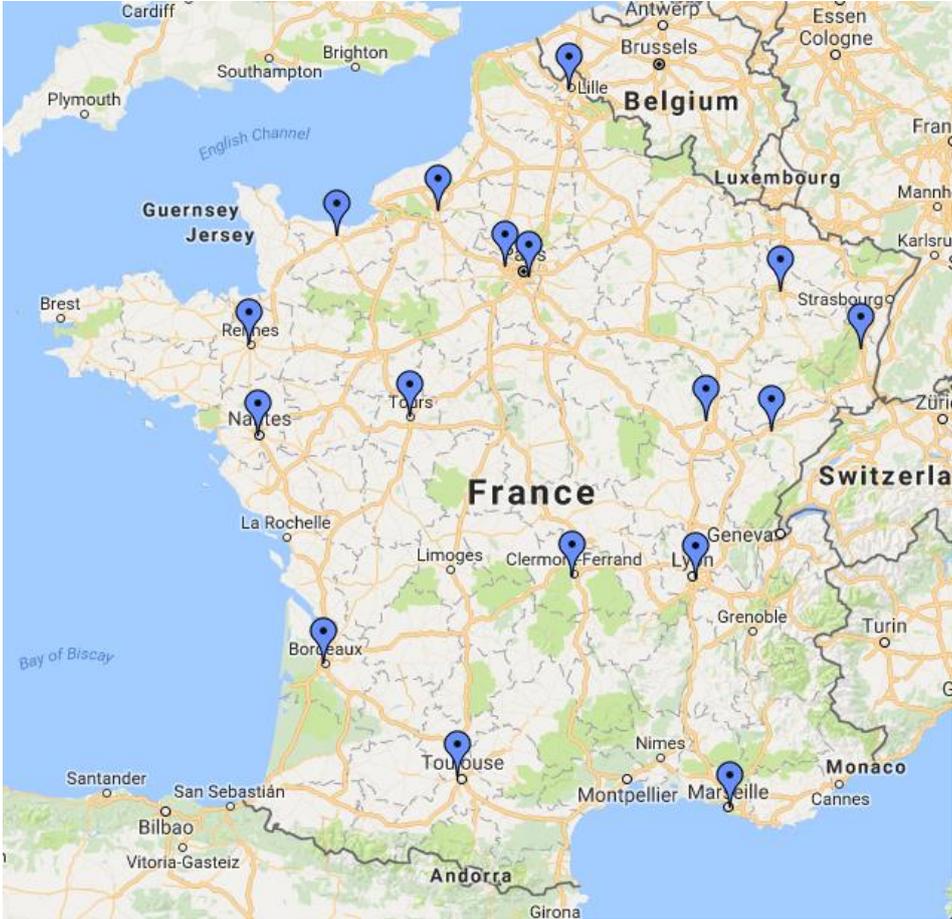
**Les questions suivantes concernent les situations les plus courantes à cause desquelles les personnes ne prennent pas leurs médicaments.**

**Merci de cocher la case qui correspond à la fréquence à laquelle chacune des situations vous est arrivée.**

**IL M'EST ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE MON TRAITEMENT PARCE QUE :**

	Jamais	Rarement	Quelquefois	Souvent
J'ai tout simplement oublié	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je n'étais pas chez moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'étais occupé(e) à autre chose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il y a eu un changement dans mes routines quotidiennes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me suis endormi(e)/Je dormais à l'heure de la prise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai eu des problèmes à les prendre aux horaires prescrits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'étais malade/Je ne me sentais pas bien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je voulais éviter les effets secondaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sentais déprimé(e) / à bout	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'avais trop de comprimés ou de gélules à prendre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'avais l'impression que mon traitement était toxique/dangereux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne voulais pas que les autres me voient en train de prendre mon traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 16 : Réseaux SEP en France



**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
de la Faculté de médecine de TOURS**



## **Fouchard Audrey-Anne, épouse Lecointe**

102 pages – 22 tableaux – 7 figures – 16 annexes –

### **Résumé :**

**Introduction:** La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique, inflammatoire du système nerveux central. Depuis les années 90, de nombreuses thérapeutiques ont vu le jour. Depuis 2014, des traitements oraux de première ligne sont disponibles : le teriflunomide (TER) et le diméthyl fumarate (DMF).

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ces 2 thérapeutiques en pratique quotidienne à travers le nombre de poussées, la progression du handicap, le suivi d'imagerie et le recensement des effets secondaires.

**Méthodes:** Nous avons étudié les données de patients atteints d'une SEP récurrente rémittente ayant débuté, entre le 1<sup>er</sup> février 2014 et le 30 mai 2015, un des deux traitements oraux.

**Résultats:** 85 patients ont été inclus, (âge moyen de 42 ans, prédominance féminine (75%)). 27 patients étaient traités par TER et 58 par DMF. 35% ont arrêté le traitement avant un an, parmi ces patients, 80% sous DMF. A un an de traitement il existait une réduction significative du nombre de poussée dans notre population globale, de 61%. Des effets secondaires étaient retrouvés chez 74% des patients. Ils étaient le motif d'arrêt du traitement dans 70% des cas.

**Conclusion:** L'arsenal thérapeutique dans la SEP est grandissant. Notre étude montre une efficacité clinique à un an de traitement. Le profil de tolérance du teriflunomide semble meilleur. Ces traitements oraux nécessitent un suivi régulier du patient pour s'assurer du maintien de la bonne observance.

**Mots clés :** Sclérose en plaques, Teriflunomide, Diméthyl fumarate, Efficacité Clinique, Tolérance, Observance

### **Jury :**

Président du Jury :	Professeur de TOFFOL Bertrand
<u>Directeur de thèse :</u>	<u>Docteur Anne-Marie GUENNOC</u>
Membres du Jury :	Professeur Philippe CORCIA
	Professeur Jean-Philippe COTTIER
	Madame Maud PALLIX-GUYOT