

Nouveau médicament symptomatique dans la SEP :

Le FAMPYRA® améliore la capacité de marche des patients atteints de toutes formes de SEP.

Par le Dr Olivier Anne, CH La Rochelle

Les troubles de la marche dans la SEP sont fréquents et source d'altération de la qualité de vie des patients. Leur origine est multifactorielle. Les facteurs principaux de troubles de la marche sont représentés par les troubles moteurs et les troubles de l'équilibre et de coordination. La prise en charge des troubles de la marche nécessite une évaluation précise et multidisciplinaire. Ils sont améliorés par la rééducation fonctionnelle et l'activité physique régulière. La fampridine, FAMPYRA® est un traitement symptomatique qui améliore les troubles de la marche dans la SEP, quelle que soit la forme de SEP.

Les troubles de la marche sont fréquents dans la SEP

La Sep est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central dont l'un des symptômes les plus gênants est représenté par les troubles de la marche. Plus de 3 patients sur 4 relatent des troubles de la mobilité. Ces derniers sont multifactoriels. Ils résultent de la combinaison de plusieurs symptômes tels que la fatigue, la faiblesse musculaire, la raideur musculaire, les troubles de la coordination et de l'équilibre ainsi que des troubles visuels. Les troubles de la marche sont un des facteurs principaux d'altération de la qualité de vie chez les patients atteints de SEP. Ils peuvent être responsables de chutes et de ses complications. Les neurologues et les médecins de médecine physique et de réadaptation cherchent à évaluer

le plus précisément possible les troubles de la marche dans la Sep confirmant leur impact important en termes de qualité de vie et de handicap. Ils utilisent alors l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale).

Les troubles de la marche ne sont pas toujours simples à prendre en charge. Ils nécessitent une évaluation globale et précise pour en déterminer les facteurs qui y contribuent. Cette évaluation bénéficie de l'approche multidisciplinaire délivrée au sein des réseaux de soins. La prise en charge repose sur le traitement de la raideur musculaire et de la fatigue.

La rééducation fonctionnelle permet également de lutter contre les troubles moteurs, les troubles de l'équilibre et de coordination ou les troubles

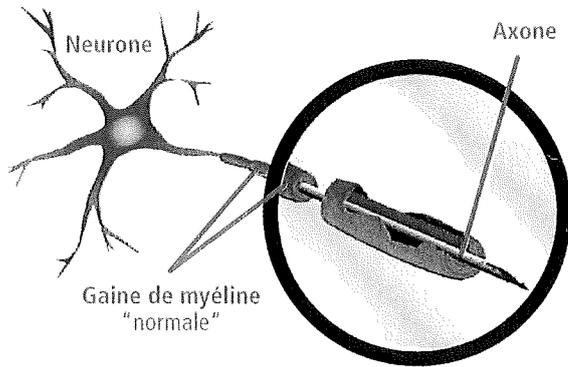
visuels. Une activité physique régulière est un des facteurs qui permet de maintenir la meilleure qualité de marche possible.

La fampridine, FAMPYRA®, améliore la capacité de marche des patients atteints de toutes formes de SEP

La fampridine, FAMPYRA® est un traitement symptomatique indiqué pour améliorer la capacité de marche des patients atteints de sclérose en plaques.

Le FAMPYRA® est indiqué chez tous les patients qui ont un handicap à la marche, évalué par l'échelle EDSS entre 4 et 7 (Expanded Disability Status Scale). Il est utilisable quelle que soit la forme de sclérose en plaques qu'elle soit progressive ou rémittente.

Le point sur le FAMPYRA®



Dégradation de la gaine de myéline

La fampridine est un inhibiteur des canaux potassiques. En bloquant les canaux potassiques, la fampridine prolonge la repolarisation et améliore la formation du potentiel d'action au sein de la fibre nerveuse. En améliorant la formation du potentiel d'action, la fampridine pourrait améliorer la conduction nerveuse et, par ce biais, participer à la régression partielle des troubles de la marche. *Figure 1*

L'efficacité du FAMPYRA® a été étudiée sur les données de deux études pivot de phase III, randomisées, en double insu versus placebo (étude MS-F203 et MS F204).

La dose de FAMPYRA® utilisée dans l'étude était de 10 mg deux fois par jour. Le critère d'évaluation principal des deux études était le taux de répondeurs pour la vitesse de marche, mesurée par l'épreuve chronométrée sur 8 m (Timed 25 foot Walk – T25 FW). Un répondeur était défini comme un patient dont la vitesse de marche était améliorée lors

d'au moins trois des quatre visites effectuées durant la phase en double insu, comparativement à la valeur maximale mesurée lors des cinq visites sans traitement en dehors de la phase de double aveugle.

Le taux de répondeurs était significativement plus élevé chez les patients traités par la fampridine versus placebo dans les deux études pivot (MS-F203 : 34,8 % vs 8,3 %, $p < 0,001$; MS - F204 : 42,9 % vs 9,3 %, $p < 0,001$). *Figure 2*

Le taux de répondeurs au FAMPYRA® est d'environ 40 % (*figure 2*).

Chez les répondeurs la vitesse de marche est améliorée de 25 % en moyenne (*figure 3*)

La vitesse de marche des patients répondeurs à la fampridine était augmentée en moyenne de 26,3 % versus 5,3 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$) (étude MS- F 203) et de 25,3 % versus 7,8 % ($p < 0,001$) (étude MS - F204). *Figure 3*

L'efficacité de la fampridine est rapide à apparaître après instauration du traitement.

A l'issue des deux études pivot, d'autres études ont été menées avec la fampridine. Certaines de ces études rapportent le maintien de l'efficacité sur le plus long terme chez une grande majorité de patients. D'autres ont permis de démontrer que la fampridine améliore la marche quelle que soit l'origine du trouble de la marche, qu'il soit lié à un trouble moteur ou à un trouble de l'équilibre et de la coordi-

Figure 2
Etude MS - F204 : taux de répondeurs au test de vitesse de marche chez les patients traités versus placebo

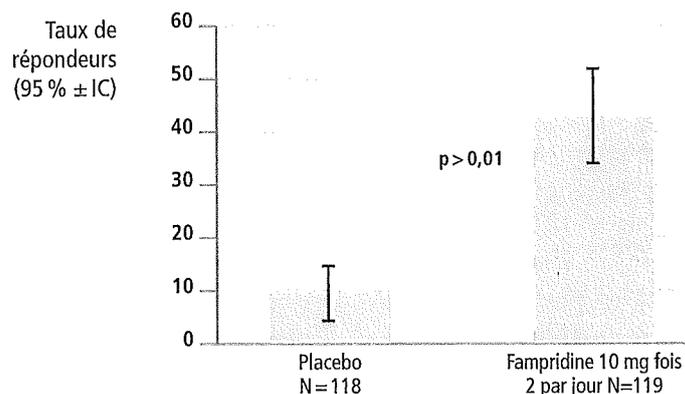
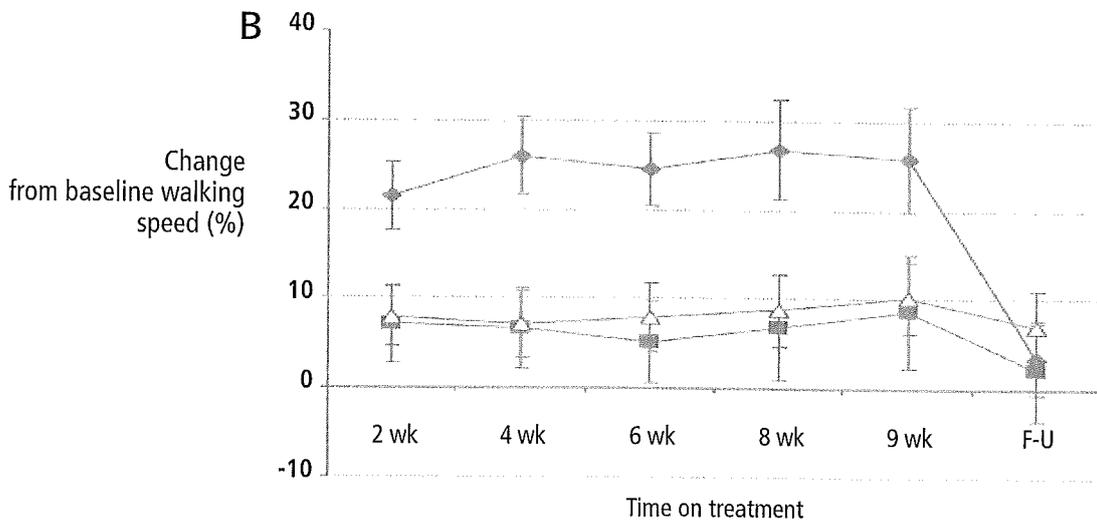


Figure 3
Etude MS - F 204 : pourcentage d'amélioration de vitesse de marche des patients répondeurs à la fampridine vs patients non répondeurs et sous placebo.



nation. Au-delà de la vitesse de marche, des études ont démontré l'augmentation significative du périmètre de marche sous traitement. D'autres études enfin ont démontré le bénéfice significatif en terme de qualité de vie à l'usage de la fampridine.

La fampridine est relativement bien tolérée. Elle est contre-indiquée chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie.

Elle est contre-indiquée également en présence d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <80ml/min).

La tolérance de la fampridine est globalement satisfaisante. Lors des deux études pivot, peu d'arrêts de traitement ont été observés (< à 5%). La majorité des effets secondaires observés étaient d'intensité légère ou modérée et rapidement résolus. Les effets secondaires

les plus fréquemment observés dans le groupe traité sont les infections urinaires, l'insomnie, l'anxiété, les céphalées, les sensations vertigineuses, les troubles de l'équilibre, les paresthésies, les tremblements, les nausées, les douleurs rachidiennes, les arthralgies.

Le FAMPYRA® est contre-indiqué chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie. Le traitement abaisse en effet le seuil épiléptogène. Quelques cas de crises d'épilepsie sont survenus lors des phases d'extension des études pivot. Il est contre-indiqué également en présence d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <80 ml/min). Son usage n'est pas recommandé lors de la grossesse et allaitement. L'utilisation concomitante de FAMPYRA® et de médicaments inhibiteurs du transporteur de cations organiques (OCT2) telle que la cimetidine est interdite.

En conclusion, la fampridine est un traitement symptomatique qui a démontré son efficacité à améliorer les troubles de la marche des patients atteints de sclérose en plaques. Son profil de tolérance immédiat est intéressant. Son efficacité est rapide. Il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement en l'absence de bénéfice ressenti par le patient après deux semaines de traitement.

Il est essentiel de bien respecter les contre-indications. Compte tenu du risque de crise d'épilepsie la balance bénéfice/risque sera à évaluer sur le long terme. Même si le taux de réponse au traitement est partiel, la fampridine permet une amélioration de la qualité de vie chez bon nombre de patients. Bien évidemment, associée à la prescription de la fampridine, une prise en charge globale des troubles de la marche s'avère très utile et nécessaire.

Le FAMPYRA® en pratique**Indication**

Patients adultes atteints de sclérose en plaques (que ce soit une forme rémittente, secondairement progressive ou progressive primaire de sclérose en plaques) avec un handicap à la marche (EDSS entre 4 et 7).

Contre-indications principales

- Patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie
- Patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de créatinine < 80ml/min)

Posologie

1 cp à 10 mg par voie orale deux fois par jour à 12 h d'intervalle ; à prendre en dehors des repas.

**Instauration du traitement**

- Le FAMPYRA® peut être associé aux traitements de fond immunomodulateurs ou immunosuppresseurs.
- Prescription initiale par les spécialistes en neurologie limitée à deux semaines de traitement.
- **Test d'efficacité** à deux semaines avec épreuve de marche chronométrée.
- **En l'absence de bénéfice rapporté par les patients ou mesuré lors du test, le traitement n'est pas poursuivi.**

Le FAMPYRA® n'est pas recommandé lors de la grossesse ou au cours de l'allaitement

Initiation du FAMPYRA® en 5 étapes :**Etape 1**

vérifier avec votre médecin traitant et neurologue la bonne indication et l'absence de contre-indications :

- SEP avec troubles de la marche avec EDSS entre 4 et 7
- Absence d'épilepsie ou antécédents d'épilepsie
- Clairance de la créatinine > 80 ml/min (soit estimée à partir du dosage de la créatinine (formule de Cockcroft par exemple) soit mesurée sur l'analyse des urines de 24 h)

Etape 2

évaluation de la marche pré thérapeutique (test de marche chronométré, "timed 25 foot Walk" et évaluation visuelle analogique de la qualité de marche par exemple).

Etape 3

prise initiale du traitement à raison de deux comprimés par jour par voie orale à 12 h d'intervalle et en dehors des repas pendant 2 semaines

Etape 4

évaluation de la marche post thérapeutique après deux semaines de traitement (le traitement ne doit pas être interrompu au moment de la réalisation du test)

Etape 5

renouvellement du traitement par le neurologue si test de marche et qualité de marche sont améliorés

Troubles de la marche avec échelle EDSS entre 4 et 7**EDSS 4**

- périmètre de marche limité au-delà de 500 m
- pas d'aide technique ou humaine à la marche
- troubles moteurs ou de l'équilibre modérés (Functional Score FS pyramidal et cérébelleux de l'échelle EDSS ≥3)

EDSS 4,5

- Sans aide ni repos à la marche
- Périmètre de marche entre 300 et 500 m

EDSS 5

- Sans aide ni repos à la marche
- Périmètre de marche entre 200 et 300 m

EDSS 5,5

- Soit périmètre de marche à 100m sans aide ni repos à la marche
- Soit périmètre de marche >200 m avec une aide à la marche

EDSS 6

- Soit périmètre de marche de 100 m environ avec une aide indispensable à la marche
- Soit périmètre de marche >100 m avec deux aides à la marche

EDSS 6,5

- Deux aides indispensables à la marche
- Périmètre de marche entre 10 et 100 m

EDSS 7

- Périmètre de marche < 10 m avec aide technique ou humaine bilatérale
- Utilise essentiellement le fauteuil roulant
- Fait ses transferts seul

Ce qu'il faut retenir sur FAMPYRA® :

- amélioration des troubles de la marche des patients atteints de SEP. Dans les études :
 - 40 % de répondeurs en moyenne
 - augmentation de 25 % de la vitesse de marche en moyenne
- utilisable quelle que soit la forme de SEP, progressive ou rémittente
- 2 cp par jour par voie orale en dehors des repas à 12 h d'intervalle
- Test d'efficacité avant et après deux semaines de traitement. il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement en l'absence de bénéfice ressenti par le patient
- Contre-indication en cas d'épilepsie et insuffisance rénale .