

APPENDIX

1. COPOUSEP investigators

- François Lallement **Saint Briec Hospital, Saint-Brieuc, France**
- Mickael Cohen **Neurology Department, Nice University Hospital, Nice, France**
- Christian Blanchard **Neurology Department, Military Hospital, Brest, France**
- Eric Sartori **Lorient Hospital, Lorient, France**
- Olivier Demarco **La Roche sur Yon Hospital, La Roche sur Yon, France**
- François Rouhart **Neurology Department, Brest University Hospital, Brest, France**
- Caroline Papeix **Neurology Department, La Salpêtrière, University Hospital, Paris, France**
- Grégory Taurin **Saint-Malo Hospital, Saint-Malo, France**
- Thierry Anani, **Pontivy Hospital, Pontivy, France**
- Philippe Kassiotis **Vannes Hospital, Vannes, France**
- Catherine Hamon **Pharmacy, Rennes University Hospital**
- Marie Antoinette Lester **Pharmacy, Rennes University Hospital**
- Marc Merienne **Saint-Malo Hospital, Saint-Malo, France**

Table: Clinical outcomes in the intention-to-treat population

At Day 28		MP O group	MP IV group	Absolute difference [90% CI Non inf]	Difference (95% CI)	p value
Number assessed		95	94			
Patients improved by at least 1 point on the most affected functional system scale without retreatment with MP	<i>n/N (%)</i>	74 (78%)	73 (78%)	0.2% [-9.5 to 10.0]		
Patients retreated for 2 days	<i>n/N (%)</i>	12 (13%)	15 (16%)		-3% (-17.3 to 11.0)	0.51
Patients improved by at least 1 point on the most affected functional system (retreated or not)	<i>n/N (%)</i>	81 (85%)	87 (93%)		-7.3% (-21.4 to 6.8)	0.11
Patients improved by at least 1 point EDSS from baseline	<i>n/N (%)</i>	71 (75%)	72 (77%)		-1.9% (-16.3 to 12.1)	0.76
Patients fully recovered from the relapse	<i>n/N (%)</i>	37 (39%)	41 (44%)		-4.7% (-18.7 to 10.0)	0.51
Change in EDSS score from baseline	mean (<i>SD</i>)	-1.3 (1.2)	-1.4 (1.0)		0.04 (-0.27 to 0.34)	0.90
Change in the most affected functional system scale from baseline	mean (<i>SD</i>)	-1.6 (1.1)	-1.6 (0.9)		0.007 (-0.28 to 0.29)	0.83
Up to 6 months						
Patients improved by at least 1 point EDSS from baseline	<i>n/N (%)</i>	73/93 (78%)	74/94 (79%)		-0.2% (-14.3 to 14.3)	0.96
Patients fully recovered from the relapse	<i>n/N (%)</i>	65/100 (65%)	63/99 (64%)		1.4% (-12.8 to 14.8)	0.84
Time to total recovery from the relapse (months)	median (95% CI)	1.9 (1.2 to 4.2)	1.4 (0.9 to 4.9)		0.96 [0.66 to 1.39]	
Change in EDSS score from baseline	mean (<i>SD</i>)	-1.6 (1.0)	-1.6 (1.2)		-0.03 (-0.35 to 0.29)	0.82
Change in the most affected functional system scale from baseline	mean (<i>SD</i>)	-2.0 (1.1)	-1.9 (1.1)		-0.07 (-0.39 to 0.24)	0.57

Number of relapses per patient, treated by MP	mean (<i>SD</i>)	0.4 (0.6)	0.3 (0.6)		0.06 (-0.11 to 0.22)	0.53
Relapse-free patients	<i>n/N</i> (%)	68/100 (68%)	72/99 (73%)		-4.7% (-18.8 to 8.9)	0.46

Note. MP O group: methylprednisolone oral group; MP IV group: methylprednisolone intravenous group; Non inf: non inferiority; HR: hazard ratio

2. Protocol V10.0 dated 13 January 2012

PROTOCOLE

ETUDE « COPOUSEP »

(Corticothérapie Orale dans les POUssées de Sclérose En Plaques)

Titre de l'étude

Etude randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance de la méthylprednisolone administrée à forte dose par voie orale ou par voie intraveineuse dans le traitement des poussées de sclérose en plaques

Promoteur : CHU de Rennes

Investigateur coordonnateur :

Dr Emmanuelle Le Page

Adresse : Service de Neurologie, CHU Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35 033 Rennes cedex

Tél : 02 99 28 42 93

E-mail : emmanuelle.lepage@chu-rennes.fr

Méthodologistes :

- E. Leray

Adresse : Service de Neurologie, CHU Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35 033 Rennes cedex

Tél : 02 99 28 42 93

E-mail : emmanuelle.leray@univ-rennes1.fr

- Dr D. Veillard

Adresse : Service d'épidémiologie et d'hygiène hospitalière, CHU Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35 033 Rennes cedex

Tél : 02 99 28 93 00

E-mail : david.veillard@chu-rennes.fr

Version précédente diffusée : Version 8.0 du 7 avril 2011 (modification substantielle n°5)

Version soumise aux instances : Version 9.0 du 2 décembre 2011(modification substantielle n°6)

Version diffusée : Version 10.0 du 13 janvier 2012 (modification substantielle n°6)

Co-investigateurs :

- Dr Marc Coustans, service de neurologie CH Quimper
- Mr L. Javaudin, Pharmacie CHU Rennes
- Mme C. Hamon, Pharmacie CHU Rennes
- Pr F. Rouhart, service de neurologie CHU Brest
- Dr F. Zagnoli, service de neurologie HIA Brest
- Dr F. Lallement, service de neurologie CH Yves Le Foll, St Brieuc
- Dr G. Taurin, service de neurologie CH St Malo
- Dr P Kassiotis, service de neurologie CH Vannes
- Dr E. Sartori, service de neurologie CH Lorient
- Dr S. Massengo, service de neurologie CH Lannion
- Dr T. Anani, service de neurologie CH Pontivy
- Dr D. Laplaud, service de neurologie, CHU Laënnec, Nantes
- Dr S. Wiertelowski, service de neurologie, CHU Laënnec, Nantes
- Dr O. De Marco, service de neurologie, CH La Roche sur Yon
- Dr. C. Papeix, fédération des maladies du système nerveux, CH la Pitié Salpêtrière Paris
- Dr. C. Lubetski, fédération des maladies du système nerveux, CH la Pitié Salpêtrière Paris
- Dr C Lebrun Frenay, service de Neurologie, CHU de Nice Hôpital Pasteur, Nice

NB : Les neurologues libéraux du réseau SEP Bretagne qui souhaiteraient être investigateurs pourront participer à l'étude



SOMMAIRE

1. RESUME DE L'ETUDE	9
1.1. Justification	9
1.2. Objectifs de l'étude	10
1.3. Caractéristiques de l'étude	11
1.4. Durée de l'étude :	12
1.5. Budget de l'étude	12
2. JUSTIFICATION DE L'ETUDE	9
3. OBJECTIFS.....	17
4. SCHEMA EXPERIMENTAL.....	14
5. POPULATION ETUDIEE	18
5.1. Critères d'inclusion	18
5.2. Critère d'exclusion.....	15
6. RANDOMISATION.....	19
6.1. Constitution de la liste de randomisation	19
6.2. Modalités pratiques de la randomisation	20
6.3. Modalités de levée du code de randomisation	20
7. MODALITES THERAPEUTIQUES	21
7.1. Traitements testés.....	21
7.1.1. <i>Présentation</i>	21
7.1.2. <i>Conditionnement et étiquetage</i>	21
7.1.3. <i>Stockage et distribution des traitements</i>	22
7.1.4. <i>Préparation, posologie et mode d'administration</i>	22
7.1.5. <i>Procédure de comptabilité des traitements étudiés</i>	22
7.2. Autres traitements	23
7.3. Traitements non autorisés	23
8. Deroulement de l'étude	23
8.1. Pré inclusion ou screening des patients.....	23
8.2. Bilan initial.....	24
8.2.1. <i>Bilan clinique</i>	24
8.2.2. <i>Bilan paraclinique</i>	25
8.3. Suivi des patients ou déroulement de chaque séquence.....	25

8.3.1. Bilan clinique	25
8.3.2. Bilan paraclinique.....	26
9. CRITERES DE JUGEMENT	26
9.1. Critère principal	26
9.2. Outils de mesure pour répondre aux objectifs secondaires de l'étude.....	24
10. NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRE	28
11. ANALYSE STATISTIQUE.....	28
12. SECURITE D'EMPLOI	29
12.1. Bénéfices apportés par le traitement ou le protocole de l'essai	29
12.2. Risques liés au traitement ou au protocole de l'essai.....	30
13. GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES	30
13.1. Définitions.....	30
13.2. Déclaration des évènements indésirables.....	31
13.2.1. Déclaration d'un évènement indésirable grave	31
13.2.2. Déclaration des autres évènements indésirables.....	32
13.3. Conduite à tenir devant un évènement indésirable	32
13.4. Analyse des évènements indésirables graves.....	32
14. PERDUS DE VUE et sorties d'essai	32
14.1. Procédure de gestion des perdus de vue.....	30
14.2. Procédure de gestion des sorties d'essai	33
15. COMITE SCIENTIFIQUE ET COMITE DE SURVEILLANCE.....	33
16. ASPECTS LOGISTIQUES, LEGAUX ET GENERAUX.....	34
16.1. Calendrier prévisionnel	34
16.2. Soumission du protocole au CCP et déclaration à l'autorité compétente	35
16.3. Amendement au protocole	35
16.4. Notice d'information au patient et consentement	35
16.5. Transcription des données et archivage	35
16.6. Responsabilités.....	35
16.7. Rapports fournis en cours et en fin d'étude	36
16.8. Publication	36
17. REFERENCES	37
ANNEXE 1: NOTICE D'INFORMATION et formulaire de consentement de participation.....

ANNEXE 2 : FORMULAIRE D'ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE
ANNEXE 3 : CORDONNEES DES INVESTIGATEURS.....
ANNEXE 4 : SCHEMA DU DEROULEMENT DE L'ESSAI
ANNEXE 5 : ECHELLES ET AUTOQUESTIONNAIRES D'EVALUATION.....
ANNEXE 6 : ATTESTATION DE COFINANCEMENT
ANNEXE 7 : PROTOCOLE DE L'ANALYSE ECONOMIQUE CONJOINTE....

RESUME DE L'ETUDE

1.1. Justification :

Depuis les années 1970, le bénéfice des corticoïdes dans le traitement des poussées de Sclérose En Plaques (SEP) a été évalué par plusieurs études, mais selon des méthodes hétérogènes aboutissant à des résultats non concordants. L'analyse des données actuelles de la littérature laisse en suspens un certain nombre de questions dont celle relative à l'efficacité d'un traitement par corticoïdes à forte dose par voie orale.

Les pratiques actuelles en France sont les suivantes : selon les recommandations de la conférence de consensus française (Brochet 2001), la plupart des neurologues traitent les poussées de SEP par **Méthylprednisolone IV 500 mg à 1 g par jour pendant 3 jours à 5 jours**. Le recours à un relais par voie orale n'est pas systématique et son intérêt reste débattu.

Les données de la littérature sur lesquelles se base cette conférence de consensus montrent que **par voie orale à dose usuelle la Prednisone** n'entraîne aucun impact sur la récupération des poussées et aurait même tendance à favoriser les récurrences. Face à ces résultats, des équipes ont expérimenté les effets de la **Méthylprednisolone à forte dose par voie orale** (Sellebjerg et al., 1998 et 1999 ; Alam et al., 1993). Les résultats de leurs études suggèrent l'efficacité de ce traitement sur la récupération précoce des poussées et un effet équivalent au même traitement par voie IV sur l'amélioration du handicap. Cependant ces études sont critiquables (choix du critère de jugement ; faible effectif).

Le traitement des poussées de SEP par corticoïdes est une préoccupation quotidienne de l'ensemble des neurologues. En pratique, **le seul traitement actuellement validé pour la prise en charge des poussées de SEP est l'administration de perfusions d'1g de Méthylprednisolone par jour pendant 3 à 5 jours**. Ce traitement étant réservé à un usage hospitalier, les patients sont contraints à une hospitalisation.

Certains réseaux de soins dédiés à la prise en charge de la SEP développent les traitements par perfusions de corticoïdes à domicile, mais se heurtent à la complexité de la procédure (validation du traitement par le neurologue, disponibilité du médecin généraliste en cas d'effet indésirable à domicile, intervention d'un prestataire de service et d'une infirmière à domicile...) ainsi qu'à des problèmes de réglementation (délivrance des ampoules de Méthylprednisolone aux dosages de 500 mg et de 1000 mg réservées à un usage hospitalier).

L'état actuel des connaissances ne permet pas d'affirmer que les corticoïdes à forte dose sont moins efficaces et moins bien tolérés lorsqu'ils sont administrés par voie orale que par voie intraveineuse, c'est pourquoi les neurologues du réseau SEP-Bretagne ont élaboré ce projet dans le but de valider (ou non) la possibilité de traiter certains patients par corticoïdes à forte dose par voie orale.

La mise en place de cette étude offre également l'opportunité de réaliser conjointement une analyse économique de 2 alternatives de prise en charge des poussées de SEP et d'évaluer les préférences des patients ainsi traités (cf annexe 7).

1.2. Objectifs de l'étude :

Objectif principal : Evaluer la non infériorité de l'efficacité du traitement par Méthylprednisolone à forte dose (1gramme par jour pendant 3 jours) administré par voie orale versus voie intraveineuse, sur la récupération des poussées de SEP à 28 jours du début du traitement.

Objectifs secondaires :

- Evaluer la non infériorité de l'efficacité du traitement par Méthylprednisolone à forte dose (1gramme par jour pendant 3 jours) administré par voie orale par rapport à la voie intraveineuse, sur la récupération des poussées de SEP à 3 jours, 8 jours et 180 jours du début du traitement.
- Evaluer, pour chacun des deux groupes de patients :
 - le nombre de récurrences (nouvelles poussées traitées par corticoïdes) au cours des 6 mois suivant l'inclusion
 - La tolérance du traitement c'est à dire la tolérance « ressentie » par les patients des 2 groupes
 - La qualité de vie des patients à 60 et 180 jours du début du traitement.
- Evaluer les coûts, du point de vue de la société, de 2 alternatives de prise en charge (ambulatoire versus hospitalière) des poussées de SEP
- Décrire les scores d'utilité liés à l'évolution d'une poussée de SEP et à sa prise en charge jusqu'à 90 jours après son début

1.3. Caractéristiques de l'étude :

Plan expérimental

Essai prospectif, multicentrique, randomisé, comparatif (voie orale versus voie intraveineuse), en double aveugle, sur deux groupes parallèles.

Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 18 à 55 ans inclus
- Ayant donné un consentement libre, éclairé et par écrit
- Présentant une SEP définie selon les critères de Mac Donald (Mac Donald et al. 2005)
- Présentant une SEP rémittente
- Ayant un handicap résiduel, avant la poussée, défini par un score EDSS entre 0 et 5 (annexe 1)
- Poussée répondant à la définition suivante :
 - responsable d'une augmentation d'au moins 1 point d'un ou plusieurs systèmes fonctionnels de Kurtzke (annexe 1)
 - le système fonctionnel de Kurtzke le plus touché doit atteindre un score d'au moins 2 points pour toutes les fonctions sauf pour la fonction « sensorielle ou sensitive » qui doit atteindre un score d'au moins 3 points
 - symptômes de la poussée présents de façon permanente depuis au moins 24 heures
 - absence de fièvre
 - symptômes apparus après une période d'au moins 1 mois de stabilité (ou amélioration) de l'état neurologique du patient
 - symptômes ayant débuté au maximum 15 jours avant l'inclusion du patient
- Patient traité ou non par un immunomodulateur ou de l'azathioprine

Traitement évalué

La Méthylprednisolone à forte dose : 1 g par jour pendant trois jours

La molécule sera disponible en ampoules composées de Méthylprednisolone hémisuccinate (dosées à 1 gramme ou 500 mg de Méthylprednisolone) pour la voie intraveineuse et en gélules composées de Méthylprednisolone base (dosées à 100 mg de Méthylprednisolone) pour la voie orale.

Critères de jugement principal

L'absence d'infériorité de la voie orale par rapport à la voie intraveineuse sera retenue si le pourcentage de patients améliorés ne diffère pas de plus de 15 % entre les 2 groupes, 28 jours après l'inclusion.

L'amélioration est définie par la diminution d'un point ou plus du score du système fonctionnel de Kurtzke principalement touché par la poussée, en l'absence de toute corticothérapie complémentaire.

Nombre de patients

200 patients seront inclus pour cette étude, soit 100 patients par groupe.

1.4. Durée de l'étude :

L'inclusion des patients se déroulera sur une période de 5 ans et demi et leur suivi durera 6 mois. La durée totale de cette étude sera de 6 ans.

1.5. Budget de l'étude

Le budget total de cette étude est de 51 505 euros. Le laboratoire Sanofi Aventis a donné son accord pour en financer une partie dans le cadre du « Programme AGIR-SEP » destiné à promouvoir des projets qui s'inscrivent dans le cadre des réseaux SEP français (annexe 6). L'autre partie du financement a été accordée dans le cadre du PHRC régional 2006.

1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

- Depuis les années 1970, le bénéfice des corticoïdes dans le traitement des poussées de SEP a été évalué par plusieurs études, mais selon des méthodes hétérogènes et qui appellent plusieurs remarques :
 - 1) les molécules étudiées étaient diverses (ACTH, Méthylprednisolone ou Prednisone),
 - 2) la voie d'administration était soit exclusivement intraveineuse soit exclusivement orale, voire initialement intraveineuse avec un relais oral
 - 3) la dose utilisée était très variable d'une étude à l'autre (dose usuelle ou forte dose) et lorsque la voie orale était comparée à la voie intraveineuse, les doses utilisées étaient souvent différentes (Barnes et al.,1997 ; ONTT 1994)

4) les groupes contrôles n'étaient pas toujours « d'authentiques » groupes placebo, notamment dans l'ONTT, portant sur plus de 300 patients suivis pendant 6 mois et plus, dont le groupe contrôle recevait seulement un placebo per os mais pas de placebo par voie IV . (Tableau 1)

5) les effectifs étaient faibles et la durée d'observation souvent courte

6) il n'existait pas de critère de jugement principal standardisé et son évaluation n'était pas toujours en aveugle

- Sur la base de des résultats de la littérature, les pratiques sont actuellement les suivantes en France, pour traiter les poussées de SEP :

La voie intraveineuse (IV) : la Méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse pendant 3 à 5 jours à forte dose exerce un bénéfice significatif sur l'évolution des poussées en accélérant la récupération du handicap sans influencer cependant la fréquence des récurrences ni l'évolution à long terme (Etudes randomisées avec groupe contrôle : Tableaux 1 et 2). Ainsi, **selon les recommandations de la conférence de consensus française (Brochet 2001), la plupart des neurologues traitent les poussées de SEP par Méthylprednisolone 500 mg à 1 g par jour pendant 3 jours à 5 jours.** Le recours à un relais par voie orale n'est pas systématique et son intérêt reste débattu.

Tableau 1 : ONTT (Optic Neuritis Treatment Trial) : méthylprednisolone à forte dose IV comparée à une dose usuelle per os et à un placebo per os

ONTT	Groupes traités		Grp contrôle	Résultats
Beck et al., 1994; 1995; 1997; 2003 1er épisode neurologique à type de neuropathie optique inflammatoire	N = 134 MP IV 1g / j pdt 3 j + prednisone J4-J14	N = 129 Prednisone 1 mg/kg/j pdt 14 jours	N = 126 Plc per os pdt 14 jours	* % de patients récupérant >5/10 ^{ème} et >10/10 ^{ème} à 1 mois, 6 mois, 1 an...NS * Récupération accélérée ds le groupe MP IV : récupération de 8/10 ^{ème} en 4 j vs 15 j PO ou Plc * meilleure vision des contrastes, CV et vision des couleurs à 6 mois ds le groupe MP IV * + de récurrences ds le groupe PO à 10 ans :44% vs 29% dans le groupe MP IV et 31% ds le groupe Plc

Grp = groupe ; MP = Méthylprednisolone ; Plc = Placebo ; IV = intraveineux ; PO = per os ; NS = Non Significatif ; VS = versus

Tableau 2 : Etudes randomisées contrôlées versus placebo utilisant la Méthylprednisolone IV (tous types de poussées)

	Groupe traité	Groupe contrôle	Résultats
Durelli et al., 1986	N = 13 MP IV 100 mg/kg sur 15 j + prednisone PO 100 mg/j pdt 120 j	N = 10 Plc IV pdt 15 j puis MP IV 100 mg/kg sur 15 j + prednisone PO 100 mg/j pdt 120 j	*J15: 10/11 patients améliorés vs 4/10 (EDSS ↓ d'1 pt) (p<0.05) * J 20 à J 60: NS
Milligan et al., 1987	N = 13 MP IV : 500 mg/j pdt 5 j	N = 9 Plc pdt 5 j	Amélioration du score EDSS moyen + importante ds le groupe MP à 1 et 4 sem (p< 0,05)
Kapoor et al., 1998	N = 33 : MP IV	N = 33 : Plc	Accélération de la récupération : 2,5 vs 4,2 semaines en moyenne (NS)
Lublin et al., 1999 (abstract)	N = 41 MP IV 1 g / j pdt 3 j	N = 43 Plc pdt 3 j	Effet signif sur l'EDSS → J 90 (fin du suivi)

MP = Méthylprednisolone ; Plc = Placebo ; IV = intraveineux ; PO = Per Os ; NS = Non Significatif ; VS = versus

La voie orale : Les données de la littérature sur lesquelles se base la conférence de consensus pour l'usage de la voie orale montrent qu'à **dose usuelle, la Prednisone** n'entraîne aucun impact sur la récupération des poussées et une tendance à favoriser les récurrences a même été suggérée dans l'indication de « tous les types de poussées » mais surtout des neuropathies optiques inflammatoires (Barnes et al., 1997, ONTT 2003).

Les équipes qui ont étudié les effets de la **Méthylprednisolone à forte dose par voie orale** ont montré des résultats différents pour cette molécule utilisée à cette dose (tableaux 3 et 4). Ainsi, deux études randomisées versus placebo ont montré une accélération de la récupération précoce des poussées (3 et 8 semaines après traitement), dans l'indication de « tous les types de poussées », y compris les neuropathies optiques inflammatoires (Sellebjerg et al., 1998 et 1999). Il faut cependant souligner que le critère principal de jugement faisait appel à une échelle visuelle analogue, mesure jugée moins objective que celle employée dans la plupart des études.

Par ailleurs, **une seule étude randomisée, avec placebo, a comparé en double aveugle une même dose de Méthylprednisolone (500 mg par jour pendant 5 jours) par voie intraveineuse versus voie orale** (Tableau 4). L'amélioration du handicap jugée sur l'évolution du score EDSS était comparable dans les deux groupes 5 jours et 28 jours après

l'inclusion, avec une tolérance tout à fait similaire. Cependant, les effectifs de cette étude étaient faibles (≤ 20 patients par groupe) et la durée d'observation ne permettait pas d'évaluer une différence éventuelle entre les 2 traitements à plus long terme.

Tableau 3 : Etudes randomisées contrôlées versus placebo utilisant la Méthylprednisolone per os (tous types de poussées)

Etude	Groupe traité	Gp contrôle	Résultats
Sellebjerg et al., 1998 Tous types de poussées	N = 26 MP PO : 500 mg/j pdt 5 j + prednisone pdt 10 j	N = 25 Plc PO pdt 15 j	* Amélioration du NRS (score neuro) et de la VAS (échelle analogue visuelle) à 3 et 8 semaines + importante ds le groupe MP ($p < 0,005$) * + de patients améliorés d'1 pt EDSS à 1, 3 et 8 sem ($p < 0,005$) * Pas de différence à 1 an * Autant de récurrences ds 2 Gp
Sellebjerg et al., 1999 Neuropathie optique inflammatoire : 1er épisode ou SEP CD	N = 30 MP PO : 500 mg/j pdt 5 j + prednisone pdt 10j	N = 30 Placebo PO pdt 15 j	* AV (échelle visuelle analogue) meilleure ds le groupe MP à 1 et 3 semaines ($p < 0,008$); NS à 8 semaines * Autant de récurrences à 1 an * Meilleurs répondeurs : AV initiale $< 1/10^{\text{ème}}$ et MP débutée dans les 10 j

MP = Méthylprednisolone ; Plc = Placebo ; IV = intraveineux ; PO = Per Os ; NS = Non Significatif ; VS = versus ; AV = Acuité Visuelle

Tableau 4 : Seule étude randomisée contrôlée versus placebo comparant la Méthylprednisolone à forte dose par voie orale et par voie intraveineuse

	Groupe traité	Groupe contrôle	Résultats
Alam et al., 1993	N = 20 MP IV : 500 mg/j pdt 5 jours + Plc PO pdt 5 jours	N = 15 Plc IV / j pdt 5 jours + MP PO 500 mg / jour pdt 5 jours	Pas de différence entre les 2 groupes à J5 et J28 : amélioration significative et similaire du score EDSS moyen

MP = Méthylprednisolone ; Plc = Placebo ; IV = intraveineux ; PO = Per Os

- **Le seul traitement actuellement validé pour la prise en charge des poussées de SEP est l'administration de perfusions d'1g de Méthylprednisolone par jour pendant 3 à 5 jours. En pratique, la plupart des poussées sont traitées pendant 3 jours.** Ce traitement étant réservé à un usage hospitalier, les patients sont contraints à une hospitalisation dans les services de neurologie dans des lits d'hospitalisation traditionnelle ou de jour. Pourtant, lorsque le handicap occasionné par la poussée le permet, il serait intéressant qu'ils puissent être traités à domicile, après validation par leur neurologue traitant, pour un meilleur confort de vie et un accès rapide au traitement. Les conséquences économiques d'une telle pratique seraient également importantes à analyser. Certains réseaux de soins dédiés à la prise en charge de la SEP développent les traitements par perfusions de corticoïdes à domicile, mais se heurtent à la complexité de la procédure (validation du traitement par le neurologue, disponibilité du médecin généraliste en cas d'effet indésirable à domicile, intervention d'un prestataire de service et d'une infirmière à domicile...) ainsi qu'à des problèmes légaux (délivrance des ampoules de Méthylprednisolone aux dosages de 500 mg et de 1000 mg réservées à un usage hospitalier).

- **Alors que le traitement des poussées de SEP par corticoïdes est une préoccupation quotidienne de l'ensemble des neurologues, de nombreuses incertitudes demeurent sur la place de la voie orale dans le traitement des poussées de SEP.** Cette question est un véritable sujet d'actualité pour les experts de la SEP et l'ensemble des neurologues est en attente de réponses scientifiquement fondées. L'état actuel des connaissances ne permettant pas d'affirmer que les corticoïdes à forte dose sont moins efficaces et moins bien tolérés lorsqu'ils sont administrés par voie orale que par voie intraveineuse, les neurologues du réseau SEP-Bretagne ont élaboré ce projet dans le but de valider (ou non) la possibilité de traiter certains patients par corticoïdes à forte dose par voie orale.

2. OBJECTIFS

Objectif principal : Evaluer la non infériorité de l'efficacité du traitement par Méthylprednisolone à forte dose (1gramme par jour pendant 3 jours) administré par voie orale par rapport à la voie intraveineuse, sur la récupération des poussées de SEP à 28 jours du début du traitement.

Objectifs secondaires :

Evaluer la non infériorité de l'efficacité du traitement par Méthylprednisolone à forte dose (1gramme par jour pendant 3 jours) administré par voie orale par rapport à la voie intraveineuse, sur la récupération des poussées de SEP à 3 jours, 8 jours et 180 jours du début du traitement.

Pour chaque groupe nous évaluerons :

- le nombre de récurrences (nouvelles poussées traitées par corticoïdes) au cours des 6 mois suivant l'inclusion
- La tolérance du traitement c'est à dire la tolérance « ressentie » par les patients des 2 groupes.
- La qualité de vie des patients à J60 et 180 jours du début du traitement.

3. SCHEMA EXPERIMENTAL

Plan expérimental : Essai prospectif, multicentrique, randomisé, comparatif (voie orale versus voie intraveineuse), en double aveugle, sur deux groupes parallèles (schéma annexe 4). Les patients sélectionnés par les neurologues du réseau SEP-Bretagne et de la région Nantaise seront randomisés en :

- un 1^{er} groupe recevant 1 gramme de Méthylprednisolone en intraveineux dans 50 ml de chlorure de sodium à 0,9% sur 30 minutes à 2 heures à la seringue électrique et 10 gélules de placebo chaque jour pendant 3 jours
- un 2^{ème} groupe recevant 10 gélules de 100 milligrammes de Méthylprednisolone et 50 ml de chlorure de sodium à 0,9% en intraveineux à la seringue électrique sur 30 minutes à 2 heures chaque jour pendant 3 jours.

4. POPULATION ETUDIEE

5.1 Critères d'inclusion

- Patients âgés de 18 à 55 ans inclus
- Ayant donné un consentement libre, éclairé et par écrit
- Présentant une SEP définie selon les critères de Mac Donald (Mac Donald et al. 2005)
- Présentant une SEP rémittente
- Ayant un handicap résiduel, avant la poussée, défini par un score EDSS entre 0 et 5 (annexe 1)
- Poussée répondant à la définition suivante :
 - o responsable d'une augmentation d'au moins 1 point d'un ou plusieurs systèmes fonctionnels de Kurtzke (annexe 1)
 - o le système fonctionnel de Kurtzke le plus touché doit atteindre un score d'au moins 2 points pour toutes les fonctions sauf pour la fonction « sensorielle ou sensitive » qui doit atteindre un score d'au moins 3 points
 - o symptômes de la poussée présents de façon permanente depuis au moins 24 heures
 - o absence de fièvre
 - o symptômes apparus après une période d'au moins 1 mois de stabilité (ou amélioration) de l'état neurologique du patient
 - o symptômes ayant débuté au maximum 15 jours avant l'inclusion du patient
- Patient traité ou non par un immunomodulateur ou de l'azathioprine

5.2 Critères d'exclusion :

- Patients âgés de moins de 18 ou plus de 55 ans
- Premier épisode neurologique inflammatoire
- SEP secondairement progressive ou progressive d'emblée
- Score EDSS supérieur à 5 avant la poussée
- Poussée exclusivement sensitive avec une fonction sensitive atteignant un score inférieur à 3
- Système fonctionnel de Kurtzke le plus touché par la poussée n'atteignant pas un score d'au moins 2 pour les autres fonctions que la fonction « sensorielle ou sensitive »)
- Symptômes ayant duré moins de 24 heures

- Symptômes s'inscrivant dans un contexte de fièvre
- Handicap neurologique aggravé au cours des 30 jours précédant le début de la poussée
- Traitement par corticoïdes au cours des 30 jours précédant le début de la poussée
- Poussée ayant débuté plus 15 jours avant l'inclusion
- Patient en cours de traitement par Mitoxantrone ou Cyclophosphamide ou Tysabri
- Patient présentant un diabète de type 1 ou un diabète de type 2
- Infection non contrôlée par une antibiothérapie adaptée
- Viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona).
- Insuffisance hépatique ou rénale
- Troubles psychiatriques non contrôlés par un traitement.
- Grossesse
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Patient ne pouvant donner un consentement libre, éclairé et signé
- Patient ayant déjà été traité dans le cadre de l'étude Copousep
- Participation à un autre essai thérapeutique

6. RANDOMISATION

6.1 Constitution de la liste de randomisation

La randomisation des patients sera centralisée et assurée par le méthodologiste de l'étude.

Une liste de randomisation sera constituée comme suit : 100 nombres parmi les chiffres allant de 1 à 200 seront tirés au sort. Ces 100 nombres correspondent aux numéros de randomisation des 100 patients qui recevront le traitement par Méthylprednisolone par voie IV (patients du groupe 1).

Les 100 nombres restants correspondent aux numéros de randomisation des 100 patients qui recevront le traitement par Méthylprednisolone par voie orale (patients du groupe 2).

Cette liste de randomisation sera remise en mains propres par les méthodologistes au pharmacien du centre investigateur principal (pharmacie de Pontchaillou, CHU de Rennes).

6.2 Modalités pratiques de la randomisation

Après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, l'investigateur du centre procédera à la randomisation du malade.

La procédure de randomisation est la suivante :

- L'investigateur faxe le formulaire de randomisation au pharmacien détenteur de la liste de randomisation (pharmacie du centre investigateur principal, hôpital Pontchaillou CHU de Rennes).
- Le pharmacien du CHU de Rennes attribue alors au malade le premier numéro disponible sur la liste de randomisation et en informe l'investigateur ainsi que le méthodologiste en leur faxant le même formulaire complété par le numéro de randomisation du patient.
- Le pharmacien du CHU de Rennes informe ensuite son collègue pharmacien du centre investigateur où est inclus le patient, du type de traitement (correspondant au groupe 1 ou au groupe 2) à délivrer au service de neurologie dans lequel il sera administré, en lui faxant le formulaire « d'attribution du traitement ».

La randomisation doit avoir lieu le jour de l'inclusion qui définit le J 1 de l'étude, correspondant au premier jour de traitement.

6.3 Modalités de levée de l'aveugle du code de randomisation

L'aveugle du code de randomisation sera levé en cas de survenue d'un évènement indésirable grave dont la prise en charge nécessite absolument la connaissance du traitement par l'investigateur. Au préalable, l'investigateur contactera si possible, l'investigateur principal (Dr E. Le Page) ou le méthodologiste de l'étude (D. Veillard).

En cas de décision de levée de l'aveugle pour des patients participant à cette étude, l'investigateur contactera le pharmacien qui centralise la randomisation de l'essai lequel lui transmettra le nom du traitement attribué à ce patient.

Dès la levée de l'aveugle effectuée, l'investigateur transmettra, par fax, au méthodologiste de l'étude les éléments suivants : numéro de fax : 02.23.23.45.33

- Le numéro d'identification du patient et sa date de naissance,
- date et heure de la levée de l'aveugle,
- raison de la levée de l'aveugle,
- identification de l'investigateur ayant demandé la levée de l'aveugle.

En cas de levée de l'aveugle du code de randomisation, le suivi du malade sera néanmoins effectué, si possible, jusqu'à la fin de l'essai selon les procédures décrites dans le protocole.

7. MODALITES THERAPEUTIQUES

7.1 Traitements testés

7.1.1 Présentation

La Méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse sera conditionnée en ampoules contenant 1 gramme ou 500 mg de Méthylprednisolone, disponibles dans les pharmacies de tous les hôpitaux.

Celle administrée par voie orale sera conditionnée en gélules dosées à 100 mg.

7.1.2 Conditionnement et étiquetage

- La pharmacie du CHU de Rennes fabriquera des gélules de Méthylprednisolone dosées à 100 mg et des gélules de placebo de présentation strictement identique. Elle les conditionnera dans des flacons de 30 gélules de placebo ou de méthylprednisolone, identifiés par des « numéros de flacons ». Les flacons seront conditionnés dans des boîtes cartonnées prévues pour 3 jours de traitement :
 - les boîtes du groupe 1 contenant 1 flacon de 30 gélules de placebo
 - les boîtes du groupe 2 contenant 1 flacon de 30 gélules de 100 mg de Méthylprednisolone
- La pharmacie de chaque centre hospitalier complètera le contenu de chaque boîte selon le groupe de traitement en mettant
 - Dans les boîtes du groupe 1 : 3 ampoules d'1g de Méthylprednisolone (ou 6 ampoules de 500 mg) et 3 poches de 50 ml de Chlorure de sodium à 0,9%
 - Dans les boîtes du groupe 2 : 3 poches de 50 ml de Chlorure de sodium à 0,9%
- Des boîtes contenant 2 jours de traitement seront préparées selon les mêmes modalités :
 - Boîtes du groupe 1 : 2 ampoules d'1g (ou 4 ampoules de 500 mg) de méthylprednisolone, 20 gélules de placebo et 2 poches de 50 ml de Chlorure de sodium à 0,9%
 - Boîtes du groupe 2 : 20 gélules de méthylprednisolone et 2 poches de 50 ml de Chlorure de sodium à 0,9%

7.1.3 Stockage et distribution des traitements

La pharmacie du CHU de Rennes assurera la coordination des pharmacies des centres hospitaliers participant à l'étude : elle distribuera, dans un premier temps, un nombre équivalent de flacons de type 1 et de type 2 (pour 3 jours et pour 2 jours) à chacune des pharmacies hospitalières impliquées dans l'étude et les approvisionnera au fur et à mesure des inclusions.

La pharmacie de chaque centre hospitalier investigateur délivrera au service de neurologie pour chaque patient inclus une boîte de traitement pour 3 jours identifiée par son numéro, puis pour 2 jours en cas de re-traitement avant J28.

7.1.4 Préparation, posologie et administration

Afin de préserver l'aveugle, l'infirmière qui pose la seringue dans le pousse seringue ne doit pas être celle qui ouvre la boîte et qui prépare le traitement. Selon les possibilités des différents services il pourra s'agir de l'infirmière de programmation, de l'infirmière du CIC, du cadre de santé de l'unité, d'un préparateur en pharmacie, de l'infirmière d'une autre unité ... Par ailleurs, une fois la seringue préparée, la poche de chlorure de sodium et le flacon de Méthylprednisolone doivent être mis dans un petit sac poubelle qui lui même restera dans la boîte de traitement celle-ci devant être rapportée à la pharmacie à J3.

- A chaque patient du groupe 1 seront administrés 1 gramme de Méthylprednisolone en intraveineux dans 50 ml de chlorure de sodium à 0,9% sur 30 minutes à 2 heures à la seringue électrique et 10 gélules de placebo, chaque jour pendant 3 jours
- A chaque patient du groupe 2 seront administrés 10 gélules de Méthylprednisolone à 100 milligrammes et 50 ml de chlorure de sodium à 0,9% en intraveineux à la seringue électrique sur 30 minutes à 2 heures, chaque jour pendant 3 jours

7.1.5 Procédure de comptabilité des traitements étudiés

La comptabilité des produits étudiés (réception, dispensation et retour) sera effectuée par la pharmacie responsable de la gestion des unités de traitement dans chaque centre participant. Cette procédure sera centralisée par la pharmacie du CHU de Rennes.

7.2 Autres traitements

- Régime peu salé et peu sucré pendant 5 jours
- Zolpidem 10 mg : 1 cp au coucher de J1 à J3
- Chlorure de potassium 1000 mg : 1 cp à J1, J2, J3 et J4 si une des conditions suivantes est retrouvée :
 - hypokaliémie au ionogramme de J1
 - patient sous diamox
 - patient sous diurétique hypokaliémiant
 - patient sous laxatif stimulant
- Sucralfate (suspension buvable) : 1 sachet 30 minutes avant chaque repas de J1 à J3 si une des conditions suivantes est retrouvée :
 - ATCD d'ulcère gastro-duodéal (guéri)
 - ATCD de gastrite
 - Douleurs épigastriques
- Oméprazole 20 mg : 1 gélule par jour en cas d'ulcère gastro-duodéal
- Norfloxacine 400 mg : 1 cp matin et soir par jour pendant 5 jours en cas d'infection urinaire

7.3 Traitements non autorisés

Tous les médicaments provoquant des torsades de pointes ne pourront être utilisés en association avec les traitements évalués dans cette étude.

En référence au VIDAL (version année 2005) il s'agit des médicaments suivants : astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénaire, vincamine.

8. DEROULEMENT DE L'ETUDE (Schéma annexe 4)

8.1 Pré inclusion ou screening des patients

Tous les neurologues du réseau SEP-Bretagne prenant en charge des patients atteints de SEP pourront sélectionner des patients répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion de cette étude dont le protocole et la notice d'information au patient leur aura été diffusé. Les patients seront alors signalés au neurologue investigateur du centre hospitalier le plus proche afin de programmer une hospitalisation (traditionnelle ou de jour) pour réaliser l'inclusion et la randomisation au maximum 15 jours après le début de la poussée.

8.2 Bilan initial

Ce bilan est réalisé le jour de l'inclusion, (= jour de la randomisation = J1), juste avant la première administration du traitement à l'étude. Cette étape doit avoir lieu au maximum 15 jours après le début de la poussée.

8.2.1 Bilan clinique

Il est réalisé après la vérification des critères d'inclusion et d'exclusion et comprend :

- *Le recueil des antécédents médicaux et chirurgicaux*

En particulier, recherche de la notion d'hypertension artérielle, d'angor ou d'infarctus du myocarde, de troubles du rythme cardiaque, de diabète, d'infection récente, de gastrite ou d'ulcère gastro-duodéal, de dépression ou autre maladie psychiatrique contre-indiquant l'inclusion dans l'étude ou amenant à adapter les mesures adjuvantes à prescrire.

- *Le recueil de la liste de Médicaments en cours*

- *Un examen clinique général* comportant en particulier le recueil du poids, de la taille, de la température, une auscultation cardiaque, la prise de la tension artérielle et du pouls

- *Un examen neurologique* comportant la description des symptômes de la poussée et la cotation du handicap selon les systèmes fonctionnels de Kurtzke (annexe 5). Le système fonctionnel le plus atteint par la poussée doit être déterminé à l'issue de cette cotation. Cette cotation doit être faite par le neurologue investigateur qui renouvellera l'examen neurologique à J3, J8 (J8 à J10), J28 (+/- 2j) et J180 (+/- 7j).

- *Dans le cas d'une névrite optique rétrobulbaire*, le patient pourra bénéficier d'une consultation ophtalmologique selon la possibilité des différents centres pour mesure de l'acuité visuelle et réalisation d'un champ visuel (Goldmann). Sinon, le neurologue investigateur mesurera lui-même l'acuité visuelle à l'aide d'une échelle de Monoyer placée à 5 mètres du patient (une erreur par ligne étant autorisée).

- *SEP-59 et EIF-SEP* (annexe 5) : le patient doit remplir, le jour de l'inclusion, ses deux premiers auto-questionnaires de qualité de vie.

8.2.2 Bilan paraclinique

- Bandelette Urinaire (et examen cyto bactériologique des urines si elle est positive)
- Radiographie des poumons en cas de point d'appel infectieux pulmonaire
- Electrocardiogramme (avec mesure de l'espace QT)
- Bilan sanguin : numération formule sanguine, ionogramme, CRP, dosage des transaminases (ALAT et ASAT)

8.3 Suivi des patients ou déroulement de chaque séquence :

Après le début du traitement, une visite est programmée systématiquement à J2, J3 (avant la 2^{ème} et la 3^{ème} perfusion) puis à J8 (entre J8 et J10), J28 (+/- 2j) et J180 (+/- 7j) (lors des visites de suivi). Une (ou des) visite non programmée supplémentaire peut être pratiquée par le neurologue investigateur s'il juge que l'état de santé du patient le justifie. Pour chaque visite, les patients seront examinés et évalués selon une procédure standardisée. Cette procédure comprend :

8.3.1 Un bilan clinique :

- *Examen clinique général* comportant en particulier la prise de la température, une auscultation cardiaque, la prise de la tension artérielle et du pouls à J2 et J3
- *Examen neurologique* comportant la description de l'évolution des symptômes de la poussée initiale et la cotation du handicap selon les systèmes fonctionnels de Kurtzke (annexe 5) à J3, J8, J28 et J180 ou lors de visites non programmées
 - *Dans le cas d'une névrite optique rétrobulbaire*, le patient devra bénéficier d'une mesure de l'acuité visuelle à J3, J8, J28 et J180 et d'un champ visuel (Goldmann) si possible à J28 et J180
 - **Si l'évaluation à J8 ou lors d'une visite non programmée réalisée avant J28**, montre une nouvelle aggravation d'un point du score fonctionnel du système le plus touché ou d'un autre système, l'investigateur aura la possibilité de reprendre le traitement. Pour cela, il devra remplir le formulaire « visite supplémentaire » et en informer l'investigateur principal et le pharmacien de Pontchaillou (CHU de Rennes). Le double aveugle sera maintenu et le patient pourra recevoir à nouveau le traitement de son groupe de randomisation pendant 2 jours. Si l'aggravation porte sur la fonction « sensorielle ou sensitive », elle devra atteindre un score d'au moins 3.

- **Au delà du 28^{ème} jour**, l'investigateur pourra traiter le patient par Méthylprednisolone IV 1g par jour pendant 3 jours si au cours d'une visite de poussée il valide la survenue d'une nouvelle poussée selon les critères suivants : nouveaux symptômes neurologiques ou aggravation de signes préexistants avec une augmentation d'au moins 1 point d'un ou plusieurs scores fonctionnels de Kurtzke (annexe 5), le système fonctionnel le plus touché devant atteindre un score d'au moins 2 pour toutes les fonctions sauf pour la fonction « sensorielle ou sensitive » qui doit atteindre un score d'au moins 3. Ces symptômes doivent durer au moins 24 heures et survenir après une période d'au moins 1 mois sans aggravation neurologique, en l'absence de tout contexte de fièvre.
- *Auto-questionnaire de tolérance* (annexe 5) : le patient doit le remplir à J2, J3, J4, J8 et J28.
- *SEP-59 et EIF-SEP* (auto-questionnaire de qualité de vie annexe 5) : le patient doit les remplir à J60 et J180. Les questionnaires de J60 lui seront remis lors de la visite de J28. Il devra les compléter chez lui à J60 et les envoyer par courrier au centre investigateur principal (une enveloppe timbrée sera prévue à cet effet). Une infirmière le contactera alors par téléphone pour le lui rappeler.
- *La survenue d'événements indésirables* sera notée lors des visites à J2, J3, J8, J28 et J180
- *Toute modification du traitement de fond de la SEP* sera notée lors des visites à J8, J28 et J180

8.3.2 Un bilan paraclinique :

- Réalisation d'un ECG à J2 et J3 quand une des conditions suivantes est retrouvée : palpitations, pouls compris entre 60 et 80 par minute, douleur précordiale.

9. CRITERES DE JUGEMENT

9.1 Critère principal

- *Critère de jugement principal de l'étude* : l'absence d'infériorité de la voie orale par rapport à la voie intraveineuse sera retenue si le pourcentage de patients améliorés 28 jours après l'inclusion ne diffère pas de plus de 15 % entre les 2 groupes.

- Variable principale : l'amélioration des poussées à J28 sera jugée sur la variation du handicap neurologique selon les Systèmes Fonctionnels de Kurtzke (score EDSS : annexe 5) mesuré à l'inclusion et à 28 jours du début de la corticothérapie.

L'amélioration est définie par la diminution d'un point ou plus du score fonctionnel de Kurtzke le plus touché par la poussée, en l'absence de toute corticothérapie complémentaire.

9.2 Outils de mesure pour répondre aux objectifs secondaires de l'étude :

- **L'amélioration des poussées à 3 jours, 8 jours et 180 jours** du début du traitement sera jugée sur la variation du handicap neurologique selon les Systèmes Fonctionnels de Kurtzke (score EDSS annexe 5) mesuré à l'inclusion puis à J3, J8 et J180..
- **La survenue de nouvelles poussées traitées par corticoïdes entre J28 et J180**, qui déterminent les **récidives**, seront diagnostiquées par le neurologue investigateur lors de « visites de poussées » selon la définition suivante : survenue de nouveaux symptômes neurologiques ou aggravation de signes préexistants avec une augmentation d'au moins 1 point d'un ou plusieurs scores fonctionnels de Kurtzke, le système fonctionnel le plus touché devant atteindre un score d'au moins 2 pour toutes les fonctions sauf pour la fonction « sensorielle ou sensitive » qui doit atteindre un score d'au moins 3. Ces symptômes doivent durer au moins 24 heures et survenir après une période d'au moins 1 mois sans aggravation neurologique, en l'absence de tout contexte de fièvre.
- **La tolérance du traitement** sera mesurée par un auto-questionnaire (annexe 5) que tous les patients devront remplir au 2^{ème} jour, 3^{ème} jour, 4^{ème} jour, 8^{ème} jour, ainsi que 1 mois après le début du traitement. S'ils ont des difficultés visuelles ou d'écriture, ils pourront se faire aider par une infirmière ou un membre de son entourage pour le remplir.
- **La qualité de vie** des patients sera mesurée à l'inclusion, à 60 jours et 180 jours du début du traitement à l'aide des questionnaires de qualité de vie SEP-59 et EIF-SEP (annexe 5). Ces questionnaires sont validés et donc reconnus par la communauté scientifique. Ils sont par ailleurs régulièrement utilisés dans le cadre de la recherche clinique dans le domaine de la SEP. S'il a des difficultés visuelles ou d'écriture, le patient pourra se faire aider par une infirmière ou un membre de son entourage pour les remplir.

10. NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRE

Nous utilisons pour ce calcul la formule issue de « Statistical Methods in Clinical Research » (P Armitage, G.Berry, JNS matthews, Blackwell Publishing, fourth edition)

Si : π la probabilité de réponse au traitement est fixée à 0.80

δ la différence maximale acceptée pour juger de la non infériorité est fixée à 0.15

Avec $z_{2\alpha}$ et $z_{2\beta}$ les valeurs lues dans la table de la loi normale, respectivement égales à 1.645 et 0.842

Alors, le nombre « n » de sujets nécessaires par groupe est :

$$n = 2 * 0.80 * 0.20 * ((1.645 + 0.842) / 0.15)^2$$

$$n = 90$$

Le nombre de patients nécessaire par groupe est donc de 90 et nous planifions d'en inclure 100 par groupe.

11. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique portera sur tous les patients ayant fait l'objet d'une randomisation et d'une évaluation telle que définie par le protocole.

- Analyse descriptive :

La population incluse dans l'essai sera présentée globalement, puis par groupe de traitement.

Les variables qualitatives seront exprimées en pourcentages, et les variables quantitatives en moyenne (+/- écart-type), ainsi que médiane [minimum – maximum]. La comparabilité des caractéristiques initiales des patients entre les 2 groupes de traitement sera testée.

- Réponse à l'objectif principal :

Comparaison entre les 2 groupes du pourcentage de patients améliorés d'un point ou plus sur le système fonctionnel principalement touché par la poussée 28 jours après le début du traitement, en l'absence de corticothérapie complémentaire : si la différence entre les groupes est inférieure à 15% alors le résultat de l'essai sera positif et donc la voie orale sera considérée comme non inférieure à la voie intraveineuse.

- Réponses aux objectifs secondaires :

- Comparaison entre les 2 groupes du pourcentage de patients améliorés d'un point ou plus sur le système fonctionnel principalement touché par la poussée à 3, 8 et 180 jours du début du traitement par un test du Chi2 à 1 degré de liberté
- Le nombre de récurrences (nouvelles poussées traitées par corticoïdes) entre J28 et J180 sera comparé entre les 2 groupes par un test de Student
- La tolérance du traitement, c'est à dire la tolérance « ressentie » par les patients, sera comparée entre les 2 groupes de traitement avec les tests adéquats, après vérification des conditions d'application
- La qualité de vie à 60 jours et 180 jours du début du traitement sera comparée entre les 2 groupes, notamment les scores totaux de la SEP-59 et de l'EIF-SEP seront comparés entre les 2 groupes par un test de Student.

L'analyse statistique sera effectuée sur SPSS 13.0 pour Windows. Les tests statistiques seront bilatéraux et le risque de 1^{ère} espèce fixé à 5%.

12. Sécurité d'emploi

12.1 Bénéfices apportés par le traitement ou le protocole de l'essai

Si cette étude permet de montrer que la récupération du handicap au décours d'une poussée de SEP est aussi rapide et complète chez les patients traités par Méthylprednisolone à forte dose par voie orale que chez les patients traités par voie intraveineuse (pour les patients répondant aux critères d'inclusion de cette étude), mais aussi que la tolérance n'est pas moins bonne par voie orale et que la qualité de vie des patients n'est pas altérée, nous pourrions alors envisager le traitement d'une partie des poussées de SEP en ambulatoire. Une procédure thérapeutique formalisée et standardisée pourrait en effet être proposée à des patients pouvant rester à domicile (si les conséquences physiques et cognitives de la poussée le permettent), lorsqu'ils ont déjà été traités par corticoïdes à forte dose par voie intraveineuse au moins une fois sans avoir présenté d'effet indésirable notable, qu'ils ne sont pas diabétiques ni coronariens.

Ce mode de prise en charge aurait très probablement des conséquences non négligeables pour le confort de vie des patients (la qualité de vie des patients et de leur entourage, dans le cadre de cette procédure, pourra être évaluée) mais aussi des conséquences socio-économiques notamment du point de vue de l'assurance maladie. Enfin, pour un nombre non négligeable de

patients, la procédure favoriserait l'accès rapide au traitement, indépendamment de la disponibilité des lits d'hospitalisation.

12.2 Risques liés au traitement ou au protocole de l'essai

Selon les résultats d'études publiées sur ce sujet, les effets indésirables attendus lors de l'administration de Méthylprednisolone à forte dose sont : une insomnie (60% des patients), des troubles gastro-intestinaux (45 à 55%), des bouffées de chaleur (20%), une dysgueusie (88%). Des effets indésirables cardiaques graves à type d'infarctus du myocarde ont été rarement décrits dans l'indication de la SEP, la plupart du temps chez des patients ayant un antécédent d'insuffisance coronarienne et des facteurs de risque cardiovasculaires (patients exclus de cette étude). Par ailleurs, des troubles asymptomatiques du rythme cardiaque ont été décrits. Enfin, une association à des médicaments hypokaliémians peut favoriser l'installation d'une hypokaliémie dont le risque est la survenue de torsades de pointes. Ces effets indésirables sont susceptibles de se produire pour la voie orale comme pour la voie intra veineuse.

Le schéma expérimental de l'étude expose au risque d'une moins bonne récupération du handicap neurologique chez les patients traités par Méthylprednisolone par voie orale si l'hypothèse testée s'avère fausse.

13. GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES

L'investigateur aura la responsabilité de noter dans le cahier d'observation de chaque patient tous les évènements indésirables (EI) survenant pendant les 6 mois de l'étude (de la randomisation à la visite de fin d'étude). Chaque EI sera suivi jusqu'à sa complète résolution quel qu'il soit (effets indésirables liés à la prise de Méthylprednisolone, aggravation de la SEP ou événements indépendants de la corticothérapie et de la SEP).

13.1 Définitions

- **Événement indésirable** : toute manifestation nocive survenant chez un patient inclus dans l'étude, liée ou non à l'administration de la Méthylprednisolone, lié ou non à la SEP. Par conséquent, **toute aggravation de la maladie devra conduire l'investigateur à remplir un formulaire de « visite de poussée » prévu à cet effet dans le cahier d'observation, en précisant si les conditions suivantes sont retrouvées :**

- **avant J28** : augmentation d'un point du score du système fonctionnel le plus touché par la poussée initiale ou d'un autre système fonctionnel
- **entre J28 et J180** : survenue de nouveaux symptômes neurologiques ou aggravation de signes préexistants avec une augmentation d'au moins 1 point d'un ou plusieurs scores fonctionnels de Kurtzke, le système fonctionnel le plus touché devant atteindre un score d'au moins 2 pour toutes les fonctions sauf pour la fonction « sensorielle ou sensitive » qui doit atteindre un score d'au moins 3. Ces symptômes doivent durer au moins 24 heures et survenir après une période d'au moins 1 mois sans aggravation neurologique, en l'absence de tout contexte de fièvre.
- **Effet indésirable** : tout événement indésirable imputable à la Méthylprednisolone.
- **Événement indésirable grave** : la gravité est définie par l'une des constatations suivantes :
 - . décès,
 - . mise en jeu du pronostic vital,
 - . incapacité ou invalidité,
 - . hospitalisation
 - . tout événement jugé potentiellement grave par l'investigateur.
- **Effet indésirable inattendu** : tout événement indésirable imputable à la Méthylprednisolone mais dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives au produit.

13.2 Déclaration des événements indésirables

13.2.1 Déclaration d'un événement indésirable grave

Tout EI graves (EIG) doit être déclaré dans les 24 heures suivant sa survenue (ou dès que le médecin investigateur en a connaissance) à l'investigateur principal de l'étude et au promoteur, en faxant le formulaire de déclaration des EIG prévu à cet effet dans le cahier d'observation.

L'investigateur devra préciser la gravité de l'événement indésirable son imputabilité à l'administration de Méthylprednisolone. Les comités scientifique et de surveillance décideront en fonction de chaque cas si le déroulement de l'étude doit être modifié.

13.2.2 Déclaration des autres évènements indésirables

Tous les autres EI seront rapportés sur le formulaire « évènement indésirable » du cahier d'observation en précisant leur nature, leur date de début, leur sévérité, leur mode évolutif, leur date de fin, leur imputabilité à la prise de Méthylprednisolone et les décisions qu'ils entraînent.

13.3 Conduite à tenir devant un évènement indésirable

Si un EI survient, l'investigateur pourra :

- poursuivre le même traitement ou l'arrêter définitivement
- en cas d'aggravation de la SEP selon les critères définis dans le paragraphe précédent
 - o avant J28 : reprendre le traitement de l'étude pendant 2 jours, le patient restant dans son groupe de randomisation
 - o entre J28 et J180 : administrer 1g de Méthylprednisolone par jour pendant 3 jours par voie intraveineuse

En outre, la surveillance sera renforcée et un traitement symptomatique pourra être ajouté.

13.4 Analyse des évènements indésirables graves

Afin de conclure sur la nécessité d'une déclaration à l'Autorité Compétente et au Comité de Protection des Personnes (CPP), l'analyse des EIG sera réalisée selon la procédure de gestion des EIG en vigueur au CIC de Rennes. Cette procédure décrit le fonctionnement d'un « comité EIG » associant des représentants du promoteur, du CIC de Rennes et du centre régional de pharmacovigilance. Ce comité évalue l'imputabilité et le caractère attendu ou inattendu des EIG.

14. PERDUS DE VUE et sorties d'essai

14.1 Procédure de gestion des perdus de vue

Chaque investigateur est responsable du suivi des patients inclus dans son centre. Il s'engage à mettre en œuvre les procédures nécessaires à ce suivi selon le protocole (dates de consultation et d'évaluation, dates d'exams complémentaires).

Si un patient ne se présentait pas à une consultation, l'investigateur s'engage à mettre en œuvre tous les moyens dont il dispose pour obtenir les informations nécessaires sur son état de santé dans le cadre de ce protocole.

Ainsi, tout patient qui ne se présenterait pas à l'un des rendez-vous sera systématiquement contacté par le neurologue investigateur. Ce dernier pourra également contacter le médecin traitant de ce patient afin de recueillir toute information utile dans le cadre de cette étude.

Actuellement, en pratique, les patients présentant une poussée de SEP requièrent une prise en charge spécialisée en neurologie. Ainsi, la plupart sont hospitalisés dans l'un des services investigateurs. La prise en charge des patients dans le cadre de notre étude n'induirait donc quasiment aucun changement d'organisation des centres investigateurs pour la prise en charge de ces patients. La proximité géographique des centres investigateurs faciliterait également les contacts avec les médecins traitants des patients, si nécessaire. Enfin, l'implication de tous les investigateurs dans le réseau Neuro-Bretagne et leur habitude à coopérer ensemble est une garantie importante pour le bon déroulement de cette étude.

14.2 Procédure de gestion des sorties d'essai

Les patients inclus dans cette étude pourront être exclus, en cours d'étude, dans les cas suivants :

- évènement indésirable grave,
- pathologie concomitante nécessitant un traitement qui pourrait modifier les résultats de l'étude en interférant avec les traitements testés (cf torsades de pointe)
- demande de sortie d'essai par le patient lui-même,
- sur décision l'investigateur

Dans tous les cas, la décision de sortie d'étude sera préalablement discutée entre les investigateurs, l'investigateur principal et les méthodologistes de l'étude et toute autre expert dont l'avis serait jugé nécessaire. Le(s) motif(s) de sortie d'étude sera clairement indiqué dans le cahier d'observation du patient concerné.

15. COMITE SCIENTIFIQUE ET COMITE DE SURVEILLANCE :

Un comité scientifique sera constitué avant le début de l'étude et comprendra : le Dr E. Le Page (investigateur principal), le Dr M. Coustans, le Dr F. Lallement, le Dr E. Sartori

(neurologues investigateurs de Quimper, St Brieuc et Lorient) et le Dr D. Veillard (méthodologiste). Il veillera au bon déroulement de l'étude.

Un comité de surveillance sera également constitué après accord de l'ensemble des investigateurs de l'étude. Il comprendra des personnes (Pr G. Edan, Dr S. Morrissey et Dr M. Madigand) reconnues pour leurs compétences dans les champs de cette étude. Ce conseil sera régulièrement informé par le comité scientifique du déroulement de l'étude et des éventuels problèmes rencontrés et donnera son avis, consultatif, sur la conduite de cet essai. Il validera les inclusions (en aveugle).

Une réunion extraordinaire du comité de surveillance pourra avoir lieu à la demande de l'investigateur principal ou du méthodologiste, dans l'hypothèse où des événements indésirables graves ou des résultats pouvant remettre en cause l'existence du protocole surviendraient. Le comité de surveillance transmettra ses recommandations au conseil scientifique qui décidera ou non d'arrêter l'étude.

16. ASPECTS LOGISTIQUES, LEGAUX ET GENERAUX

16.1 Calendrier prévisionnel

- Début de l'étude : janvier 2008
- Durée prévue des inclusions : 5 ans et demi

16.2 Soumission du protocole au CCP et déclaration à l'autorité compétente

L'investigateur principal de l'étude, le Dr E. Le Page, soumettra ce protocole au CPP de Rennes et à l'autorité compétente en accord avec la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

16.3 Amendement au protocole

Tout amendement au protocole de l'étude sera notifié au CPP de Rennes et à l'autorité compétente s'il entraîne des modifications substantielles, c'est-à-dire si les modifications prévues sont susceptibles, d'une manière ou d'une autre, de modifier les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale.

16.4 Notice d'information au patient et consentement

Les patients ne pourront participer à cette étude que s'ils ont donné leur consentement libre, éclairé et par écrit. Au préalable, ils auront reçu une information de la part du médecin investigateur du centre dans lequel ils seront pris en charge pour la durée de l'étude (annexe 1).

16.5 Transcription des données et archivage

Les données seront transcrites dans le cahier d'observation en tripliqué au fur et à mesure qu'elles seront obtenues, qu'il s'agisse de données cliniques ou paracliniques. Elles seront copiées de façon nette et lisible à l'encre noire dans ce cahier. Les données erronées dépistées sur le cahier d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données copiées sur le cahier avec les initiales de l'investigateur qui aura fait la correction et la date de la correction. Les données manquantes ou inutilisées seront listées dans le rapport de qualité des données. Les cahiers d'observation sont la propriété du promoteur qui a la responsabilité d'assurer leur conservation pendant une durée de 15 ans après la fin de l'essai.

16.6 Responsabilité

Le CHU de Rennes est le promoteur de cette étude. En accord avec la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, il a pris une assurance couvrant sa responsabilité civile pour les dommages potentiels qui pourraient survenir aux sujets participant à cette étude.

16. 7 Rapports fournis en cours et en fin d'étude

Une fois par an pendant toute la durée de l'essai, le promoteur transmettra à l'AFSSAPS un rapport de sécurité conformément à la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

Le processus de gestion des données prévoit la rédaction d'un rapport de qualité des données et d'un rapport statistique en fin d'étude.

16.8 Publication

- Les règles de publication sont les suivantes :
 - signature par l'investigateur principal, le méthodologiste, les investigateurs des centres impliqués (un investigateur par centre) au prorata du nombre de malades inclus et dans la limite du nombre d'auteurs acceptés par la revue, puis par ceux qui viendraient apporter une contribution significative au cours de son déroulement,
 - mention de l'origine du financement,
 - mention de l'origine des produits étudiés.

En cas d'études annexes, les résultats de celles-ci ne pourront être publiés qu'avec l'accord de l'investigateur principal et du méthodologiste et uniquement après publication de l'étude principale qui devra être citée.

- une collaboration scientifique est en cours avec le Dr M. Tintore, neurologue au CH d'Hebron à Barcelone. Elle concerne un projet de recherche dont l'objectif principal est d'évaluer l'impact des corticoïdes à forte dose sur l'IRM selon leur voie d'administration (orale ou intraveineuse). Les critères d'inclusion et d'évaluation clinique des patients sont identiques dans les deux protocoles. Le déroulement des 2 études ayant été harmonisé, il a été convenu qu'elles seront menées à terme et publiées de façon parallèle et que dans un second temps l'ensemble des données fera l'objet d'une publication commune des résultats.

17. REFERENCES

- Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(11):1219-20
- B. Brochet. Indications thérapeutiques lors des poussées de sclérose en plaques. *Rev Neurol* 2001;157(8-9 Pt 2):988-95.
- Barnes D, Hughes RA, Morris RW, Wade-Jones O, Brown P, Britton T, Francis DA, Perkin GD, Rudge P, Swash M, Katifi H, Farmer S, Frankel J. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997;349(9056):902-6.
- Beck RW, Cleary PA, Backlund JC. The course of visual recovery after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 1994 ;101(11):1771-8.
- Beck RW, Trobe JD, Moke PS, Gal RL, Xing D, Bhatti MT, Brodsky MC, Buckley EG, Chrousos GA, Corbett J, Eggenberger E, Goodwin JA, Katz B, Kaufman DI, Keltner JL, Kupersmith MJ, Miller NR, Nazarian S, Orengo-Nania S, Savino PJ, Shults WT, Smith CH, Wall M; Optic Neuritis Study Group. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(7):944-9.
- Beck RW, Trobe JD. What we have learned from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 1995;102(10):1504-8.
- Beck RW. Oral versus intravenous corticosteroids in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349(9066):1696;author reply 1697.
- Debouverie M, Pittion S, Guillemin F, Vespignani H. Fatigue scales used in multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2002;158(11):1139-43.
- Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF, Perla F, Delsedime M, Gusmaroli G, Bergamini L. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986;36(2):238-43.

- Kapoor N, Keever CA, Leong N, Beck EX. Effects of ex vivo treatment with methylprednisolone and vincristine on bone marrow lymphohematopoietic cells. *Prog Clin Biol Res* 1992;377:49-56.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
- Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(5):511-6.
- Armitage. P, Berry.G, Matthews JNS. *Statistical Methods in Clinical Research*. Blackwell Publishing, fourth edition 2001.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58(6):840-6.
- Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998;51(2):529-34.
- Sellebjerg F, Nielsen HS, Frederiksen JL, Olesen J. A randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* 1999;52(7):1479-84.
- Vernay D, Gerbaud L, Biolay S, Coste J, Debourse J, Aufavre D, Beneton C, Colamarino R, Glanddier PY, Dordain G, Clavelou P. Quality of life and multiple sclerosis: validation of the french version of the self-questionnaire (SEP-59). *Rev Neurol* 2000;156(3):247-63.