



HAL
open science

**Traitement par Natalizumab des scléroses en plaques
récurrentes rémittentes : évaluation des paramètres
d'efficacité et de tolérance à 2 ans sur la cohorte
rouennaise**

Grégory Folliot

► **To cite this version:**

Grégory Folliot. Traitement par Natalizumab des scléroses en plaques récurrentes rémittentes : évaluation des paramètres d'efficacité et de tolérance à 2 ans sur la cohorte rouennaise. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01228446

HAL Id: dumas-01228446

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01228446v1>

Submitted on 13 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE : 2015

N°

**THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat
Mention Neurologie

PAR

Grégory FOLLIOT
Né le 25 Juin 1986 à Rouen (76)

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2015

Traitement par Natalizumab des scléroses en plaques récurrentes rémittentes : évaluation des paramètres d'efficacité et de tolérance à 2 ans sur la cohorte rouennaise.

Président de thèse : Professeur Didier HANNEQUIN

Directeur de thèse : Docteur Bertrand BOURRE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESSEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne

Traitement par Natalizumab des scléroses en plaques récurrentes rémittentes : évaluation des paramètres d'efficacité et de tolérance à 2 ans sur la cohorte rouennaise.

- Grégory FOLLIOU - 2015

Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique

Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE**PROFESSEUR**

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** FR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)

Physiologie (ADEN)

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (phar)

Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (phar)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (phar)

Neurophysiologie

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mme Isabelle **TOURNIER** (phar)

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

A mon Président de thèse,

Monsieur le Professeur Didier Hannequin,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Vos connaissances et votre expérience en neurologie sont un modèle.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Sincères remerciements.

A mon Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Bertrand Bourre,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse.

Pour ta disponibilité, le partage de tes connaissances, ton esprit critique, tes encouragements surtout dans les derniers mois et ton aide qui ont permis l'aboutissement de ce travail.

Je t'adresse mes remerciements les plus sincères.

Soit assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jacques Weber,

Pour avoir accepté de juger ce travail et de m'avoir accompagner dans la réalisation de mon mémoire de DES.

Pour avoir fait preuve à mon égard d'une grande écoute et d'une réelle disponibilité.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean Doucet,

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Aux personnes rencontrées durant mes années d'études médicales (de l'externat à aujourd'hui) :

- Au personnel du CHU de Rouen,

Aux équipes soignantes (infirmières, aide soignantes, agents de service hospitalier) des divers services neurologiques du CHU (Neurologie vasculaire, Soins de Suite et Réadaptation neurologique, Neurophysiologie, Neurologie Polyvalente, Hospitalisation programmée) que j'ai eu la chance de côtoyer, avec qui j'ai pu apprendre, évoluer, échanger et partager.

Aux secrétaires, pour leur disponibilité et leur patience face à mes comptes rendus parfois un peu ... monotones et longuets.

Aux kinésithérapeutes, orthophonistes et neuropsychologues, pour leurs conseils et leur aide précieuse dans certains domaines parfois flous pour le néophyte.

Pour garder à l'esprit, que la prise en charge des patients reste l'oeuvre de toutes et tous.

Merci pour ce que vous m'avez apporté ainsi que ce que vous apportez chaque jour aux patients.

A l'équipe médicale et universitaire des services de Neurologie, qui m'a permis de grandir au fil des années et des stages, dans ma fonction d'interne et de médecin.

Je garde une pensée toute particulière pour les docteurs Aude Triquenot Bagan,

Patrick.Ahtoy, Jean Paul.Bouwyn, Romain.Lefaucheur et David.Wallon, avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler et auprès desquels j'ai énormément appris.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

- A l'équipe du CHI d'Elbeuf Unité 22,

Pour son accueil, son dynamisme et sa bonne humeur.

Aux trois mousquetaires, Laurent.Bouchaud, Pierre.Verdure et Fabien.Louillet, que je ne remercierai sans doute jamais assez pour leur accueil, leur bienfaisance, leur écoute et leur disponibilité.

Veillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A bientôt pour la rédaction de nouvelles pages....

- A l'équipe du CRMPR des Herbiers et de ses diverses unités,

Pour m'avoir accueilli et supporté durant ce dernier semestre.

Pour sa bonne humeur et sa disponibilité.

Pour les moments de partage.

- *A mes co-internes de neurologie et d'ailleurs,*
Rencontrés lors de gardes « distrayantes », de visites interminables, autour de cafés bien mérités ou lors de séance de décompression.

Merci pour ces moments, souvenirs et parcelles de temps qui font la vie d'un interne.

Un immense merci en particulier à Alexis, Kevin, Adèle, Benjamin, Laura, Gabriel.....pour votre présence, votre aide et votre soutien qui font de vous plus que des co-internes.

- *A Mary.J,*

Pour ton aide précieuse dans l'analyse statistique de mes données que ce soit dans la réalisation de mon mémoire ou de cette thèse.

Merci pour ta patience et ta disponibilité.

- *Aux secrétaires de Neurologie de la clinique du Cèdre,*

Pour leur disponibilité, leur aide et leur patience.

A mes amis :

- *A Alex.B, le plus ancien,*

Pour toutes ces années qui nous ont vus évoluer, parfois s'éloigner et prendre des chemins différents sans pour autant affaiblir notre amitié.

Merci pour ta présence et ton soutien à tous les moments importants.

- *A Alex.S, le plus sportif (ou pas...),*

Pour cette franche amitié qui j'espère perdurera malgré ton exil aux Emirats...

- *A Jean, le facteur déclenchant,*

Pour cette merveilleuse intuition qui m'a fait arriver là où je suis aujourd'hui et non pas derrière un endoscope...

- *A Mathilde & Victor, Amélie & Charles, Marie & Julien, Claire & Quentin, Caroline & Pierre, Pauline & Vincent, Anne laure, Alice...*

Pour tous ces moments de joie, de partage, de rires, d'entraide qui enrichissent chaque jour un peu plus ma vie professionnelle mais aussi et surtout personnelle.

Une pensée spéciale pour Quentin dont je n'ometts pas la contribution dans mon union avec Lise et qui malgré certaines discordances, est resté présent...

A tous, je vous présente ici l'expression de toute mon affection et de ma reconnaissance.

En espérant beaucoup d'autres années à vos côtés.

A ma famille :

- *A mes parents,*

Pour m'avoir accompagné dans chaque étape de ma vie avec toute la générosité qui vous caractérise.

Pour votre dévouement, votre soutien et votre bienfaisance permanents.

Pour les valeurs que vous avez souhaité me transmettre.

Pour votre rôle de parents que vous réalisez à merveille.

Pour m'avoir donné tous les moyens de réaliser chaque projet qui me tenait à cœur.

Pour tout un ensemble de raisons qui font qu'aujourd'hui, je suis fier d'être votre fils.

Avec tout mon amour et mon affection....

- *A mon frère,*

Merci d'être là.

Pour tous nos moments passés ensemble...

- *A mes grands-parents aujourd'hui disparus, Christiane & Jacques, Claude,*

Qui m'ont vu grandir et m'épanouir.

Qui ont su m'entourer de toute leur affection et seraient probablement heureux de mon parcours.

Je ne vous oublie pas...

- *A Carole & Mamie Paulette,*

Pour leur générosité et leur affection.

- *A ma « Belle » famille, Corinne & Jean Louis, Sophie & Quentin,*

Pour leur accueil et leur générosité.

Pour tout ce qu'ils m'apportent au quotidien, pour leur soutien et leur affection.

Merci de me supporter, même si la tâche ne s'avère pas toujours aisée.

Soyez assurés de l'affection et de la reconnaissance que je vous porte.

A ma petite femme, Lise,

Pour notre complicité de chaque jour.

Pour son soutien et sa présence dans les bons comme les mauvais moments.

Pour ces moments de joie, de folies, de tendresse, de dispute, d'échange qui font et construisent un couple.

Un immense merci pour toutes ces années communes et les autres à venir.

Avec tout mon amour... !

« Persuader, en médecine, est plus facile que comprendre, mais comprendre est autrement plus urgent et fécond. » Henri Mondor 1939

Serment d'Hippocrate

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Tables des matières

Tables des matières	19
Liste des illustrations	22
Glossaire	24
1 Introduction	26
2 Contexte scientifique et généralités	27
2.1 Epidémiologie	27
2.2 Physiopathologie	29
2.3 Les modèles animaux	31
2.4 Neuropathologie	32
2.5 Etiologie	34
2.5.1 Facteurs exogènes	34
2.5.2 Facteurs endogènes	38
2.6 Diagnostic	40
2.6.1 Clinique	40
2.6.2 Imagerie.....	42
2.6.3 Autres examens complémentaires	43
2.6.4 Critères diagnostiques	44
2.7 Diagnostic différentiel	47
2.8 Evolution naturelle de la maladie	48
2.8.1 Définition de la poussée	48
2.8.2 Définition de la progression	48
2.8.3 Différents profils évolutifs	48
2.8.4 Handicap	49
2.8.5 Le pronostic.....	50
2.9 Traitement	51
2.9.1 Traitement des poussées.....	52
2.9.2 Traitement de fond de la SEP RR.....	52
2.9.3 Traitements symptomatiques.....	64
2.10 Natalizumab (TYSABRI®)	65
2.10.1 historique.....	65
2.10.2 Etudes pivots du Natalizumab ou TYSABRI® :	66
2.10.3 Indications	67
2.10.4 Contre-indications	68
2.10.5 Mécanisme d'action	68
2.10.6 Posologie et mode d'administration	68
2.10.7 Précautions d'emploi	69
2.10.8 Effets indésirables	70

2.10.9	Données de sécurité.....	78
3	Objectifs du travail	81
4	Matériels et méthodes	82
4.1	Population d'étude et recueil des données	82
4.2	Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du Natalizumab (TYSABRI®).....	83
4.2.1	Poussée.....	83
4.2.2	Handicap	83
4.2.3	IRM	84
4.2.4	Patients libres d'activité de la maladie	84
4.2.5	Tolérance.....	84
4.3	L'évolution de la sérologie JCV	85
4.4	Comparaison aux données publiées de l'étude AFFIRM ainsi que des études françaises (BIONAT et MELIN).....	85
4.5	Analyses statistiques	86
5	Résultats	87
5.1	Description épidémiologique de la cohorte.....	87
5.2	Indications de prescription du Natalizumab	89
5.3	Bilan pré-thérapeutique.....	90
5.4	Imagerie initiale de référence.....	90
5.5	Evolution des sérologies JCV	91
5.6	Efficacité et tolérance du Natalizumab.....	92
5.6.1	Données d'efficacité thérapeutique à 2 ans de traitement	92
5.6.2	Données de tolérance	96
5.6.3	Comparaison des 2 groupes de patients ayant réalisé ou non les 2 ans de traitement	101
5.7	Comparaison de la cohorte Rouennaise à l'étude AFFIRM et aux autres études françaises.....	103
5.7.1	Comparaison des données démographiques et radiologiques initiales ainsi que des données d'efficacité à 2 ans	103
5.7.2	Comparaison de la tolérance	106
6	Discussion	107
7	Conclusion	118
8	Annexes	119
8.1	Caractéristiques structurales et immunologiques des différents modèles de lésions de sclérose en plaques.....	119
8.2	Hypothèses mécanistiques sous tendant la relation virus et SEP.....	120
8.3	Critères diagnostiques de SEP de Mc Donald 2010.....	121
8.4	Disease modifying therapies for multiple sclerosis in 2015	122

8.5	Score de Rio et Rio modifié	123
8.6	Bilan pré-thérapeutique.....	124
9	<i>Références Bibliographiques</i>	125

Liste des illustrations

Figure 1 : Atlas mondial de la prévalence de la SEP.....	27
Figure 2 : Ratio de prévalence standardisée de la sclérose en plaque en fonction de leur importance pour chaque département (France,2004).	28
Figure 3 : Classification des patterns de lésion de SEP.....	33
Figure 4 : Facteurs influençant la SEP et son évolution.....	34
Figure 5 : Lésions de SEP en IRM.	42
Figure 6 : Les principaux profils évolutifs de SEP.....	49
Figure 7 : Echelle EDSS.....	50
Figure 8 : Stratégies thérapeutiques dans la SEP en 2015.....	51
Figure 9 : Immunopathogénie de la sclérose en plaques et sites d'action thérapeutique des médicaments disponibles ou en phase III.	53
Figure 10 : Concept de « disease free activity » ; NEDA 4.....	56
Figure 11 : Taux annualisée de poussée (A) et probabilité de progression du handicap (B) des patients sous Natalizumab dans l'étude AFFIRM. (ECTRIMS 2008 - P488 - Panzara et al TOUCH_ and TYGRIS Safety Updates).....	66
Figure 12 : Evolution des lésions de LEMP chez une patiente SEP traitée par Natalizumab	72
Figure 13 : LEMP-IRIS chez un patient VIH.....	73
Figure 14 : Stratification du risque de LEMP.	75
Figure 15 : Délai médian d'instauration du Natalizumab (NTZ).....	87
Figure 16 : Evolution du taux annualisé de poussée après 2 ans de traitement par Natalizumab (NTZ).	92
Figure 17 : Taux annualisé de poussée à 2 ans de traitement selon l'EDSS initial, les traitements antérieurement reçus et le nombre de poussée dans l'année précédant l'instauration du Natalizumab.....	93
Figure 18 : Liberté d'activité clinique, radiologique et globale de la maladie.	95
Figure 19 : Analyse comparative de l'évolution du taux annualisée de poussée sous Natalizumab à 2 ans entre les cohortes AFFIRM, BIONAT et de MELIN.....	105
Table 1 : Protocole d'évaluation IRM proposé par l'OFSEP.....	43
Table 2 : Critères de dissémination spatiale de Barkhof 1997.	44
Table 3 : Dissémination spatiale en IRM selon les critères de Mc Donald 2010.....	46
Table 4 : Dissémination temporelle en IRM selon les critères de Mc Donald 2010	46
Table 5 : Risque de LEMP selon l'index value du JCV.....	76

Tableau 1 : Critères diagnostiques de sclérose en plaques de Poser (1983).....	44
Tableau 2 : Caractéristiques radiologiques de SEP, LEMP et LEMP+IRIS.	72
Tableau 3 : Diagnostic de LEMP en fonction des données cliniques, radiologiques et biologiques. ...	73
Tableau 4 : Résumé des données démographiques de la cohorte.....	88
Tableau 5 : Récapitulatif des traitements de fonds antérieurement reçus.	89
Tableau 6 : Bilan pré-thérapeutique des patients de la cohorte Rouennaise.....	90
Tableau 7 : Données radiologiques initiales avant instauration du Natalizumab.....	91
Tableau 8 : Sérologie JCV et index value (iv) à l'instauration du Natalizumab (NTZ) et à 2 ans.	91
Tableau 9 : EING cliniques et biologiques lors du traitement par Natalizumab (NTZ).....	97
Tableau 10 : Evolution des paramètres immunologiques sous Natalizumab (NTZ).....	98
Tableau 11 : EIG lors du traitement par Natalizumab (NTZ).....	100
Tableau 12 : Comparaison des données démographiques, cliniques et IRM initiales des 2 groupes de patients ayant ou non effectués les 2 ans de traitement.....	102
Tableau 13 : Comparaison des données démographiques, cliniques et radiologiques initiales ; de l'évolution du TAP et de l'EDSS sous Natalizumab et de l'évolution des données IRM à 2 ans de traitement entre notre cohorte et les cohortes AFFIRM, BIONAT et de MELIN.....	104
Tableau 17 : Comparaison de la liberté d'activité de la maladie entre les cohortes Rouennaise, AFFIRM, BIONAT et de MELIN.....	105
Tableau 18 : Comparaison des données immunologiques à 2 ans de traitement par Natalizumab entre les cohortes rouennaise et BIONAT.....	106
Tableau 19 : Comparaison des effets secondaires observés au sein des cohortes Rouennaise et AFFIRM.....	106

Glossaire

Ac : Anticorps

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (ancienne ANSM)

AG : Acétate de Glatiramère

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé

BHE : Barrière hémato-encéphalique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

DIS : Dissémination spatiale

DIT : Dissémination temporelle

EAE : Encéphalomyélite auto-immune expérimentale

EBV : Epstein Barr Virus

EDMUS : European Database for Multiple Sclerosis

EDSS : Expanded Disability Status Scale

EGS : EDMUS Grading Scale

EI : Effet indésirable

EIG : Effet indésirable grave

EING : Effet indésirable non grave

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay = dosage immuno-enzymatique

FDA : Food and Drug Administration

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery

HSV : Virus Herpès Simplex

IDR : Intradermoréaction

IFN : Interféron

IL : Interleukine

IRIS : Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome = syndrome de reconstitution

immunitaire

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Intra-veineuse

JCV : Virus John Cunningham

LB/LT : Lymphocytes B, Lymphocytes T

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LEMP : Leucoencéphalopathie multifocale progressive

NEDA : No Evidence of Disease Activity

NMO : Neuromyéélite optique de Devic

NTZ : Natalizumab

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PGR : Plan de gestion du risque

SCI : Syndrome Cliniquement Isolé

SEP : Sclérose en plaques

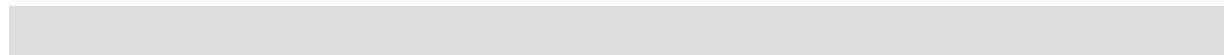
SNC : Système nerveux central

TAP : Taux Annualisé de Poussées

TLR : Toll Like Recepteur

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VZV : Virus de la Varicelle et du Zona



1 INTRODUCTION

Plus de 100 ans se sont écoulés depuis les premières descriptions des caractéristiques cliniques et pathologiques de la sclérose en plaques (SEP).

Cette pathologie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC) continue de faire l'objet de nombreuses études qui tentent d'en comprendre la physiopathologie et d'empêcher sa progression.

La SEP débute généralement entre 20 et 40 ans, avec une prédominance féminine (sexe ratio F/H de 2.67/1) (Boström and Landtblom 2015) et un pronostic variable.

C'est la première cause de handicap chez les moins de 30 ans après les accidents de la voie publique (Pugliatti et al. 2006).

Le développement des techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet aux cliniciens de poser le diagnostic plus précocement, de suivre la progression de la maladie et de surveiller la réponse au traitement.

De nombreux progrès sont faits dans la compréhension de la cause, les composantes génétiques et le processus pathologique, permettant le développement de nouvelles thérapies plus ciblées ayant pour but de réduire l'activité de la maladie et la survenue d'un handicap à long terme.

2 CONTEXTE SCIENTIFIQUE ET GENERALITES

2.1 EPIDEMIOLOGIE

L'incidence et la prévalence de la SEP sont en augmentation au cours des cinq dernières décennies, probablement du fait d'un diagnostic plus précoce (Critères diagnostiques de McDonald plus sensibles et amélioration de l'accès à l'IRM) et d'une espérance de vie plus longue (Koch-Henriksen and Sørensen 2010).

En Europe, la prévalence de la SEP varie entre 224 (îles Shetland) et 40-90 pour 100000 habitants (Italie). Cette variation de prévalence est appelée « gradient latitudinal » et reflète la combinaison de facteurs environnementaux et génétiques.

La France est considérée comme un pays de moyenne à forte prévalence de SEP (Sawcer 2009). Une étude de Fromont et collaborateurs en 2010 basée sur les données de l'assurance maladie, estimait cette prévalence à 94.7 pour 100000 habitants (130.5 pour 100000 chez les femmes et 54.8 pour 100000 chez les hommes).

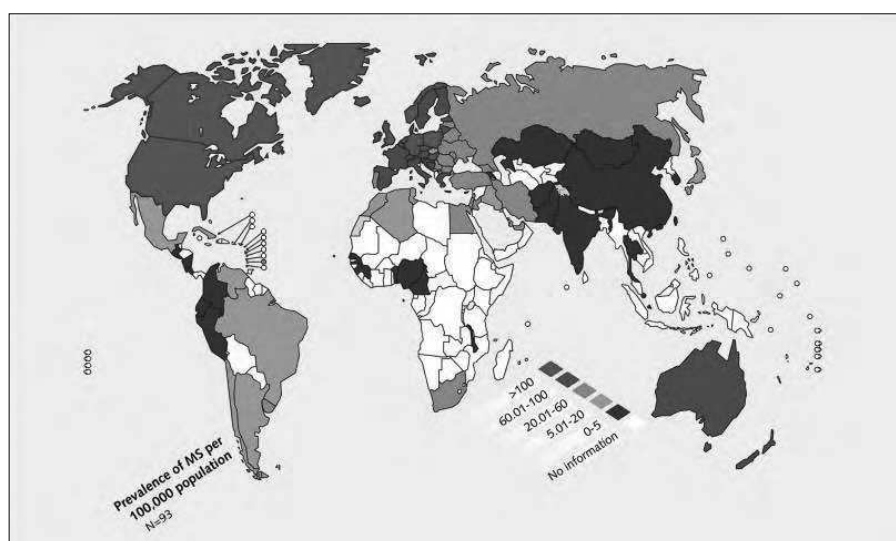


Figure 1 : Atlas mondial de la prévalence de la SEP.

Adapté de l'Organisation mondiale de la Santé, 2008.

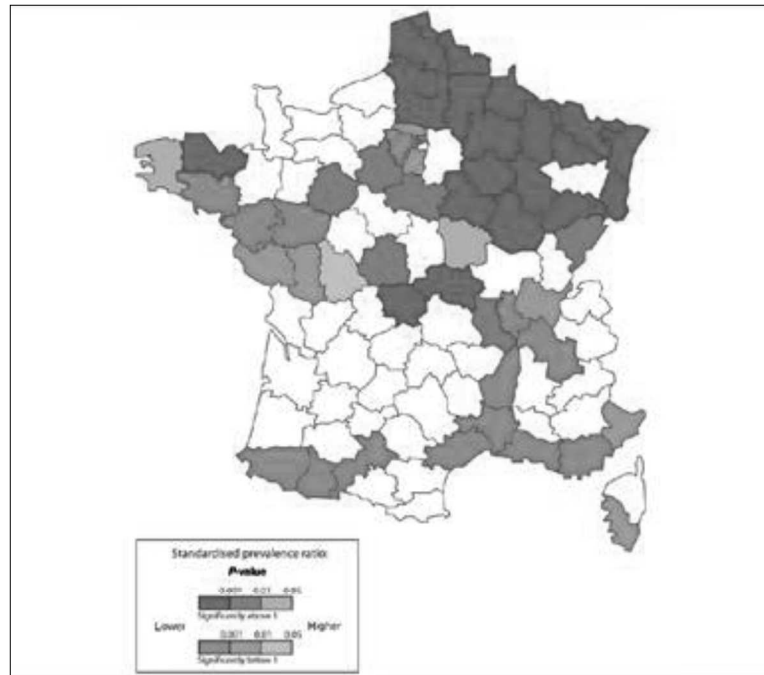


Figure 2 : Ratio de prévalence standardisée de la sclérose en plaque en fonction de leur importance pour chaque département (France,2004).

Départements en rouge correspondant à des zones avec une prévalence plus élevée que le niveau moyen français. Départements en vert correspondant à des zones avec une prévalence plus faible que le niveau moyen français globale.

(Fromont et al. 2010)

L'incidence de la maladie quant à elle, était estimée sur la période 2003-2004 à 7.5 pour 100000 habitants. Il n'était pas retrouvé de gradient Nord-Sud sur le territoire français mais des zones de forte prévalence telles que les régions du Nord-Est.(Fromont et al. 2010)

La SEP est depuis longtemps reconnue comme une maladie à prédominance féminine et le sexe ratio Femme / Homme semble évoluer vers son augmentation (Trojano et al. 2012). Il dépend également de la latitude et varie, sur le sol français, de 1.53 en Lorraine à 3.88 dans le Pays de la Loire: (Orton et al. 2011)

2.2 PHYSIOPATHOLOGIE

La SEP est une maladie du SNC caractérisée par une **inflammation et une dégénérescence axonale** généralement liées à un **dysfonctionnement immunologique** survenant chez des individus **génétiquement prédisposés**.

Bien que les données concernant la cascade immunologique à l'origine des lésions du SNC soient en perpétuelle évolution, il n'en reste pas moins admis que celle-ci fait intervenir un processus immunologique ciblant les antigènes de la myéline. L'ensemble des cellules immunitaires peut être impliqué, cependant il existe des acteurs majeurs comme **les LT CD4+, LT régulateurs, LT CD8+, les macrophages et les LB**. (Sospedra and Martin 2005)

Pour bien comprendre les mécanismes supposés à l'origine de la SEP, il est nécessaire de rappeler certains éléments d'immunologie. Lorsqu'il y a une stimulation antigénique, la réponse immunitaire peut être divisée schématiquement en 2 catégories : une réponse humorale mettant en jeu la production d'anticorps (Ac) par les lymphocytes B (LB) et la réponse cellulaire pour laquelle les cellules effectrices sont les lymphocytes T (LT).

Ces cellules immunitaires circulantes, dans et entre les organes et tissus lymphoïdes, communiquent entre elles, par contact direct (notion de récepteur-ligand), ou à distance par le biais de molécules sécrétées (notion de récepteur-méiateur). Ces molécules sécrétées, solubles, sont appelées cytokines (chimiokines, interleukines...). Les cytokines sont principalement synthétisées par les LT auxiliaires CD4+ (Lymphocytes T Helpers : Th) dont le rôle est de réguler l'immunité humorale et cellulaire.

La différenciation des LT auxiliaires CD4+ peut se produire en trois directions : pro-inflammatoires Th1/Th17, anti-inflammatoires Th2 et régulatrices Tregs.

Les conséquences d'une différenciation Th1 ou Th2 sont importantes puisque la production de cellules Th1 mène à une immunité cellulaire, tandis que la production de cellules Th2 mène à une immunité humorale.

La différence entre les différents types de LT Helpers réside dans les patrons de cytokines produites (Bettelli et al. 2006) :

- Les cellules Th1, induites par l'IL-12, sécrètent principalement l'IFN- γ , l'IL-2, le TNF- α et le TNF- β , impliqués dans l'activation macrophagique notamment.
- Les cellules Th2, induites par IL-4, sécrètent principalement l'IL-4, l'IL-5, l'IL-10 et le TGF- β , privilégiant la prolifération et différenciation des LB.
- Les cellules Th17, induites par IL-6, produisent IL-17, IL-17, IL-21, IL-22 et interviennent dans la réponse inflammatoire et auto-immunité
- Les cellules Tregs, CD4+ CD25+ exprimant Fox P3, capables d'inhiber l'activation des autres LT CD4+

Tous les individus développent au cours de leur existence des LT, dits « auto réactifs », capables de reconnaître des antigènes du soi. Normalement « contrôlés » chez des individus sains, ils peuvent être activés en périphérie à distance du SNC dans les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphatiques). A ce niveau, la cellule présentatrice de l'antigène (CPA), en général un macrophage, présenterait l'antigène étranger aux LT auto réactifs qui développeraient une réponse immune croisée contre des protéines myéliniques par un phénomène de mimétisme moléculaire, induisant leur différenciation (préférentiellement vers la voie Th1, pro-inflammatoire) et leur prolifération.

Les lymphocytes sortiraient ensuite des ganglions pour aller, via la circulation générale, jusqu'au SNC. Ils pourraient alors adhérer à l'endothélium de la barrière hémato-encéphalique (BHE) via des **molécules d'adhésion (LFA-1 et VLA-4)** et migrer dans le parenchyme cérébral à travers les cellules endothéliales cérébro-vasculaires.

Par la suite, des cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ , IL-23, TNF- α , LT) et des chimiokines (RANTES, IP-10, IL-8, et autres) activeraient les cellules résidentes, telles que les astrocytes et la microglie, recruteraient d'autres cellules immunitaires, y compris les monocytes, les LT CD8 +, les LB et les mastocytes, à partir du sang périphérique et orchestreraient la formation de la lésion inflammatoire. Celle-ci est notamment caractérisée par une rupture de la BHE associée à un œdème tissulaire après la libération de médiateurs et protéases par les mastocytes, les monocytes et les LT, ainsi que par une multitude de molécules pro-inflammatoires et de radicaux d'oxygène et d'azote. Les lésions tissulaires du SNC, concernant la gaine de myéline, les oligodendrocytes et les axones, se produisent déjà à ce stade inflammatoire précoce.

L'épisode inflammatoire peut durer de quelques jours à deux semaines. Les « plaques » sont constituées d'axones démyélinisés, d'oligodendrocytes apoptotiques, de LT, de macrophages chargés de lipides et d'astrocytes. Outre l'élimination des débris, la résolution de la lésion survient dans un milieu où prédominent les cytokines Th2 (IL-10 et TGF- β), divers facteurs de croissance sécrétés par les cellules résidentes et les LT.

Les précurseurs oligodendrocytaires encore présents dans le SNC sont aussi activés et les oligodendrocytes survivants commencent à remyéliniser les zones internodales dénudées.

Cependant la myéline "réparée" diffère de la myéline normale dans sa composition relative en isoformes protéiques myéliniques (relative abondance de C8-MBP).

2.3 LES MODELES ANIMAUX

L'utilisation de modèles animaux d'Encéphalite Auto-immune Experimentale (EAE), reproduisant en partie la diversité histologique et les types évolutifs de SEP (à poussée ou progressive), a permis de progresser dans la compréhension de la SEP. (H. Lassmann 2007)

Rivers est le premier à avoir décrit en 1933 une encéphalomyélopathie induite par l'immunisation de singes avec des extraits de cerveau de lapin. Par la suite, les modèles d'EAE se sont développés permettant d'étudier les antigènes et les mécanismes potentiels pouvant conduire à une démyélinisation.

Ces modèles ont permis l'identification du pouvoir pathogène des lymphocytes auto-réactifs, notamment LTCD4+ et de la réponse cytokinique de type Th1/Th17 dans les lésions de substance blanche associées à la destruction de la myéline. Lors de ces études, le développement de l'EAE dépendait de nombreux facteurs tels que la nature du complexe d'histocompatibilité de la souche de rongeurs utilisée mais aussi d'autres gènes de susceptibilité et enfin de facteurs environnementaux (stress, flore intestinale...). De plus, l'influence du mode de sensibilisation à l'antigène sur le développement ou la sévérité de l'EAE indique également qu'un dérèglement immunitaire sous-jacent pourrait contribuer à l'efficacité du pouvoir encéphalitogène des lymphocytes auto-réactifs dirigés contre le SNC. Par exemple, l'administration de toxine pertussique dans des modèles murins, permet d'observer une action directe sur les cellules immunitaires via les Toll Like receptors (TLR), témoignant de l'influence de molécules d'origine bactérienne sur la balance tolérance et auto-immunité. L'influence d'agents externes par les TLR soutient donc l'hypothèse selon laquelle des infections ou un microbiote particulier pourrait constituer des facteurs environnementaux favorisant ou retardant l'émergence d'une SEP.

Le développement d'une EAE peut donc être modulé par une dérégulation des mécanismes immunitaires contrôlant l'auto réactivité induite contre des protéines du SNC. De multiples neuroantigènes peuvent être utilisés pour induire une encéphalite selon les modèles d'EAE, ce qui permet de mieux comprendre l'auto-immunité contre une molécule spécifique du SNC (MBP, MOG et PLP par exemple).

Ainsi l'EAE contribue à l'hypothèse selon laquelle la formation des lésions de SEP serait médiée par des LTCD4+ auto réactifs circulants dirigés contre des composants de la myéline du SNC, activés en périphérie, franchissant la barrière hémato encéphalique avant une réactivation in situ et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

Cependant, l'EAE ne permet pas de mettre en évidence l'implication d'autres cellules immunitaires telles que les LTCD8+ et LB dont le rôle est de plus en plus discuté.

2.4 NEUROPATHOLOGIE

La définition classique d'une affection démyélinisante est l'atteinte de la myéline avec une préservation axonale relative par opposition à la dégénérescence wallérienne où l'atteinte primitive est axonale avec une démyélinisation secondaire. Or bien, que la SEP soit initialement une maladie démyélinisante, l'accent doit être mis sur le terme «relatif» de l'épargne axonale puisqu'il est maintenant reconnu que des lésions axonales aiguës sont retrouvées au sein des lésions démyélinisantes actives. Cela conduit notamment à la réduction de 50 à 70% de la densité neuronale dans les plaques chroniques, par rapport au tissu normal. Ainsi, chez les patients atteints de sclérose en plaques, la phase récurrente rémittente est principalement le reflet du **processus inflammatoire et démyélinisant**, alors que l'évolution du déficit neurologique irréversible est d'avantage liée à la **perte axonale**.

L'analyse anatomopathologique des patterns de démyélinisation par Lucchinetti (Lucchinetti et al. 2000; Hans Lassmann, Brück, and Lucchinetti 2001), a permis de distinguer 4 patterns : (annexe 1)

- Les patterns I et II caractérisés par une démyélinisation active avec une relative préservation oligodendrocytaire, différent par la présence de complément dans le pattern II, non retrouvée dans le pattern I.
- **Le pattern I : démyélinisation médiée par les macrophages (15%)** : ressemble étroitement à la destruction de la myéline chez la souris des modèles d'EAE par des macrophages et LT activés produisant des molécules toxiques (TNF- α , IFN- γ ou espèces oxydatives).
- **Le pattern II : démyélinisation médiée par des anticorps (58%)** : est également retrouvé dans les modèles d'EAE induits par une sensibilisation à la glycoprotéine oligodendrocytaire de myéline (MOG), dans lesquels la démyélinisation résulte de la coopération entre les LT « encéphalitogènes » et les anticorps démyélinisant anti-MOG. Cette démyélinisation présente des similitudes avec celle observée dans le syndrome de Guillain-Barré.
- Les patterns III et IV montrent, au contraire, des lésions gliales primitives avec moins d'inflammation laissant supposer qu'une «oligodendropathie» pourrait sous tendre le développement des lésions de SEP.
- **Le pattern III : démyélinisation associée à une oligodendropathie distale (26%)** : est régulièrement retrouvé dans les lésions de substance blanche induites par un virus ou au sein des zones de pénombre des accidents ischémiques. Il existe une perte préférentielle en MAG (myelin associated glycoprotein) avec préservation des autres protéines myéliniques (PLP : proteolipid protein, MBP : myelin basic protein, CNP : cyclic nucleotide phosphodiesterase). La perte oligodendrocytaire est observée en périphérie des plaques actives alors que le centre inactif est dépourvu d'oligodendrocytes. Les « shadow plaques » remyélinisées sont absentes.

- **Le pattern IV : dégénérescence oligodendrocytaire primaire (<1%)** : est restreint au sous-ensemble de patients à forme progressive primaire. Il est caractérisé par une véritable perturbation métabolique oligodendrocytaire rendant ces cellules vulnérables à l'action toxique des médiateurs inflammatoires. Une perte oligodendrocytaire en péri plaque est observée.

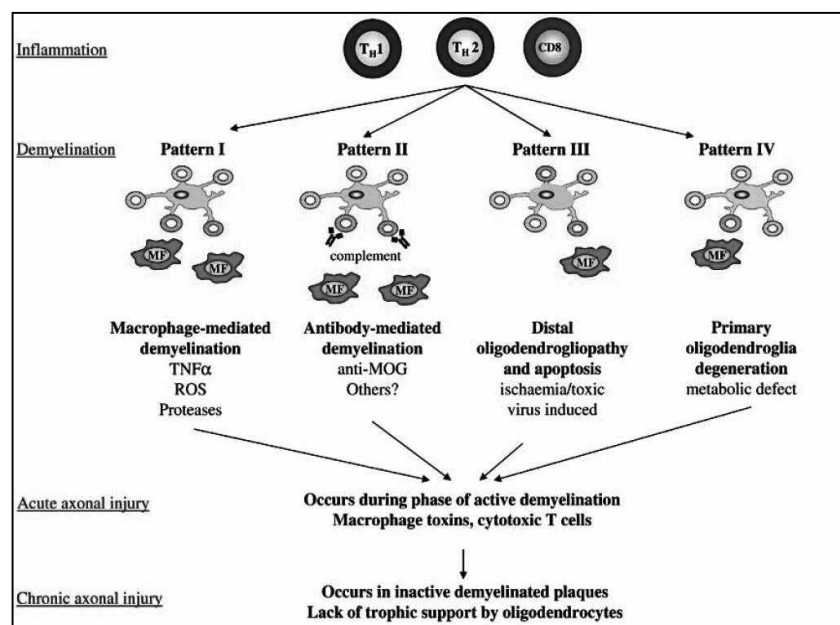


Figure 3 : Classification des patterns de lésion de SEP.

CD8 : lymphocyte T CD8 ; MF : macrophage ; MOG : glycoprotéine myélinique oligodendrocytaire ; ROS : radicaux libres oxygénés ; T : les cellules T ; TNF : facteur de nécrose tumorale.

(Kleinschnitz et al. 2007)

La démyélinisation et les lésions axonales semblent donc être le résultat de processus pathogéniques différents impliquant : soit une inflammation primaire (patterns I et II), soit des lésions oligodendrogiales primitives avec une démyélinisation secondaire (patterns III et IV). Cette étude suggère donc que la cible (myéline ou oligodendrocytes) et le mécanisme de démyélinisation sont différents dans les sous-groupes de la maladie et aux différents stades de son évolution. Ces patterns anatomopathologiques hétérogènes n'ont cependant toujours pas permis d'établir une association spécifique entre le modèle de démyélinisation et la maladie clinique. Seules quelques variantes sévères de la maladie semblent présenter un pattern anatomopathologique particulier. Ainsi les patients présentant une neuromyéélite optique avait des lésions tissulaires riches en anticorps (pattern II), alors que tous les patients atteints de lésions concentriques de type Balo avait des lésions d'oligodendroglipathie distale (pattern III). Enfin, la dégénérescence oligodendrocytaire primaire (pattern IV) n'a été trouvée que dans le sous-ensemble de patients avec une forme progressive primaire.

2.5 ETIOLOGIE

L'étiologie de la SEP reste encore méconnue. La SEP est une maladie inflammatoire du SNC impliquant des facteurs endogènes dont un terrain de susceptibilité génétique et l'intervention de facteurs exogènes environnementaux qui interagissent pour conduire à une activation chronique du système immunitaire et à des lésions neuronales. (Ramagopalan et al. 2010; Koch et al. 2013)

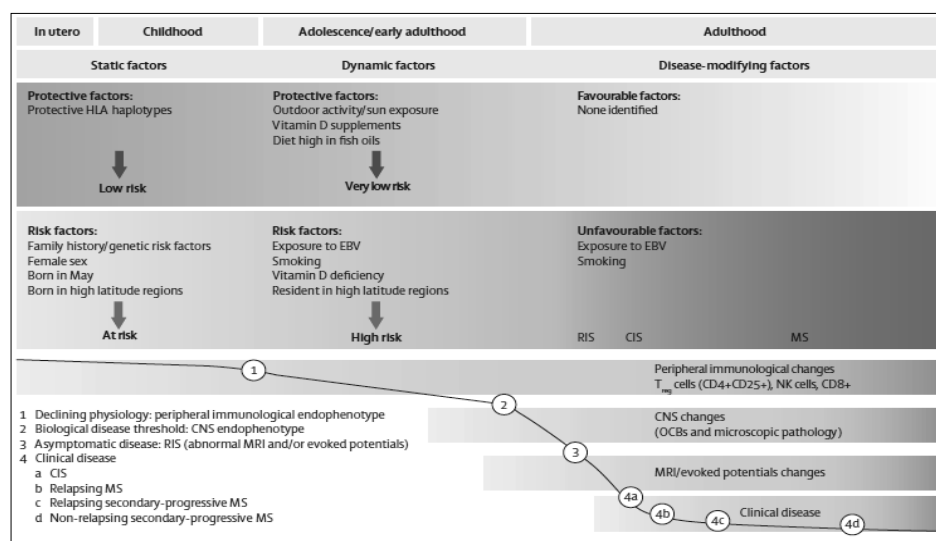


Figure 4 : Facteurs influençant la SEP et son évolution.

(Ramagopalan et al. 2010)

2.5.1 FACTEURS EXOGENES

2.5.1.1 EXPOSITION VIRALE

Les études réalisées sur des populations migrantes ont suggéré qu'une infection virale pouvait favoriser le développement d'une SEP (Gale and Martyn 1995) et ce d'autant plus que cette infection survenait tôt dans l'enfance (ALTER M, LEIBOWITZ U, and SPEER J 1966). D'autres études sur l'incidence et la prévalence de la SEP, évoquaient l'existence de plusieurs « foyers de SEP » à l'échelle mondiale, suggérant également l'implication d'un environnement infectieux dans la pathogénie de la SEP.

Plusieurs virus ont ainsi été incriminés : les paramyxovirus responsables de la rougeole, le virus ourlien à l'origine des oreillons, l'HSV de type 1 et 2, l'HHV6 pourvoyeur d'exanthème (Knox et al. 2000) et l'Epstein Barr Virus (EBV).

Parmi eux, l'implication de l'EBV semble la plus recevable. En effet, les répartitions géographiques de la SEP et de l'infection par l'EBV s'avèrent superposables et augmentent

avec la latitude (Disanto et al. 2013). Bien que la prévalence de la séropositivité de l'EBV dans la population générale soit déjà très forte (environ 95%), la prévalence de l'EBV au sein des patients SEP serait estimée à 99% avec un titre d'anticorps très élevé. De plus, la séronégativité pour l'EBV serait associée à un risque très faible de SEP (OR séronégatif versus séropositif = 0,06 [0,03- 0,13]) (Ascherio and Munger 2007). A contrario, un antécédent d'infection symptomatique à EBV (mononucléose infectieuse) doublerait le risque de développer une SEP (Handel et al. 2010).

Cependant, une étude concernant l'évaluation des concentrations d'anticorps dirigés contre l'EBV ainsi que d'autres virus neurotropes, a certes rapporté une élévation des anticorps dirigés contre l'EBV mais également, et de manière plus importante, une élévation des anticorps dirigés contre les virus de la rougeole, de la rubéole, de la varicelle et du zona (VZV) ainsi que de l'HSV, suggérant ainsi une réponse immunitaire probablement polyspécifique (Pohl et al. 2010).

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour décrire les mécanismes sous tendant la relation entre virus et SEP (Oskari Virtanen and Jacobson 2012) (Annexe 2) :

- **Le mimétisme moléculaire** (Hernán, Oleky, and Ascherio 2001) fait intervenir la similarité moléculaire entre la conformation du complexe antigène/CMH présenté par la CPA et celle du peptide endogène tel que le fragment de la protéine basique de la myéline (MBP). Il implique deux types de réaction immunitaire, l'une appropriée (avec expansion/différentiation des LT réactifs au pathogène) et l'autre inappropriée (avec expansion des LT auto-réactifs à la MBP). Cette hypothèse est confortée par la constatation d'une réactivité croisée entre MBP et antigènes du coronavirus (Talbot et al. 1996) ou de l'EBV (Cheng et al. 2012).
- **L'activation « bystander »** qui est une activation non spécifique de LT auto-réactifs par des molécules inflammatoires induites par l'infection (Sospedra and Martin 2005).
- **La théorie de l'épitope spreading** (McMahon et al. 2005) notamment observée dans les modèles d'infection de souris par le virus de Theiler dont l'infection et l'inflammation du SNC résultante provoquent une importante réponse immunitaire contre le virus mais également après plusieurs mois, une réponse auto-immune avec apparition progressive au sein du SNC, de LTCD4+ dirigés contre des protéines myéliniques telles que la MBP. Suite à la destruction d'une cellule infectée, par le virus lui-même ou par un LT cytotoxique, les épitopes de myéline pourraient être présentés en quantité anormale par les CPA et rompre la tolérance immunitaire. La réponse humorale ou cellulaire résultante augmenterait la disponibilité d'épitopes de myéline pour les CPA et peut ainsi induire une réponse contre d'autres épitopes de la myéline.

- Enfin **la théorie de l'antigène cryptique** qui correspond à l'initiation de l'auto-immunité par un traitement différentiel des auto-peptides. Après l'infection microbienne, l'IFN- γ est sécrétée par les cellules activées spécifiques Th1 et des cellules du tissu infecté. Ceci active les CPA et peut les conduire à digérer des auto-antigènes. L'activation des CPA peut également induire une production accrue de protéase ainsi qu'un traitement différent des auto-antigènes capturés, résultant dans la présentation d'épitopes cryptiques. La présentation de ces épitopes cryptiques peut activer des cellules Th1 autoréactives, conduisant à la destruction de « l'auto-tissu ».

2.5.1.2 ENSOLEILLEMENT ET VITAMINE D

Les principales sources de vitamine D sont cutanées, sous l'action des rayonnements ultraviolets B (UVB) permettant la conversion du 7-déhydrocholestérol stocké dans la peau en provitamine D3. Cette provitamine D3 est spontanément transformée en vitamine D3 et subit deux hydroxylations dans le foie puis le rein, produisant la forme biologiquement active de la 1,25-dihydroxy-vitamine D3 (Hart, Gorman, and Finlay-Jones 2011). Les besoins quotidiens en vitamine D sont de 2 000 UI/j.

Comme évoqué précédemment, on constate une prévalence élevée de la SEP dans les pays situés à des latitudes élevées, de faible exposition solaire et donc de production de vitamine D diminuée (Ascherio, Munger, and Simon 2010; Sundström and Salzer 2015). De plus, il semblerait selon une étude australienne (région de Tasmanie), zone de forte prévalence, que l'augmentation du temps passé au soleil pendant l'enfance diminuerait le risque de développer une SEP par la suite (Mei et al. 2003). Cette hypothèse serait confortée par la mesure des lésions actiniques sur le dos de la main (témoin de l'exposition solaire passée), qui lorsqu'elles s'avèrent importantes, seraient associées à un moindre risque de développer une SEP. (Mei et al. 2003) Parmi les divers facteurs environnementaux impliqués dans la SEP, l'absence d'exposition aux UV constituerait le facteur de risque le plus significatif (Sloka et al. 2011), avec notamment une influence positive sur la survenue de poussées (Simpson et al. 2010).

La vitamine D présente en effet de multiples propriétés immuno-modulatrices.(Hart, Gorman, and Finlay-Jones 2011) diminuant la neuro-inflammation (inhibition de la maturation et de l'activité des CPA, modification de la différenciation des LTCD4+ helper vers un profil Th2 et enfin augmentation de l'activité des cellules T régulatrices). Ces changements immunologiques ont notamment été mis en évidence dans les études sur l'EAE (Cantorna, Hayes, and DeLuca 1996). Ainsi plusieurs arguments plaident en faveur du rôle de la vitamine D dans la genèse de la SEP cependant la majorité de la population ayant une hypovitaminose D, elle ne peut être le seul facteur impliqué.

2.5.1.3 TABAC

Le tabagisme constitue un problème de santé publique majeur, favorisant un éventail très étendu de pathologies : néoplasiques, cardiovasculaires et certaines pathologies auto-immunes (Lupus, polyarthrite rhumatoïde...). Il en est de même pour la SEP dans laquelle le tabagisme semble susceptible de déclencher de manière plus précoce la conversion d'un syndrome cliniquement isolé (SCI) en SEP cliniquement définie.(Pauli et al. 2008) et de favoriser la progression et l'aggravation de la maladie.(Healy et al. 2009; Zivadinov et al. 2009) L'étude the Nurse's Health Study a ainsi démontré que le risque relatif de développer une SEP chez les sujets fumeurs était de 1.6 (IC 95% entre 1.2-2.1) comparativement aux sujets non-fumeurs, avec une relation dose dépendante. (Hernán, Oleky, and Ascherio 2001; Pauli et al. 2008) Une étude réalisée chez des patients présentant un SCI, fumeurs et non-fumeurs, a également démontré un risque plus élevé de conversion en SEP cliniquement définie chez les sujets fumeurs (HR = 1.8 avec un IC 95% entre 1.2-2.8) (Pauli et al. 2008). Ce risque apparaît pour une consommation de moins de 5 paquets années (nombre de paquets fumés par jour x nombre d'années de tabagisme) et, là encore, avec une relation dose dépendante.(Hedstrom et al. 2009). Cette même étude a montré que l'utilisation du tabac à priser n'augmenterait pas le risque de SEP tendant à prouver que la nicotine n'est pas la seule substance responsable. Par ailleurs, les patients fumeurs présenteraient davantage de lésions prenant le gadolinium, une plus grande charge lésionnelle T2 ainsi qu'une atrophie cérébrale plus importante (Healy et al. 2009; Zivadinov et al. 2009). Cependant, le rôle du tabac sur la progression de la maladie reste encore incertain et d'autres études rapportent des résultats divergents (Sundström, Nyström, and Hallmans 2008). La nicotine serait capable de modifier la perméabilité de la BHE favorisant ainsi le passage de lymphocytes et de composés toxiques pour la myéline dans le SNC. Par ailleurs, la nicotine serait capable d'induire la production de NO (monoxyde d'azote) endogène participant à la dégénérescence axonale (Suemaru et al. 1997; Smith et al. 1998) et certains composés cyanurés participeraient à l'altération de la gaine de myéline.(Matthews, Wilson, and Zilkha 1965; Wilson 1983; Lundquist et al. 1987)

2.5.1.4 STRESS

Le stress agirait sur la SEP par le biais du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système nerveux autonome.(Kern and Ziemssen 2008). Une des hypothèses serait qu'un stress modéré entrainerait la production de cytokines pro inflammatoires délétères alors qu'un stress majeur entrainerait la libération de glucocorticoïdes dont le rôle est

immunosuppresseur. De nombreuses études ont été réalisées sur le rôle du stress dans le déclenchement de la SEP mais surtout des poussées avec des résultats contradictoires s'expliquant par des méthodologies différentes et des mesures du stress hétérogènes.

Les diverses méta-analyses concernant l'influence du stress sur le début de la SEP et l'influence du stress sur les poussées concluaient à une association modeste entre stress et SEP (Mohr et al. 2004; Artemiadis, Anagnostouli, and Alexopoulos 2011). Ces études se heurtent notamment au problème d'hétérogénéité de mesure du stress et ne prennent pas en compte la fréquence, la chronicité, la sévérité et le type de stress.

2.5.2 FACTEURS ENDOGENES

2.5.2.1 GENETIQUE

Deux caractéristiques principales émergent des analyses épidémiologiques étendues sur la SEP : le regroupement de plusieurs cas au sein d'une même famille et une variation considérable de la fréquence de la maladie dans le monde entier.

Bien qu'aucun de ces résultats n'implique nécessairement un rôle exclusif de facteurs génétiques ou environnementaux, des études supplémentaires dans les sous-groupes de population (jumeaux, adoptés et migrants) suggèrent que le regroupement familial est principalement déterminé par des facteurs génétiques, alors que la variation régionale serait liée aux effets des facteurs de risque environnementaux.

La prévalence chez les Indiens autochtones au Canada ainsi que d'autres communautés ethniques à travers le monde est plus faible que la prévalence nationale correspondante, suggérant la contribution de facteurs de risque génétiques au risque de SEP. D'autre part, les études familiales ont permis d'observer, outre le regroupement de cas de SEP au sein des familles, une diminution du risque avec le degré de parenté. Ainsi le taux de récurrence familiale de SEP est d'environ 15 % mais de 18.4 % pour les jumeaux monozygotes, 2.6 % pour les apparentés au 1er degré (frères et sœurs), 1.4 % pour les apparentés au 1er degré (parents et enfants) et moins de 1% pour les apparentés du 2 ou 3eme degré.(O'Gorman et al. 2013)

Dès 1937, Curtius et Speer estimaient l'augmentation du risque pour les germains d'un malade à 40 fois celui de la population générale. Du fait de l'augmentation de la prévalence de la maladie, ce risque tend à diminuer progressivement (Sawcer et al. 2010). Ces études ont généralement suggéré l'existence d'un modèle polygénique (O'Gorman et al. 2013). Avant l'ère des grandes études d'association pangénomique (Genome-Wide Association Study : GWAS) utilisant des marqueurs couvrant l'ensemble du génome, la seule association génétique reconnue contribuant au risque de SEP avait été localisée sur la région HLA.

Au début des années 1970, plusieurs gènes de susceptibilité ont été décrits et localisés sur le chromosome 6p21 dans la région du CMH, considérée comme expliquant 10 à 60 % du risque génétique de la SEP. L'HLA-DRB1*15-01 semble avoir l'effet le plus fort avec un OR de 3,10 (Sawcer, Franklin, and Ban 2014). Il est présent chez 28 à 33% des caucasiens du nord ayant une SEP contre 9 à 15% chez les sujets témoins. Une association a été trouvée entre l'âge de début de la maladie et l'allèle DRB1*15-01, la susceptibilité génétique individuelle semblant inversement corrélée avec l'âge de début. De plus, cet allèle augmenterait la sévérité de la SEP en augmentant le nombre de lésions T2 responsable de la diminution du volume cérébral et des performances cognitives (Okuda et al. 2009).

La première GWAS de SEP en 2007 a confirmé cette association et identifié deux autres gènes, IL2RA et IL7RA. (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium et al. 2007) Plus récemment, les multiples études d'association pangénomiques ont permis de démontrer l'implication d'une douzaine de gènes n'appartenant pas au CMH. (Sawcer, Franklin, and Ban 2014) Cette méta-analyse avait pour objectif de relier les variants hypothétiques des maladies dont la SEP par des analyses statistiques entre cas et témoins pour des allèles relativement fréquents dans la population. Dans ces études, en dehors du système CMH, 110 régions distinctes ayant au moins 1 SNP (Single Nucleotide Polymorphism) associé à la SEP ont été identifiées. L'étude des gènes proches de ces SNP a montré dans 30% des cas, que le gène le plus proche était un gène du système immunitaire. Les gènes associés à la SEP étant en particulier ceux agissant comme récepteurs cellulaires mais aussi des molécules en rapport avec les facteurs environnementaux de la SEP tel que le gène CYP27B1 dont un des variants conduit à la perte complète de l'activité de l'enzyme permettant la production de la forme biologiquement active de la vitamine D. Enfin certains gènes intervenant dans les thérapies employées dans la SEP ont été retrouvés comme VCAM1 pour le Natalizumab et IL2RA pour le Daclizumab.

La SEP est donc probablement multigénique et multifactorielle. La découverte de ces gènes de susceptibilité a un rôle important dans la connaissance de la maladie mais n'a pas de conséquence pratique sur le plan individuel. La part de la génétique n'interviendrait que pour moins de 1 % (Taylor 2011).

2.6 DIAGNOSTIC

2.6.1 CLINIQUE

Les signes cliniques sont le reflet de la localisation des lésions cérébrales et/ou médullaires, dont la répartition aléatoire rend compte de l'hétérogénéité phénotypique de la SEP.

Les symptômes initiaux les plus fréquents sont sensitifs (45 %), moteurs (20 %), une atteinte du nerf optique (17 %), une ataxie (13 %), une diplopie ou un vertige (13 %).

Les **symptômes sensitifs** sont souvent subjectifs, à type d'hypo ou d'anesthésie, parfois de signes positifs (brûlures, paresthésies, dysesthésies, engourdissements...). Leur distribution ne correspond pas toujours à un dermatome ou à un nerf périphérique : « bande » autour d'un membre, au niveau de l'abdomen, parfois une zone en « patch ». Au cours de la SEP, il existe un signe sensitif quasi spécifique ; le signe de Lhermitte, correspondant à une sensation caractérisée par une décharge électrique brève qui descend le long de la colonne vertébrale et des membres inférieurs, déclenchée par la flexion de la nuque. Ce signe est dû au phénomène d'hyperexcitabilité des neurones « mis à nu » par la démyélinisation dans la moelle cervicale.

Les **symptômes moteurs** résultent de l'atteinte du faisceau cortico-spinal entraînant une parésie voire une plégie. Les membres inférieurs sont plus souvent atteints et de manière asymétriques. Lorsque les membres supérieurs et inférieurs sont touchés, les symptômes apparaissent plus précocement aux membres inférieurs. L'atteinte du faisceau cortico-spinal peut se limiter à des signes d'irritation pyramidale : anomalies des réflexes ostéo-tendineux, clonus de la rotule, trépidation épileptoïde du triceps sural, signe de Hoffman et signe de Babinski. L'évolution de la maladie se fait le plus souvent vers une paraparésie spastique. La spasticité aux membres inférieurs et supérieurs est fréquente, et peut être chez certains patients, une source de douleurs et d'inconfort. Ainsi près de 80 % des patients présenteront une atteinte pyramidale au cours de leur maladie.

L'**atteinte du tronc cérébral** se manifeste essentiellement par une atteinte des nerfs crâniens. L'atteinte vestibulaire se révèle rarement par des vertiges vrais mais plus souvent par des signes d'instabilité d'origine vestibulaire. Des névralgies du trijumeau peuvent survenir, parfois révélatrices. La paralysie faciale périphérique est inaugurale dans 4,8 % des cas.

Un nystagmus est retrouvé dans 40 à 70 %, selon les séries. La plupart du temps, il est asymptomatique mais peut occasionner un flou visuel ou une oscillopsie. Une diplopie est rapportée dans 5 à 43 % des cas.

L'**ophtalmoplégie internucléaire antérieure (OINA)**, uni ou bilatérale, est liée à une lésion du faisceau longitudinal postérieur. L'œil homolatéral à la lésion ne peut aller en adduction, alors que l'œil controlatéral va en abduction mais avec un nystagmus horizontal. Les

mouvements de convergence sont préservés. Des anomalies de la mobilité extrinsèque sont possibles avec des paralysies de latéralité ou de verticalité, des skew déviation.

La motricité pupillaire intrinsèque est rarement touchée. Le phénomène de Marcus Gunn (dilatation paradoxale de la pupille du côté atteint lors de l'éclairage alterné de chaque œil) témoigne d'un déficit pupillaire afférent relatif (DPAR), fréquemment associé aux névrites optiques rétrobulbaires.

La **névrite optique rétrobulbaire (NORB)**, révélatrice dans 20 à 30 % des cas, est caractérisée par l'apparition en quelques heures d'une baisse d'acuité visuelle, variable, associée à une douleur lors des mouvements oculaires dans près de 90 % des cas. Les autres signes sont, un scotome central ou para central, une dyschromatopsie d'axe vert-rouge, et une diminution de la vision des contrastes. Le fond d'œil est initialement normal mais il existe dans 35% des cas une papillite. Une pâleur papillaire peut apparaître 7 à 15 jours après le début. L'atteinte peut être bilatérale mais doit faire évoquer une pathologie du spectre de la neuromyéélite optique (NMO) notamment si l'acuité visuelle est effondrée. La récupération est variable mais en règle générale excellente. Il persiste souvent un signe d'Uhthoff (baisse d'acuité visuelle, de la sensibilité au contraste à l'effort physique ou lors d'une fièvre).

L'**atteinte cérébelleuse** se manifeste par une ataxie, dysmétrie, hypermétrie, adiadococinésie, asynergie, tremblement d'intention, dysarthrie cérébelleuse.

Les **troubles cognitifs** sont fréquents, intéressant 40 à 65 % des patients. Ils sont proches de ceux observés dans les démences sous-corticales. Ils intéressent très fréquemment la mémoire antérograde, l'attention, la capacité de raisonnement et de conceptualisation, les fonctions visuo-spatiales. Ils surviennent précocement dans la maladie mais sont rarement révélateurs. De plus, le degré d'atteinte cognitive semble être indépendant de la fatigue et de la dépression.

La **dépression et les perturbations émotionnelles** sont fréquentes au cours de la SEP (25 à 55 % des cas). La dépression est modérée à sévère et précède parfois le début de la SEP. Le taux de suicide est supérieur à celui de la population générale (Leray et al. 2015). L'euphorie et l'hyperexcitabilité émotionnelle semblent corrélées aux troubles cognitifs, plus fréquentes dans les formes évoluées.

Les **troubles anorectaux et surtout vésico-sphinctériens** surviennent chez 78 % des patients au cours de l'évolution de la maladie se présentant sous forme de pollakiuries, mictions impérieuses, incontinences urinaire ou fécale, dysuries et constipation nécessitant parfois des explorations complémentaires (bilans uro dynamiques).

Les **troubles sexuels** chez l'homme se traduisent par des dysfonctions érectiles et d'éjaculation. Chez la femme, il s'agit d'une perte de la libido, diminution de la lubrification vaginale, d'insensibilités locales.

La **fatigue** concerne environ 75 % des patients. Elle est inaugurale dans 7 % des cas. Il s'agit d'un des symptômes les plus invalidants, interférant avec la vie quotidienne.

2.6.2 IMAGERIE

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est actuellement l'outil de référence dans la prise en charge de la maladie tant en terme de diagnostic notamment au stade précoce, que dans l'évaluation du pronostic ainsi que de la réponse thérapeutique.

Les critères diagnostiques actuels comportent des données de **dissémination temporelle (DIT) et spatiale (DIS)** (Polman et al. 2011).

En IRM, les lésions de démyélinisation apparaissent en hypersignal T2/FLAIR correspondant le plus souvent à des lésions cicatricielles non récentes et non actives. Ces hypersignaux focaux apparaissent parfois en hyposignal T1, « trous noirs », en fonction de l'importance de la composante œdémateuse et du degré de perte tissulaire locale. Les séquences T1 avec injection de Gadolinium permettent de rechercher des lésions focales actives caractérisées par une prise de contraste du fait la rupture de la BHE liée à une inflammation périvasculaire aiguë et d'objectiver ainsi la DIS. Cette prise de contraste s'atténue et disparaît habituellement en 4 à 6 semaines, traduisant le passage d'une lésion active à une lésion cicatricielle. Ces lésions sont réparties dans l'ensemble du SNC surtout à proximité des régions péri-ventriculaires, du corps calleux, du tronc cérébral, des fibres en U et des nerfs optiques. Elles sont volontiers ovoïdes, de grand axe perpendiculaire aux ventricules et de plus de 2 mm. Au niveau médullaire, les lésions prédominent au sein de la moelle cervicale. La séquence STIR (Short Time of Inversion Recovery) semble la plus sensible pour visualiser ces lésions en supprimant le signal de la graisse permettant de diminuer les artéfacts et d'augmenter la sensibilité de détection. Les lésions y sont plutôt postérolatérales, ne font pas plus de la moitié de la surface de la moelle dans le plan axial et pas plus de 2 plateaux vertébraux dans le plan sagittal. Enfin certaines lésions présentes au sein de la substance grise ou des régions cortico-sous-corticales peuvent être visualisées sur des séquences volumiques en double inversion récupération (DIR) optimisant le signal cortical par rapport à celui de la substance blanche.

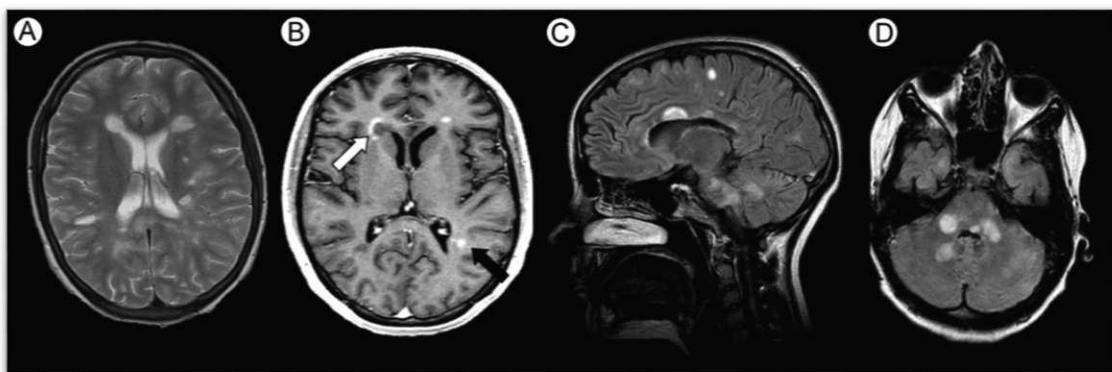


Figure 5 : Lésions de SEP en IRM.
(Bester, Petracca, and Inglese 2014)

L'IRM conventionnelle cérébrale et médullaire permet ainsi d'évaluer la **neuroinflammation** (ampleur de l'atteinte multifocale via la charge lésionnelle en séquence pondérée T2 et caractère récent ou ancien des lésions observées via la prise de contraste après injection de gadolinium) ainsi que la **neurodégénérescence** (perte tissulaire au sein de ces lésions via les hyposignaux en séquence pondérée T1 et degré d'atrophie global en séquence pondérée T1). Récemment afin d'uniformiser l'évaluation radiologique des patients et d'optimiser leur prise en charge, un protocole IRM a été proposé par l'OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose En Plaques).

Brain MR imaging protocol (at least one brain MRI every 3 years)	Spinal cord MR imaging protocol (at least one spinal cord MRI every 6 years)
<p><i>Recommended</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 3D unenhanced T1 Axial DWI with ADC map Axial 2D TSE T2/PD or 3DT2 Gadolinium injection (0.1 mmol/kg) 3D FLAIR (or 2D FLAIR if not available) 3D contrast-enhanced T1 <p><i>Optional</i></p> <ul style="list-style-type: none"> DTI \geq 15 directions (to replace the axial DWI) 2D gradient echo T2 (for a first diagnosis) 	<ul style="list-style-type: none"> Sagittal T2 Gadolinium injection (0.1 mmol/kg) Sagittal T1 with gadolinium injection (recommended for initial assessment) <p>In case of lesion occurrence</p> <ul style="list-style-type: none"> Axial T2 gradient echo Axial T1 (with gadolinium injection) Sagittal STIR

Table 1 : Protocole d'évaluation IRM proposé par l'OFSEP
(Cotton et al. 2015)

2.6.3 AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) par la ponction lombaire met en évidence l'inflammation du SNC. Le LCR est anormal dans 90 % des cas. L'hyperprotéinorachie, retrouvée dans 25% des cas, est le plus souvent inférieure à 1g/L. Le comptage cellulaire n'objective qu'une légère hypercytose (habituellement inférieure à 30-50 éléments/mm³), majoritairement à polynucléaires neutrophiles. Enfin il existe une élévation des gammaglobulines (témoin de l'inflammation du SNC baigné par le LCR) dans 70% des cas, alors qu'elles sont normales dans le sang. On retrouve une distribution oligo-clonale (DOC) de ces gammaglobulines dans près de 95% des SEP correspondant à une sécrétion intrathécale d'IgG. (Link and Huang 2006)

Les potentiels évoqués visuels, auditifs, sensoriels et moteurs mesurent la vitesse de conduction des diverses parties du système nerveux. A présent, les potentiels évoqués, et notamment les potentiels évoqués visuels, sont réservés aux situations pour lesquelles le diagnostic est difficile à poser. Les PEV sont parfois utilisés pour rechercher une atteinte des nerfs optiques infra-clinique et permettent ainsi de prouver la DIS. Cependant, bien qu'aspécifiques, les PE sont anormaux dans 80 % des cas.

2.6.4 CRITERES DIAGNOSTIQUES

Du fait de l'absence de marqueur diagnostique spécifique, le diagnostic de SEP repose sur un faisceau d'arguments (cliniques, para cliniques et évolutifs) de dissémination temporelle (DIT) et spatiale (DIS). Il suppose aussi l'absence de toute autre affection susceptible d'expliquer les signes observés.

Les premiers critères diagnostiques cliniques et para cliniques ont été établis par **Poser en 1983**. (Poser et al. 1983) Il proposait les termes de SEP « définie », « possible », « probable ».

	Dissémination dans l'espace	Dissémination dans le temps	Inflammation du LCR
SEP cliniquement certaine	+	+	-
SEP biologiquement certaine	+	+	+
SEP cliniquement probable	-	+	-
SEP biologiquement probable	-	-	+
SEP suspectée	-	-	-

L'inflammation du LCR est définie par un index IgG supérieur à 0,70 ou la présence de bandes oligoclonales.

Tableau 1 : Critères diagnostiques de sclérose en plaques de Poser (1983)

(Poser et al. 1983)

La DIS était mise en évidence par des lésions du névraxe, des nerfs optiques et sur l'IRM (plus de 4 lésions faisant au moins 3 mm ou plus de 3 lésions dont 1 péri-ventriculaire). Le caractère inflammatoire était objectivé par la présence de DOC ou un indice gamma supérieur à 0,7 dans le LCR. La preuve de la DIT était faite avec la survenue d'un second événement clinique.

Des critères diagnostiques radiologiques ont ensuite été proposés par **Barkhof et Tintoré en 1997**. (Barkhof et al. 1997; Tintoré et al. 2000)

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

Table 2 : Critères de dissémination spatiale de Barkhof 1997.

(Barkhof et al. 1997)

Les difficultés d'utilisation de ces critères et la nécessité d'un diagnostic plus précoce ont amené un groupe d'experts à proposer en 2001 de nouveaux critères diagnostiques cliniques et

paracliniques dits de «**McDonald** » révisés en 2005 puis 2010. (McDonald et al. 2001; Polman et al. 2005; Polman et al. 2011)

Dans la révision de 2005, il a été proposé que les critères de DIT soient revus avec l'ajout des nouvelles lésions en T2 à trois mois. En effet, il a été observé que la substitution d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium à trois mois par une nouvelle lésion T2 augmentait la sensibilité du diagnostic sans diminuer la spécificité. Les experts ayant révisé les critères de McDonald ont pensé que les patients avec syndrome cliniquement isolé (SCI) c'est-à-dire avec un premier évènement démyélinisant dont l'IRM montrait quelques lésions en T2 (trois ou moins) avaient plus de risque de développer une SEP cliniquement certaine à sept ou dix ans. Concernant le LCR, les données recueillies à partir d'essais cliniques sur les SEP d'emblée progressives, ont suggéré qu'un LCR inflammatoire n'était pas une condition absolue pour le diagnostic.

Enfin la dernière révision des critères en 2010 a eu pour objectif, la simplification pour les praticiens, l'augmentation de leur sensibilité sans compromettre leur spécificité et l'intégration des nouveaux critères IRM de dissémination temporelle et spatiale mis en œuvre par le **groupe MAGNIMS (Magnetic Imaging In Multiple Sclerosis)**. (Annexe 3)

Le groupe MAGNIMS a ainsi défini l'existence d'une DIS par la présence d'au moins une lésion T2 dans 2 des 4 localisations considérées comme caractéristiques de la SEP : juxta-corticale, péri ventriculaire, infra-tentorielle et au niveau de la moelle épinière. Pour les patients ayant une symptomatologie en lien avec une atteinte du tronc cérébral ou de la moelle épinière, les lésions symptomatiques ne devaient pas être comptabilisées. La DIT était prouvée par l'apparition d'une lésion en T2 quel que soit le délai par rapport à l'IRM initiale ou par la présence sur l'IRM initiale à la fois de lésions se rehaussant par le gadolinium et de lésions ne se rehaussant pas. Cette deuxième possibilité évitait d'attendre la deuxième IRM pour poser le diagnostic de SEP chez certains patients avec un SCI à condition que la prise de gadolinium ne soit pas due à une autre pathologie que la SEP. La réalisation d'une seconde IRM était toujours nécessaire afin de confirmer une DIT chez les patients n'ayant pas sur l'IRM initiale à la fois des lésions prenant le gadolinium et d'autres pas. Bien que la positivité du LCR (index d'IgG augmenté ou présence d'au moins deux bandes oligoclonales) soit toujours importante pour le diagnostic de SEP, les experts ont décidé que chez les patients à LCR positif il n'y avait pas lieu d'alléger les critères IRM nécessaires au diagnostic.

Les critères diagnostiques des formes d'emblée progressives de SEP ont également été modifiés. Ils imposaient une année de progression de la maladie et 2 des 3 critères suivants : preuve d'une DIS dans le cerveau : au moins une lésion en T2 dans au moins une zone caractéristique (péri ventriculaire, juxta-corticale, infra-tentorielle) et/ou preuve de DIS dans la moelle épinière : au moins deux lésions en T2 dans la moelle épinière et/ou un LCR positif

(bandes oligoclonales ou index d'IgG élevé). L'évolution des critères vise à l'augmentation de leur sensibilité (71.8% pour les critères de 2010) sans en sacrifier la spécificité (87%).

2.6.4.1 DISSEMINATION SPATIALE (DIS)

La dissémination spatiale correspond à l'atteinte de plusieurs régions du SNC mise en évidence par l'examen clinique ou par les examens complémentaires (IRM ou Potentiels Evoqués Visuels, PEV). Pour affirmer la dissémination dans l'espace, les manifestations de la maladie doivent correspondre à au moins deux lésions distinctes du système nerveux central.

DIS Can Be Demonstrated by ≥ 1 T2 Lesion ^a in at Least 2 of 4 Areas of the CNS:
Periventricular
Juxtacortical
Infratentorial
Spinal cord ^b

Table 3 : Dissémination spatiale en IRM selon les critères de Mc Donald 2010
(Polman et al. 2011)

2.6.4.2 DISSEMINATION TEMPORELLE (DIT)

La dissémination temporelle des lésions se définit comme la succession de poussées neurologiques authentifiées soit lors de la poussée, soit à distance par la mise en évidence d'un déficit séquellaire. La dissémination temporelle nécessite deux épisodes distincts séparés d'au moins trente jours. L'IRM peut être utilisée comme critère de dissémination temporelle, soit par la présence d'une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium en dehors de la zone initialement atteinte, soit par la présence d'une nouvelle lésion T2 ou une lésion prenant le gadolinium sur une deuxième IRM réalisée trois mois plus.

DIT Can Be Demonstrated by:
1. A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI
2. Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time

Table 4 : Dissémination temporelle en IRM selon les critères de Mc Donald 2010
(Polman et al. 2011)

2.7 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel dépend de la forme évolutive de la maladie. En cas d'atteinte localisée au SNC évoluant de façon monophasique ou à rechute, peuvent être évoqués l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) ainsi que la neuromyéélite optique de Devic (NMO).

L'ADEM est une affection touchant essentiellement le sujet jeune, le plus souvent dans un contexte post-infectieux avec un délai entre l'infection et le phénomène inflammatoire réactionnel habituellement de 1 à 4 semaines. Les signes cliniques s'installent de façon rapidement progressive, incluant des céphalées, un syndrome fébrile, des signes neurologiques focaux avec une atteinte médullaire fréquente. Une méningite lymphocytaire avec une discrète hyperprotéinorachie est généralement constatée. L'IRM cérébrale montre des lésions en hypersignal T2 souvent rehaussées par le gadolinium. Certaines caractéristiques cliniques, biologiques et IRM permettent de la différencier d'une SEP (Seze 2008) tels que des symptômes atypiques pour une SEP (altération de la conscience, hypersomnie, crise d'épilepsie, hémiplégie, tétraplégie, aphasie), l'absence de profil oligoclonal dans le LCR et l'atteinte de la substance grise (noyau gris centraux et cortex) en IRM.

La **NMO** est caractérisée par l'association d'une NORB uni ou bilatérale d'évolution aiguë ou subaiguë et d'une atteinte médullaire. Elle peut être monophasique ou à rechute et de pronostic plus sévère. L'IRM cérébrale peut montrer des lésions ne remplissant pas les critères IRM de SEP : atteinte périaqueducale, absence de lésions de la substance grise. L'IRM médullaire montre des lésions extensives supérieures à 2 métamères. L'étude du LCR révèle une hypercytose souvent supérieur à 50 éléments/mm³ (souvent à polynucléaires éosinophiles). La présence d'anticorps anti aquaporine 4 est spécifique.

En cas d'atteinte diffuse du SNC d'évolution rémittente, les principaux diagnostics différentiels sont les pathologies vasculaires, infectieuses, le lymphome et surtout les pathologies auto-immunes :

- Le **lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD)** associés ou non au syndrome des anticorps anti-phospholipides, associant notamment un tableau de myélite transverse et de NORB.
- La **maladie de Behcet** devant une évolution rémittente avec atteinte des nerfs optiques.
- Le **syndrome de Gougerot-Sjögren**
- La **Sarcoïdose** dont les signes sont surtout oculaires et médullaires mais pour laquelle les manifestations périphériques restent beaucoup plus fréquentes.

Le **VIH** peut se manifester par une symptomatologie rémittente lors de la séroconversion ou à des stades plus avancés. Lorsque l'évolution est progressive, le diagnostic s'avère plus difficile du fait de l'âge tardif et de la coexistence de facteurs de risque cardio-vasculaires rendant l'interprétation de l'IRM délicate.

2.8 EVOLUTION NATURELLE DE LA MALADIE

2.8.1 DEFINITION DE LA POUSSEE

La poussée (Schumacher et al. 1965) est le corollaire clinique du processus inflammatoire, multifocal, aléatoire et récurrent. Elle correspond à l'apparition de signes neurologiques ou à l'aggravation de signes préexistants, s'installant de manière subaiguë en quelques heures à quelques jours et récupérant de manière plus ou moins complète. Sa durée est d'au moins vingt-quatre heures, en dehors de tout contexte fébrile, à plus d'un mois de la dernière poussée. Elle se traduit en IRM par des hyper signaux en séquence pondérée T2 mais ces signaux ne sont pas tous corrélés aux symptômes cliniques (seulement 10% donnent lieu à des symptômes).

2.8.2 DEFINITION DE LA PROGRESSION

L'accumulation progressive du handicap (ou progression) est à l'inverse principalement le reflet du processus chronique de perte axonale. Cette neuro dégénérescence diffuse, programmée, apparaît précocement quel que soit la forme clinique et correspond cliniquement à l'aggravation continue des symptômes neurologiques sur une période de 6 à 12 mois. Elle se traduit en imagerie par une accélération du processus d'atrophie cérébrale physiologique, de l'ordre de 0.6 à 1 % par an chez les patients SEP contre 0.1 à 0.3 % dans la population générale.

2.8.3 DIFFERENTS PROFILS EVOLUTIFS

Des définitions standardisées ont été proposées par Lublin et collaborateurs, notamment pour harmoniser les études épidémiologiques et les essais cliniques (Lublin 2014).

Ainsi quatre profils évolutifs peuvent être individualisés :

- La **forme Récurrente-Rémittente (R-R)**, la plus fréquente, touchant 85 à 90 % des patients au début de la maladie, est caractérisée par la survenue de poussées suivies de phases de rémission.
- La **forme secondairement progressive (S-P)** succède à la forme récurrente-rémittente à plus ou moins long terme. En moyenne, 50 % des patients ayant une forme rémittente évolueront vers une forme secondairement progressive au bout de 10 ans. Les poussées pouvant se surajouter à cette période d'aggravation progressive.

- La **forme primaire progressive (P-P)** atteint 10 à 15 % des patients au début de la maladie. C'est une forme qui, comme son nom l'indique, est d'emblée progressive. Cette progression se fera de manière continue dès son début avec, de temps en temps, des périodes de stabilité.

- La **forme progressive avec poussées** se manifeste par une progression de la maladie dès son début avec des poussées aiguës clairement identifiées, avec ou sans récupération et une progression de la maladie entre deux rechutes.

Quel que soit le mode d'évolution, il semble exister un seuil de progression du handicap clinique, à partir duquel débute une neurodégénérescence programmée.

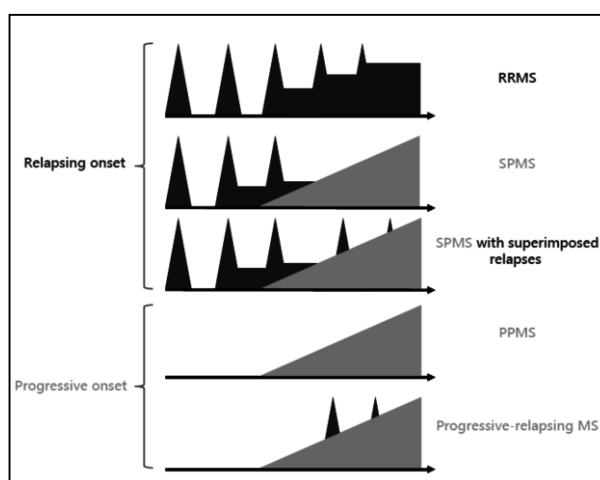


Figure 6 : Les principaux profils évolutifs de SEP.

(Lublin 2014)

2.8.4 HANDICAP

Le handicap et son évolution peuvent être évalués en clinique grâce à une échelle de handicap **EDSS « Expanded Disability Status Scale »** (Kurtzke 1983; Kurtzke 2015). Cette échelle est basée sur l'examen neurologique et le périmètre de marche. Elle reste la plus couramment utilisée même si celle-ci pose plusieurs problèmes dont celui de sa faible reproductibilité interindividuelle, celui de la part de l'atteinte motrice prédominante dans la cotation du score et enfin celui des difficultés à estimer le périmètre de marche. Elle repose donc sur un examen neurologique détaillé, subdivisé en sept items : fonction pyramidale (P), fonction cérébelleuse (C11), fonction du tronc cérébral (BS), fonction sensitive (S), fonction sphinctérienne (BB), fonction visuelle (V), fonction cérébrale et mentale (Cb) et autres (O). La catégorie « autre » est réservée à une autre fonction telle que la fonction auditive. Le score donné à chaque système donne un score final évalué de 0 (aucune déficience) à 10 (décès). De façon schématique, cette échelle, peut être subdivisée en trois niveaux : un 1er niveau (EDSS de 0 à 3) qui tient compte des déficiences fournies par l'examen clinique ; un 2ème niveau (EDSS de

3.5 à 7) caractérisé par une limitation à divers degrés de la marche, un 3ème niveau (EDSS > 7) au cours duquel la marche est devenue impossible.

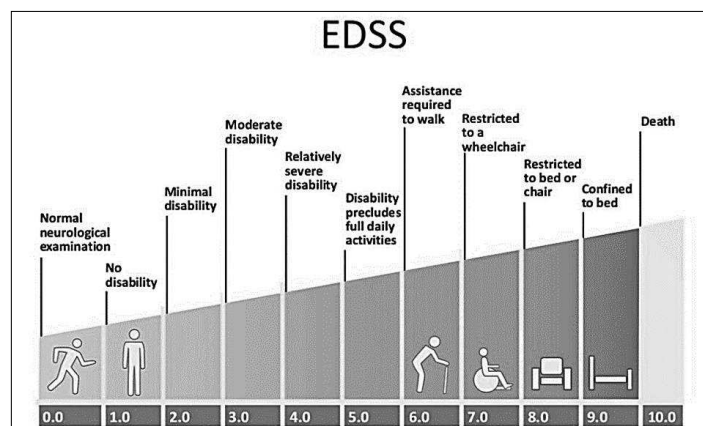


Figure 7 : Echelle EDSS.

L'échelle n'est pas linéaire et la prise en compte des capacités ambulatoires est importante à partir d'un score à 4. Au-delà, le score dépend pratiquement exclusivement de la capacité de marche. L'apparition d'une démence, d'une perte visuelle et d'une faiblesse des membres supérieurs, sont très mal pris en compte dans le score.

2.8.5 LE PRONOSTIC

Les délais moyens pour atteindre un EDSS 4, 6, et 7 sont respectivement de 8, 20 et 30 ans (Vukusic and Confavreux 2007; Tedeholm et al. 2015). Plusieurs études concernant l'histoire naturelle de la SEP ont mis en évidence des facteurs de mauvais pronostic : sexe masculin, âge de début tardif de la maladie, atteinte des voies longues d'emblée (pyramidales, sensitives et cérébelleuses), début multifocal, fréquence élevée de poussées pendant les cinq premières années, intervalle court entre les deux premières poussées (Langer-Gould A et al. 2006), délai court pour atteindre l'EDSS 4 et enfin forme progressive d'emblée.

A côté de ces formes « classiques » de SEP, il existe des formes dites « bénignes » de SEP définies par un score EDSS inférieur à 3 au bout de 10 ans d'évolution. Ces formes représenteraient 39% des patients dans l'étude de Fisniku (Fisniku et al. 2008). Il faut néanmoins nuancer ces chiffres du fait de l'absence d'évaluation des troubles cognitifs de ces patients dont on sait maintenant qu'ils peuvent apparaître très précocement sans plainte du patient. Les facteurs prédictifs classiques de bon pronostic sont en particulier : des symptômes initiaux à type de troubles sensitifs et/ou de neuropathie optique, jeune âge au début de la maladie et sexe féminin à moyen terme (5 ans) mais qui perdrait de sa significativité au long cours (Sayao, Devonshire, and Tremlett 2007).

2.9 TRAITEMENT

La sclérose en plaques est une maladie chronique pour laquelle il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif. Malgré l'arrivée dans les 10 dernières années de nouveaux traitements de fond, certains patients voient apparaître des troubles invalidants pour lesquels seuls des traitements symptomatiques peuvent être proposés.

La prise en charge thérapeutique médicamenteuse a trois objectifs :

- le traitement des poussées par les corticoïdes
- les traitements de fond dont le but est de réduire et ralentir la fréquence et l'intensité des poussées ainsi que de tenter de modifier l'évolution et l'apparition du handicap
- le traitement symptomatique afin améliorer les symptômes invalidants.

L'efficacité thérapeutique se juge notamment sur :

- la fréquence des poussées, évaluée sur le plan clinique par le taux annualisé de poussée
- l'évolution des lésions à l'IRM
- l'évolution du handicap neurologique, évalué sur le plan clinique grâce à des échelles validées (l'EGS (Edmus Grading Scale) évaluant l'index ambulateur et l'EDSS (Expanded Disability Status Scale)).

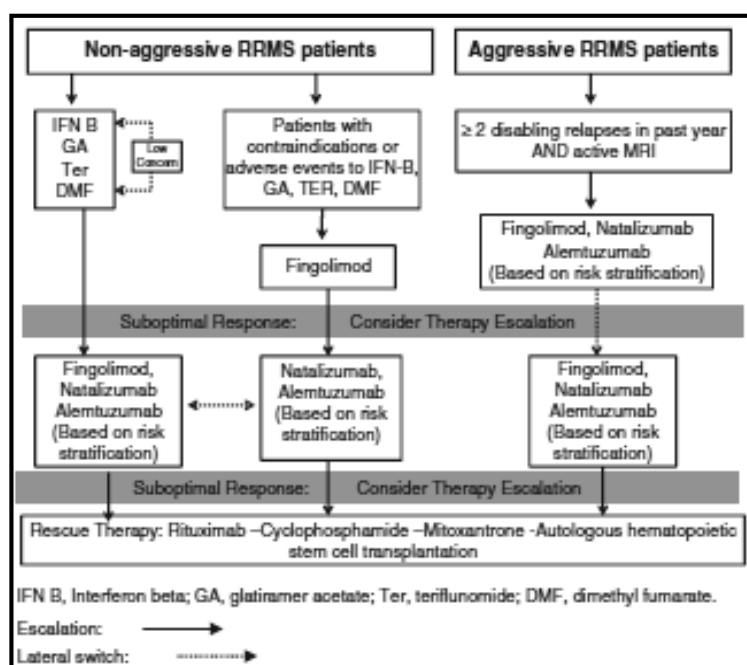


Figure 8 : Stratégies thérapeutiques dans la SEP en 2015

(Yamout et al. 2015)

2.9.1 TRAITEMENT DES POUSSEES

La poussée est l'expression clinique d'une inflammation aigüe.

Le traitement, si cette poussée est invalidante, repose sur l'injection par voie intraveineuse, de corticoïdes, pour leur pouvoir anti-inflammatoire, à la dose totale habituelle de 3 à 5 grammes en 3 à 5 jours (methylprednisolone), selon un schéma thérapeutique dit en « bolus ». Une étude française récente a notamment mis en évidence une non infériorité des bolus per os par rapport aux bolus intraveineux. (Le Page et al. 2015)

Les corticoïdes permettent de combattre l'inflammation et de raccourcir la durée des poussées mais n'ont pas d'effet sur la prévention à terme de nouvelles poussées ni sur le décours évolutif de la maladie. (Myhr and Mellgren 2009)

2.9.2 TRAITEMENT DE FOND DE LA SEP RR

2.9.2.1 GENERALITES

Les premiers traitements de fond ont été introduits au cours des années 60. Il s'agissait d'immunosuppresseurs habituellement utilisés dans d'autres pathologies auto-immunes (aziathioprine, cyclophosphamide, chloraminophène...).

Les premiers traitements immunomodulateurs spécifiques de la SEP ayant obtenu une AMM sont apparus dans les années 90.

Actuellement, deux grandes classes de traitements de fond sont disponibles (annexe 4) :

- Les **immunomodulateurs** :

- Les Interférons bêta 1-a (Avonex®, Rebif®) et β 1-b (Betaferon®, Extavia®)
- L'Acétate de glatiramère (Copaxone®)
- Le Dimethyl Fumarate (Tecfidera®)

- Les **immunosuppresseurs** :

- Le Teriflunomide (Aubagio®)
- Le Natalizumab (Tysabri®)
- La Mitoxantrone (Elsep®)
- Le Fingolimod (Gilenya®)
- L'Alemtuzumab (Lemtrada®)
- Le Mycophénolate mofétil (Cellcept®)
- L'Azathioprine (Imurel®)
- Le Cyclophosphamide (Endoxan®) (hors indications de l'AMM)

Ces différents traitements disponibles ciblent divers niveaux de la cascade d'activation et de recrutement des cellules immunitaires. (Barten et al. 2010; Cross and Naismith 2014)

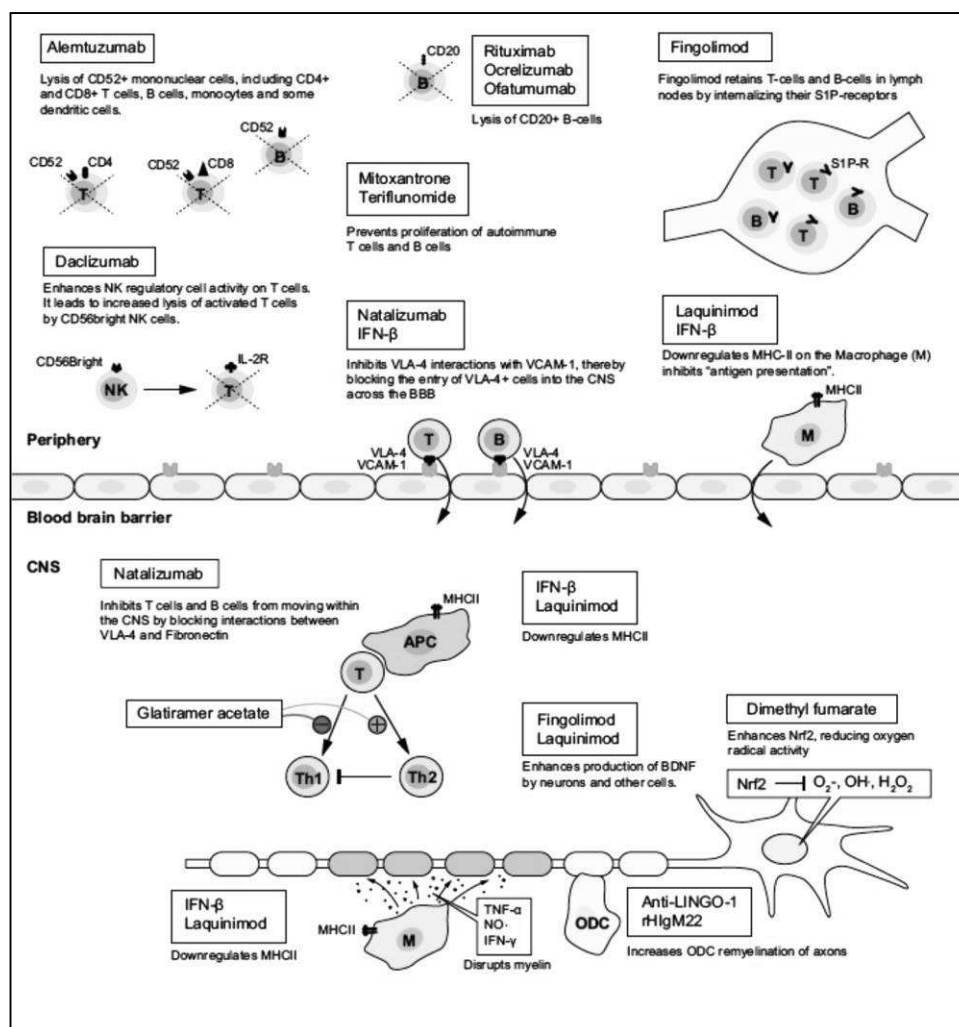


Figure 9 : Immunopathogénie de la sclérose en plaques et sites d'action thérapeutique des médicaments disponibles ou en phase III. (Cross and Naismith 2014)

2.9.2.2 REPONSE AU TRAITEMENT

L'efficacité du traitement se juge le plus souvent dans un délai de 9 à 12 mois après son instauration. Par le passé, les traitements modifiant la maladie, y compris les Interférons β (IFN β) et l'Acétate de glatiramère (AG), étaient évalués sur leur capacité à diminuer le nombre de poussées dont ils réduisaient en moyenne la fréquence d'environ un tiers.

L'introduction de nouveaux traitements plus efficaces a donc modifiée ces objectifs thérapeutiques. L'approche la plus communément adoptée dans les études est une dichotomie entre un groupe de patients « répondeurs » et un groupe « non-répondeur » en évaluant leur réponse au traitement après une durée de traitement définie par le biais d'un ensemble de critères clinico-radiologiques.

2.9.2.2.1 JUSTIFICATION DE L'ÉVALUATION DES POUSSÉES

Les études de l'histoire naturelle de la SEP montrent que les poussées dans les 2 premières années de la maladie ainsi que le délai entre la première et la deuxième poussée sont prédictifs du développement du handicap et de l'évolution vers un score EDSS de 6,0. (Scalfari et al. 2010). De même, d'autres études ont révélé que les poussées survenues dans les 5 premières années étaient également prédictives du développement du handicap et de l'évolution vers une forme secondairement progressive (Tremlett et al. 2009). Enfin, les symptômes observés lors des poussées de SEP ne se résolvent pas toujours complètement et peuvent entraîner la progression du handicap (Hirst et al. 2008).

Ainsi il existe une corrélation entre les poussées dans les premières années de la maladie et la progression de la maladie au décours. Il faut cependant garder une certaine mesure dans l'analyse de l'intervalle entre le début ou la modification du traitement et son impact sur les poussées afin de respecter le délai d'obtention d'une pleine efficacité thérapeutique (le plus souvent supérieur à 3 mois).

2.9.2.2.2 JUSTIFICATION DE L'ÉVALUATION DE LA PROGRESSION DU HANDICAP

La progression du handicap est responsable du pronostic à long terme et de la qualité de vie des patients. Des études récentes ont démontré l'existence de deux phases de la maladie (Leray et al. 2010) : la première, de durée extrêmement variable pour atteindre un handicap modéré correspondant à un score EDSS de 3 et la seconde, de progression uniforme jusqu'à un score EDSS de 6 dans les 5 ans. Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'une fenêtre d'opportunité thérapeutique durant laquelle les traitements de fond peuvent être plus efficaces sur le pronostic fonctionnel à long terme (première phase).

L'EDSS et le Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) sont des tests validés pour l'évaluation du handicap dans la SEP dans les essais cliniques (Goldman, Motl, and Rudick 2010). L'évaluation ne doit pas être effectuée au cours d'une poussée ou d'une infection active. L'aggravation ne doit pas être explicable par des facteurs externes ou mentaux et doit persister pendant une période minimum de 1-3 mois. Cependant, l'évaluation du score EDSS présente certains inconvénients. En effet, pour les faibles EDSS, l'évaluation est fortement dépendante du praticien et les fonctions neuropsychologiques sont faiblement prises en compte.

De plus, jusqu'à une valeur EDSS de 3,5, la capacité de marche domine l'échelle alors que d'autres systèmes fonctionnels ne sont pas représentés de manière adéquate malgré un impact notable sur la qualité de vie et les activités de la vie quotidienne.

Par conséquent, des changements subtils dans la progression de la maladie, même à des stades faibles d'EDSS, doivent pouvoir être évalués. Le MSFC est considéré comme un instrument plus sensible chez un même patient au fil du temps car il fait appel à une représentation plus équilibrée des systèmes fonctionnels avec une bonne corrélation vis-à-vis des résultats EDSS et IRM.

2.9.2.2.3 JUSTIFICATION DE L'ÉVALUATION IRM

Les mesures IRM fournissent une plus grande sensibilité que les poussées concernant l'activité de la maladie (Barkhof et al. 1992). Un lien entre l'activité de la SEP détectable par IRM et la progression du handicap a été décrit dans plusieurs études (Brex et al. 2002). En outre, les patients qui avaient convertis en forme progressive secondaire, 20 ans après la première manifestation clinique avaient eu une augmentation beaucoup plus importante de leur charge lésionnelle T2 dans les 5 premières années de la maladie par rapport aux patients dont la maladie est restée de forme rémittente-récurrente durant cette période (Fisniku et al. 2008).

Rudick et collaborateurs ont montré une corrélation significative entre la présence de plus de deux nouvelles lésions T2 pendant le traitement par IFN- β et la progression du handicap à 2 ans (Rudick et al. 2004). De même, Río et collaborateurs ont rapporté un risque plus élevé d'échec thérapeutique pendant le traitement IFN- β chez les patients qui ont développé plus de deux lésions actives (nouvelle lésion T2 ou rehaussée par le gadolinium) dans la première année de traitement (Río et al. 2008). Dans cette optique, deux méta-analyses de différents essais randomisés chez des patients SEP, ont montré que l'effet d'un traitement sur les poussées chez les patients à forme rémittente pourrait être prédit avec précision par l'effet de la thérapie sur les lésions IRM actives (Sormani and Bruzzi 2013)

Bien que d'autres paramètres tels que les lésions hypo intenses en T1 («trous noirs») ou une atrophie cérébrale soient bien décrits, avec une meilleure corrélation à la progression du handicap, l'évaluation de ces paramètres dans un contexte clinique en pratique de routine semble plus difficile.

Enfin les aspects pharmacodynamiques des différentes thérapies doivent également être pris en considération dans la phase initiale du traitement pour déterminer la fréquence d'évaluation de l'activité IRM afin d'affirmer si oui ou non l'activité IRM constatée survient lorsque le médicament est à pleine efficacité. (Sormani and De Stefano 2013) L'intervalle de surveillance IRM suggéré est de 6 à 12 mois.

Actuellement, la réponse au traitement est donc évaluée en grande partie sur la base de ces trois résultats utilisés individuellement ou en combinaison :

- la **progression du handicap** (généralement mesurée par l'EDSS) définie comme une augmentation de 1 point du score EDSS (ou 0,5 points si EDSS de base est > 5,5), confirmé lors des visites ultérieures par l'exclusion des modifications cliniques transitoires associés aux poussées
- l'incidence des poussées estimée par le **taux annualisé de poussée (TAP)**
- l'**activité IRM** (généralement quantifiée par le nombre de lésions rehaussées par le gadolinium sur les séquences pondérées en T1 ou de nouvelles lésions sur les séquences pondérées en T2).

Cependant, la SEP, de par son évolution clinique imprévisible, de la possibilité de rémission spontanée presque complète suivant les poussées aiguës, de la possibilité de patients répondeurs ayant une activité de la maladie résiduelle et du manque d'une définition normalisée des résultats cliniques significatifs d'amélioration ou aggravation évolutive de la maladie, une grande hétérogénéité est retrouvée dans les concepts de «réponse» et «non-réponse» au traitement.

Malgré ces obstacles, plusieurs études ont tenté d'établir des règles et des stratégies pour aider à la classification des patients sur la base de la réponse au traitement.

Ainsi, sont venus alimentés les outils d'évaluation thérapeutique, le score de Rio et collaborateurs en 2008 (Annexe 5), la notion de NEDA « No Evidence of Disease Activity », le score de Rio modifié en 2013.

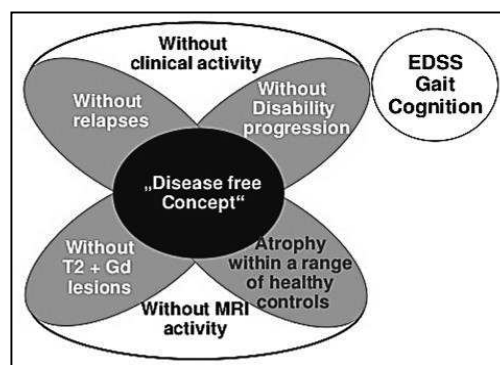


Figure 10 : Concept de « disease free activity » ; NEDA 4

Havrdova 2013

Enfin en plus des paramètres plus « physiques » de poussée et de progression du handicap, les aspects neuropsychologiques, tels que la cognition, la fatigue, la dépression jouent un rôle important dans la qualité de vie des patients atteints de SEP.

Plus récemment et afin d'intégrer ces données neuropsychologiques, le score MSDM (Multiple Sclerosis Decision Model) a donc été proposé.

2.9.2.3 TRAITEMENTS IMMUNOMODULATEURS

2.9.2.3.1 FORMES INJECTABLES

Les études comparatives entre les différents immunomodulateurs (BEYOND, EVIDENCE, INCOMIN et REGARD) ont montré une efficacité comparable des différents agents avec toutefois un effet sur la progression du handicap à plus long terme beaucoup plus incertain.

2.9.2.3.1.1 INTERFERONS (IFN)

Ce sont des cytokines ayant une activité antivirale, immunomodulatrice et antiproliférative. Elles agissent en diminuant la synthèse de l'IFN γ et du TNF.

Trois IFN β sont disponibles actuellement :

- L'IFN β -1b (Bêtaféron®, Extavia®) premier à avoir l'AMM en 1993.(Paty and Li 1993) à la dose recommandée de 8 MUI par voie sous-cutanée un jour sur 2.
- L'IFN β -1a (Avonex®) à la dose de 30 fg par voie intramusculaire, de façon hebdomadaire.(Jacobs et al. 1996; Clanet et al. 2002)
- L'IFN β -1a (Rebif®) à la dose de 22 ou 44 fg, trois fois par semaine par voie sous-cutanée (Ebers 1998; “PRISMS-4: Long-Term Efficacy of Interferon- β -1a in Relapsing MS” 2001).

Les différentes études pivots réalisées sur les IFN ont montré une relative homogénéité dans leur efficacité avec :

- une diminution du TAP de 30 à 35 %
- une diminution de la progression des lésions et de l'activité de la maladie en IRM (diminution du nombre de lésions rehaussées par le gadolinium de 80%).
- pour certains une diminution de la progression du handicap fonctionnel. (Rudick and Goelz 2011).

Ils sont indiqués dans les SEP récurrente-rémittente, avec au moins deux poussées au cours des deux années (Bêtaféron®, Extavia®, Rebif®) ou des trois années (Avonex®) précédentes. Malheureusement, les IFN présentent quelques effets indésirables (Walther and Hohlfeld 1999) notamment liés à leur forme injectable avec de possibles réactions inflammatoires locales au point d'injection (érythème transitoire) dans 63 à 80 % des cas pouvant aller jusqu'à la paniculite (30 %) voire la nécrose cutanée. L'utilisation de stylo auto-injecteurs, les conseils sur la rotation des sites d'injections et le réglage de la profondeur d'injection, peuvent permettre de limiter cet effet indésirable. Les autres effets indésirables rencontrés sont en lien direct avec la molécule elle-même tels qu'un syndrome pseudo-grippal (50% des cas) survenant après l'injection et pouvant durer

environ 1 mois. Il est généralement résolutif avec du paracétamol pris avant et pendant les 24 h qui suivent l'injection. Au cours du traitement, un pourcentage variable de patients développe également des Ac neutralisants (par ordre décroissant : Bêtaféron® > Rebif® > Avonex®), qui peuvent diminuer l'efficacité du traitement. Enfin certains effets indésirables hématologique (leucopénie, anémie), thyroïdien (Dysthyroïdie) ou neuropsychique (dépression, suicide) peuvent être observés.

2.9.2.3.1.2 ACETATE DE GLATIRAMERE (AG)

C'est un polypeptide, composé de quatre acides aminés, proche de la MBP qui agit comme un véritable « leurre immunologique » par l'intermédiaire d'une réactivité croisée avec la MBP inhibant de ce fait la réponse immunitaire à médiation cellulaire contre cet antigène (Webb et al. 1973; Johnson et al. 1995).

Il s'administre à raison de 20 mg sous cutanée une fois par jour.

L'AG a obtenu son AMM en 2003, avec une réduction des TAP semblable à celle des IFN (29%) (Johnson et al., 1995). Il paraît aussi efficace que les IFN- β avec des effets indésirables différents mais très fréquents.

Les effets indésirables apparaissent généralement dans les minutes qui suivent l'injection et sont des réactions très fréquentes au site d'injection. Ils sont aussi caractérisés par une vasodilatation (bouffée vasomotrice), une oppression thoracique, une dyspnée, des palpitations, une tachycardie. Ces signes disparaissent spontanément.

2.9.2.3.2 FORMES ORALES

2.9.2.3.2.1 LE DIMETHYLFUMARATE (TECFIDERA®)

C'est un acide fumarique de deuxième génération utilisé dans le traitement du psoriasis en Allemagne depuis 1994 sous sa forme d'ester fumarique. Il induit l'apoptose des LT et la production de cytokine Th2. In vitro, il a également des propriétés neuroprotectrices en influençant la production d'enzymes anti oxydantes et de détoxification.

Les études de phase III (DEFINE et CONFIRM) ont mis en évidence une réduction du TAP de l'ordre de 44 à 53 %, une diminution du nombre de lésions actives après injection de gadolinium de 88-90 % et une diminution du risque de progression du handicap de 34-38 % par rapport au placebo (Ralf Gold et al. 2012; Fox et al. 2012). Les effets secondaires le plus fréquemment rapportés sont les bouffées vasomotrices et les troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhée et nausées).

2.9.2.4 TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

2.9.2.4.1 FORMES INJECTABLES

2.9.2.4.1.1 LE NATALIZUMAB (TYSABRI®) CONFERE CHAPITRE 2.10

2.9.2.4.1.2 LA MITOXANTRONE (ELSEP®)

C'est une anthracénone antimitotique synthétique inhibitrice de la topo isomérase II ayant des propriétés cytotoxiques. Elle fait partie de la famille des anthracyclines utilisées comme traitement antinéoplasique notamment dans le cancer de prostate et du sein. Son mode d'action semble être son activité intercalante, agissant essentiellement au niveau de l'ADN.

Sa cardiotoxicité et son risque de leucémies aiguës en font une molécule de deuxième intention réservée aux formes agressives de la maladie, avec un traitement sur 6 mois.

Une AMM en 2003 a donc été accordé selon des critères précis :

- Poussées avec séquelles au cours des 12 derniers mois et une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM datant de moins de 3 mois

ou

- Progression du handicap avec une augmentation d'au moins 2 points d'EDSS au cours des 12 derniers mois et une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM datant de moins de 3 mois.

Sa posologie est de 12 mg/m² en intra veineux (IV), une fois par mois pendant 6 mois (six perfusions au total). La dose de 20 mg maximale à chaque injection ne doit pas être dépassée et une dose totale cumulée limitée à 72 mg/m² ou 120 mg.

Les autres effets indésirables recensés sont les nausées, vomissements, l'asthénie, l'aménorrhée et l'alopécie. Du fait de l'effet mutagène, elle est contre indiquée chez les femmes enceintes ou allaitante et une contraception efficace est obligatoire chez la femme en âge de procréer.

2.9.2.4.1.3 LE CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN®)

Le Cyclophosphamide est un agent alkylant et cytostatique assez largement utilisé dans les formes rapidement évolutives de la maladie à des doses variant de 500 à 750 mg/m² et adaptées au taux de polynucléaire dosés en inter cure. Bien qu'ayant un niveau de preuve d'efficacité moindre, il reste une alternative à la mitoxantrone.

2.9.2.4.1.4 LE RITUXIMAB (MABTHERA®)

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique (murin/humain) ayant pour cible le CD20 exprimé uniquement sur les LB matures.

Il a montré un effet positif par rapport au placebo sur le nombre de lésions rehaussées, au cours de d'un essai de phase II (HERMES), en monothérapie (Hauser et al. 2008). Un autre essai réalisé en 2013, chez des patients atteints de SEP récurrente-rémittente de score EDSS initial $\leq 5,0$ ayant présenté au moins une poussée au cours de l'année précédente a été inclus a montré une réduction significative du nombre total de lésions rehaussées par le gadolinium de l'ordre de 91% et du TAP (0,37 contre 0,84) à 6 mois. Cet effet n'était pas confirmé lors du contrôle à 1 an (He et al. 2013).

Son utilisation dans les indications actuellement validées (lymphome non hodgkinien, polyarthrite rhumatoïde et lupus) montre que le traitement est assez bien toléré, à l'exception d'effets indésirables liées à la perfusion. Les plus fréquents sont des réactions générales post injection (bouffées vasomotrices, céphalées, syndrome pseudo-grippal, hypotension)

Des cas de LEMP ont été rapportés lors de son utilisation dans d'autres pathologies auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde). (Hauser et al. 2008)

2.9.2.4.1.5 L'OCRELIZUMAB

L'Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre un épitope du CD20 différent de celui du Rituximab, exprimé par les LB. Il agit principalement par cytotoxicité dépendante des anticorps plus que par activation du complément, ce qui améliorerait son efficacité et sa tolérance.

Une étude de phase II, comparant l'Ocrelizumab en 2 perfusions (2 x 300 mg ou 2 x 1000 mg) tous les 6 mois contre placebo et IFN β -1a, a mis en évidence une réduction de plus de 90 % du nombre de nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium et de plus de 60 % du TAP. (Kappos et al. 2011)

Deux études de phase III internationales multicentriques et randomisées (OPERA I et OPERA II) sont en cours et doivent évaluer l'efficacité et la tolérance de l'Ocrelizumab (à la dose de 600 mg en perfusion IV tous les six mois) en comparaison avec l'IFN β -1a chez des patients atteints de SEP récurrente-rémittente.

2.9.2.4.1.6 L'ALEMTUZUMAB (LEMTRADA®)

L'Alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD52 exprimé à la fois par les LT et LB mais également les cellules NK, les cellules dendritiques, les macrophages et les granulocytes. Il induit une déplétion très profonde et prolongée des lymphocytes exprimant cette molécule. Les polynucléaires neutrophiles ne sont quant à eux pas touchés par l'anticorps ce qui permet une meilleure protection vis-à-vis d'éventuelles infections.

Les résultats des essais de phase III comparant sur 2 ans l'Alemtuzumab à l'IFN β -1a, chez des patients naïfs (CARE-MS I) ou actifs sous immunomodulateurs (CARE-MS II) montrent une diminution de la fréquence des poussées respectivement de 55 % et 49 % sous Alemtuzumab. Une différence significative sur la progression du handicap n'est observée que chez les patients antérieurement actifs sous immunomodulateurs (CARE-MS II). ("Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis" 2008; Alasdair J Coles et al. 2011; Brown and Coles 2013; Tuohy et al. 2015)

Cependant des effets secondaires préoccupants (purpura thrombopénique, thyroïdites, syndrome de Goodpasture) ont été signalés (A. J. Coles et al. 2012).

2.9.2.4.2 FORMES ORALES

2.9.2.4.2.1 LE FINGOLIMOD (GILENYA®)

C'est le premier traitement par voie orale dans les formes rémittentes de SEP autorisé aux États-Unis par la Food and Drug Administration (FDA). Il fait partie d'une nouvelle classe de médicaments, appelés modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1 phosphate (S1P), qui se fixe sur les récepteurs S1P 1,2 et 4 présents sur les lymphocytes. Il réduit ainsi l'attaque du SNC par le système immunitaire en séquestrant les lymphocytes dans les ganglions lymphatiques. Il induit donc une lymphopénie relative avec une modification des sous populations lymphocytaires CD4, CD8 et B. De plus, le Fingolimod traverse la BHE et se fixe sur les récepteurs S1P présents sur les neurones et les astrocytes, ce qui limite l'entrée des lymphocytes au sein du SNC, en particulier des Th 17. Enfin la modulation des récepteurs S1P neuronaux et astrocytaires par le Fingolimod atténuerait la neuroglie.

Les études FREEDOMS et TRANSFORMS (Kappos et al. 2010; Khatri et al. 2011) ont permis d'évaluer les données d'efficacité et de tolérance du Fingolimod en le comparant respectivement à un placebo puis à l'IFN β . Le Fingolimod a ainsi montré une efficacité

sur la survenue de poussée avec une diminution du TAP par rapport au placebo (0.16-0.18 vs 0.40) ainsi que par rapport à l'IFN β -1a (0,16-0,20 vs 0,33). Une proportion plus importante de patients n'ayant pas eu de progression du handicap à 2 ans était observée sous Fingolimod par rapport au placebo (82-83% vs 76%), ce qui n'était pas confirmée de façon significative par rapport à l'IFN β -1a (93-94% vs 92%). Enfin une diminution du nombre moyen de nouvelles lésions T2 et du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium était constatée sous Fingolimod par rapport au placebo ainsi que par rapport à l'IFN β -1a. Ces résultats n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité entre les deux doses étudiées de Fingolimod ; seul Fingolimod 0,5 mg a l'AMM.

La population des patients inclus dans ces études (patients ayant des formes peu sévère de la maladie) ne correspond pas à celle du libellé de l'indication du Fingolimod, indication restreinte aux formes très actives de SEP récurrente-rémittente compte-tenu des réserves émises sur la tolérance du produit. Le Fingolimod est donc indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de SEP récurrente-rémittente malgré un traitement par IFN β ou des formes de SEP récurrente-rémittente sévère et d'évolution rapide. La posologie recommandée est d'une gélule de 0,5 mg par voie orale une fois par jour. Les effets indésirables les plus courants avec la prise de Fingolimod sont les maux de tête, la grippe, la diarrhée, les douleurs dorsales, une élévation des enzymes hépatiques et la toux.

Le Fingolimod peut entraîner des effets indésirables graves qui nécessitent une surveillance particulière :

- Le risque de bradycardie lors de la première administration (habituellement asymptomatique et durant moins de 6 heures) nécessite que cette administration soit effectuée sous surveillance médicale étroite.
- Le risque d'œdème maculaire la plupart du temps observé dans les 4 premiers mois de traitement implique une surveillance ophtalmologique régulière.
- L'élévation des enzymes hépatiques (augmentation des transaminases à au moins 3 fois la normale dans 10 % des cas) justifient une surveillance particulière pendant le traitement.
- La réduction du taux de lymphocytes périphériques d'au moins 20 à 30 % réversible en 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement.

Des infections sévères en particulier virales (HSV et VZV) ont été observées, augmentant avec la durée du traitement ainsi qu'un premier cas de LEMP rapporté en février 2015 chez un patient traité par Fingolimod depuis plus de 4 ans sans traitement immunosuppresseur préalable. (ANSM_Avril 2015 Fingolimod (Gilenya®)). Des cancers cutanés notamment basocellulaires ont été rapportés. Enfin compte tenu de son potentiel tératogène, toute grossesse devra être évitée pendant le traitement.

2.9.2.4.2.2 LE TERIFLUNOMIDE (AUBAGIO®)

Le Teriflunomide est le métabolite actif du léflunomide (Arava®) utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il inhibe la prolifération des LT et LB et induit la production de cytokines Th2. Il se lie à une enzyme (dihydro-orotate déshydrogénase), inhibant la voie de synthèse de la pyrimidine dans les cellules à division rapide.

Deux études de phase III (TEMSO et TOWER) randomisées en double aveugle ont comparé le Teriflunomide (7 et 14 mg/j) au placebo chez des patients atteints de SEP majoritairement de forme récurrente-rémittente, avec un EDSS à l'inclusion < 3,5 chez 75 % des patients. Le Teriflunomide 14 mg réduisait significativement :

- le TAP comparativement au placebo : 0,37 vs 0,54 (RR : 0,72 ; IC 95 % [0,58 à 0,89]) dans l'étude TEMSO. (O'Connor et al. 2011) et 0,32 vs 0,50 (RR : 0,63 ; IC 95 % [0,50 à 0,79]) dans l'étude TOWER. (Confavreux et al. 2014).
- le risque de progression du handicap confirmé à 3 mois mais pas à 6 mois.

Enfin l'étude de phase III (TENERE) randomisée en ouvert comparant le Teriflunomide (7 et 14 mg/j) à l'IFN β -1a (REBIF®) chez des patients atteints de SEP récurrente-rémittente n'a pas montré de supériorité à l'IFN β -1a (REBIF®) sur le risque d'échec au traitement. (Vermersch et al. 2014)

Les principaux effets secondaires observés sont des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées), une perte de cheveux, une cytolysé hépatique et des céphalées conduisant exceptionnellement à l'arrêt du traitement. Le Teriflunomide est contre-indiqué en cas de grossesse du fait des anomalies congénitales graves dont il peut être responsable. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et après le traitement.

2.9.2.4.2.3 L'AZATHIOPRINE (IMUREL®)

L'Azathioprine, 6-(1-méthyl-4-nitro-5-imidazolyl)-mercaptapurine, possède une action anticancéreuse et immunosuppressive cytotoxique agissant principalement sur les LT et sur les cellules hématopoïétiques. Elle permet de stopper la multiplication cellulaire et cela d'autant plus efficacement que la population visée se renouvelle rapidement.

L'Azathioprine est historiquement le premier traitement de fond à avoir été proposé dans la SEP. Des études suggèrent son efficacité sur la fréquence des poussées à la dose de 2.5 mg/kg/j per os mais pas sur l'évolution du handicap. A cette dose la tolérance est relativement bonne mais nécessite une surveillance régulière de l'hémogramme. Elle est progressivement remplacée par le mycophénolate mofétil (Cellcept®), immunosuppresseur plus récent, bien toléré, couramment utilisé dans les rejets de greffe.

2.9.3 TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Le traitement symptomatique est primordial pour la qualité de vie des patients et repose sur la prise en charge des différentes plaintes fonctionnelles (spasticité, douleurs...) ainsi que la prise en charge rééducative, psychologique, et sociale. Pour la **fatigue**, seul le repos semble être efficace. L'amantadine ou le Modiodal prescrits hors AMM n'ont pas montré de preuves suffisantes. En cas de dépression associée, peuvent être utilisés des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). La **douleur** principalement « neuropathique » pour laquelle les antalgiques de palier I ne suffisent pas, peut nécessiter le recours à la carbamazépine (Tégrétol®) prescrit en première intention. En cas d'inefficacité, les antiépileptiques comme la gabapentine (Neurontin®), le clonazépam (Rivotril®) ou les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline=Laroxyl®) utilisés hors AMM peuvent être associés. Dans les névralgies faciales résistantes aux médicaments, une thermo coagulation percutanée du trijumeau peut être indiquée. Les **tremblements** en particulier d'origine cérébelleuse, sont parfois améliorés par des bêta-bloquants, des benzodiazépines, de la primidone (Mysoline®) ou du topiramate (utilisations hors AMM). Dans quelques rares cas une stimulation cérébrale profonde peut être proposée. La **spasticité** lorsque celle-ci est invalidante, peut bénéficier de divers thérapeutiques selon son caractère diffus ou focal :

- myorelaxants tels que le baclofène (Lioresal®) par voie orale, le dantrolène (Dantrium®) par voie injectable ou encore le tétrazépam (Myolastan®) et kinésithérapie par le biais d'exercices d'assouplissements pour la spasticité diffuse.
- injections de toxine botulique pour la spasticité focale.

Enfin dans le cadre de la spasticité réfractaire, le Sativex® peut être proposé. En effet, le Tétrahydrocannabinol (THC) a des propriétés analgésiques par son action sur la moelle épinière et la réduction des contractions musculaires liées à la spasticité.

Le traitement des troubles vésico-sphinctériens repose sur :

- anticholinergiques oraux et chlorure de trospium en cas d'hyperréactivité vésicale
- alpha-bloquants ou toxine botulique pour les dysynergies vésico-sphinctériennes voire auto/hétéro-sondages en cas de résidu post-mictionnel réfractaire aux thérapeutiques citées (lié à une hypoactivité vésicale).

Les troubles de l'érection, peuvent être améliorés par une prise en charge médicamenteuse (sildénafil: Viagra®) et un suivi sexologique. Enfin la **prise en charge rééducative** tient une place majeure dans le traitement de la SEP, permettant à la fois la prise en charge des éventuelles séquelles de poussées mais également l'apprentissage de la gestion de l'effort et de la fatigue, pouvant favoriser les fluctuations neurologiques.(Gallien et al. 2007; Dalgas, Stenager, and Ingemann-Hansen 2008). Enfin, comme pour toute pathologie chronique, la prise en charge psychologique et sociale est primordiale.

2.10 NATALIZUMAB (TYSABRI®)

2.10.1 HISTORIQUE

Les mécanismes moléculaires qui permettent le **trafic leucocytaire** à partir du sang vers les tissus ont été élucidés au cours des années 80 et au début des années 90. Il a ainsi été montré qu'une variété de molécules, y compris les sélectines, les intégrines et des molécules d'adhésion cellulaire, jouaient un rôle dans ce processus. En 1990, Lobb et collaborateurs ont démontré que la liaison de la paire **ligand-récepteur VCAM1 (vascular cell adhesion molecule-1) / VLA-4** facilitait le recrutement des leucocytes au sein des zones inflammatoires.

En 1992, une étude publiée dans Nature par Yednock et collaborateurs (Yednock et al. 1992), a analysé les mécanismes moléculaires impliqués dans le trafic leucocytaire au sein du SNC en utilisant des modèles d'EAE. Une série d'études in vitro mettait en évidence l'inhibition de la liaison des lymphocytes au parenchyme cérébral médiée par un anticorps dirigé contre l' **α 4 intégrine**. Yednock et collaborateurs ont par la suite démontré que l'administration in vivo d'anticorps anti α 4 β 1 intégrine pouvait bloquer la paralysie induite par les clones de LT pathogènes dans l'EAE, supposant ainsi qu'un traitement basé sur l'inhibition de l' α 4 β 1 intégrine, ou le ligand pour ce récepteur sur l'endothélium cérébral, pourrait avoir un impact dans le traitement des maladies inflammatoires du SNC. Le rôle de l' α 4 β 1 intégrine a ensuite été démontré dans la signalisation vers d'autres compartiments anatomiques (les intestins dans la maladie de Crohn ou le pancréas dans le diabète de type 1).

En 1996, Elan Corporation et Athena Neurosciences ont donc testé un **anticorps humanisé, anti- α 4 intégrine, le Natalizumab (TYSABRI®)**, alors appelé Antegren, dans une étude de sécurité et de pharmacocinétique dont les résultats ont été publiés en 1999. Par la suite, Sheremata et collaborateurs ont testé la tolérance de perfusions intraveineuses (IV) uniques de Natalizumab (NTZ) chez des patients SEP et rapporté une bonne tolérance pour des doses allant de 0,03 mg/kg à 3,0 mg/kg. Des études de phase I et II ont alors été réalisées dont les résultats ont permis la poursuite du développement du NTZ.

En 2003, l'étude de Miller et collaborateurs, testant chez des patients atteints de SEP récurrente-rémittente ou progressive secondaire, 2 doses de NTZ (3mg/kg et 6 mg/kg) administrée par voie IV sur une base mensuelle contre placebo (Miller et al. 2003), a démontré une nette réduction de l'activité IRM (de plus de 90%) par rapport au placebo ainsi qu'une réduction du nombre de poussées cliniques.

L'AMM a par la suite été obtenue le 27 juin 2006.

2.10.2 ETUDES PIVOTS DU NATALIZUMAB OU TYSABRI® :

Deux grands essais thérapeutiques de phase III ont permis de mettre en évidence l'efficacité du Natalizumab, l'une versus placebo (Etude AFFIRM), l'autre versus traitement de référence : les IFN β -1a (Etude SENTINEL).

2.10.2.1 L'ETUDE AFFIRM

Publiée en 2006 dans le New England Journal of Medicine par Polman et collaborateurs (Polman et al. 2006a), l'étude de phase III AFFIRM comparait le NTZ (300 mg IV toutes les 4 semaines) en monothérapie pendant deux ans à un placebo, chez des patients atteints de SEP de forme récurrente-rémittente. Les patients devaient avoir présenté au moins une poussée clinique dans l'année précédente et ne pas avoir reçu depuis au moins 6 mois à 1 an un de traitements habituels utilisés dans la SEP (IFN, Mitoxantrone, AG, immunosuppresseur...). Le score EDSS initial était compris entre 0 et 5. Neuf cent quarante-deux patients ont été inclus (660 femmes et 282 hommes), d'âge médian 37 ans et de durée médiane de la maladie de 5 ans répartis en 2 groupes selon un rapport 2:1 : NTZ (n=627) et placebo (n=315).

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du NTZ en comparant le TAP à un an et le taux de progression du handicap à deux ans. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la charge lésionnelle et l'activité inflammatoire de la maladie en imagerie.

A 2 ans, le NTZ permettait :

- une **réduction significative de 68% du TAP**, par rapport au groupe placebo.
- une **réduction du risque de progression du handicap de 42%**.
- une réduction de 83 % du nombre de nouvelles lésions T2 en IRM
- une réduction de 92% du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium.

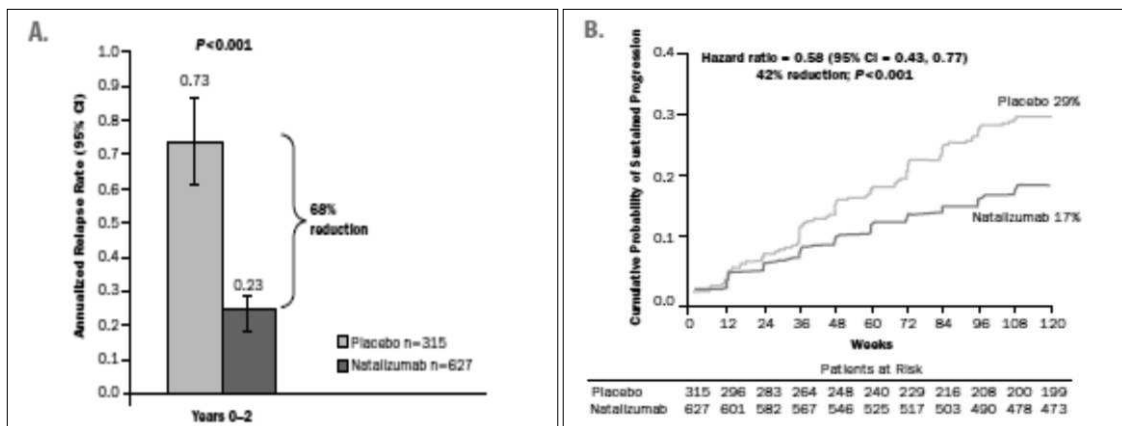


Figure 11 : Taux annualisée de poussée (A) et probabilité de progression du handicap (B) des patients sous Natalizumab dans l'étude AFFIRM. (ECTRIMS 2008 - P488 - Panzara et al TOUCH_ and TYGRIS Safety Updates)

2.10.2.2 L'ETUDE SENTINEL

Egalement publiée en 2006 dans le New England Journal of Medicine par Rudick et collaborateurs (Rudick et al. 2006), l'étude de phase III SENTINEL comparait le NTZ en association aux IFN β 1a (30 μ g en une injection IM par semaine) versus placebo plus IFN β 1a, chez des patients ayant une SEP récurrente-rémittente. Les patients devaient avoir présenté au moins une poussée sous IFN β 1a au cours de l'année précédant l'inclusion. Le score EDSS à l'inclusion était compris entre 0 et 5. Les patients avaient été traités par IFN β 1a au moins 12 mois avant randomisation. Les patients ayant une SEP secondairement progressive ou progressive primaire étaient exclus. Le recours à un autre traitement de fond associé au NTZ (IFN ou AG) ou à l'IFN β 1a (Azathioprine ou Mitoxantrone) était autorisé. Mille cent soixante et onze patients d'âge moyen 39 ans et de durée médiane de la maladie de 4 ans, ont été randomisés selon un rapport 1:1, dans le groupe IFN plus placebo (n=582) et dans le groupe IFN plus NTZ (n=589).

Les critères d'évaluation principaux d'efficacité étaient le TAP à un an et le taux de progression du handicap à deux ans.

A 2 ans, l'association IFN β 1a et NTZ en comparaison au groupe IFN seul, montrait :

- une réduction de 24% du risque relatif de progression du handicap.
- une réduction de 54% du TAP.
- une réduction de 83% du nombre de nouvelles lésions T2.
- une réduction de 89% du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium.

A noter que l'étude a pris fin un mois en avance par rapport à la date prévue, en février 2005, du fait de la **survenue de 2 cas de LEMP**.

2.10.3 INDICATIONS

Le NTZ est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de SEP récurrente-rémittente pour les groupes de patients suivants :

- Patients adultes âgés de 18 ans et plus présentant une **forme très active de la maladie malgré un traitement par IFN β** . Ces patients sont définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par IFN β (habituellement d'une durée d'au moins un an), ayant présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente sous traitement et présentant au moins 9 lésions hyper intenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium). Un « non répondeur » peut également être défini comme un patient dont le TAP n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à présenter des poussées sévères.

Ou

- Patients âgés de 18 ans et plus présentant une **SEP rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide**. Définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

2.10.4 CONTRE-INDICATIONS

Le NTZ est contre-indiqué dans les cas suivants : hypersensibilité au NTZ ou l'un de ses constituants, Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), risque accru d'infections opportunistes, y compris patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs), en association avec les IFN β ou l'AG, cancers diagnostiqués en évolution (à l'exception des carcinomes cutanés baso-cellulaires) et chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 18 ans.

2.10.5 MECANISME D'ACTION

Le NTZ est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui appartient à la classe pharmaco-thérapeutique des **inhibiteurs sélectifs des molécules d'adhésions (ISMA)**. Il se place le long de la BHE sur les molécules d'adhésion et plus particulièrement sur la sous unité $\alpha 4$ des intégrines, fortement exprimée à la surface de tous les leucocytes notamment des LT activés, à l'exception des neutrophiles. Il bloque ainsi l'interaction entre l'intégrine $\alpha 4 \beta 1$ et son récepteur endothélial VCAM-1. Il empêche alors la fixation du lymphocyte, bloquant de ce fait la migration des cellules immunocompétentes susceptibles de déclencher une attaque immunologique vers le SNC (von Andrian and Engelhardt 2003; Rudick and Sandrock 2004). Un autre mécanisme d'action du NTZ pourrait être de supprimer les réactions inflammatoires en cours dans les tissus pathologiques en inhibant les interactions des leucocytes exprimant la sous unité $\alpha 4$ avec leurs ligands dans la matrice extracellulaire et sur les cellules parenchymateuses.

2.10.6 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le NTZ 300 mg est administré en perfusion IV une fois toutes les 4 semaines. La perfusion doit être administrée pendant environ 1 heure. Les patients doivent rester en observation pendant toute la durée de la perfusion puis pendant 1 heure après la fin de la perfusion, afin de surveiller l'apparition éventuelle de signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité.

Aucune étude n'a été effectuée pour examiner les effets d'une insuffisance rénale ou hépatique. Le mécanisme d'élimination et les résultats des études de pharmacocinétique suggèrent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, NTZ n'est pas recommandé en raison de l'absence de données dans cette population.

2.10.7 PRECAUTIONS D'EMPLOI

En pratique, avant l'instauration du NTZ, afin de vérifier l'absence d'immunodépression, le bilan biologique recommandé comporte : la numération et formule sanguine (NFS), le typage lymphocytaire LB, LTCD4 et LTCD8, le dosage pondéral des classes d'immunoglobulines et la sérologie VIH. L'absence d'une tuberculose latente ou en cours d'évolution doit également être vérifiée. Pour cela, il est recommandé de pratiquer : un interrogatoire minutieux du patient, une radiographie du thorax et une intradermoréaction à la tuberculine (IDR) (normale si inférieur à 10mm en l'absence d'immunosuppression). Enfin, il est aussi recommandé de disposer d'une IRM cérébrale récente datant de moins de 3 mois, qui constituera l'IRM de référence.

Les patients traités par NTZ doivent recevoir une carte « patient » spécifique et être informés des risques associés au NTZ, en particulier de Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP), affection démyélinisante de la substance blanche sous-corticale liée la réactivation du virus John Cunningham (JCV) au sein du SNC. Les patients doivent être informés des facteurs de risque de LEMP, tels que la durée du traitement, l'utilisation d'immunosuppresseurs avant l'administration de NTZ et la présence d'anticorps contre le JCV.

Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité doit être disponible.

Les patients sous IFN β ou AG peuvent avoir leur traitement remplacé directement par un traitement par NTZ, à condition qu'il n'y ait pas d'anomalies significatives imputables au traitement, par exemple une neutropénie. Dans le cas contraire, le traitement ne sera instauré qu'après normalisation des examens biologiques. Certains patients peuvent avoir reçu des médicaments immunosuppresseurs provoquant une immunosuppression prolongée, même après l'arrêt du traitement qui devra être contrôlé avant l'instauration du NTZ.

2.10.8 EFFETS INDESIRABLES

2.10.8.1 REACTIONS ALLERGIQUES

Elles surviennent le plus souvent pendant ou dans l'heure suivant la fin de la perfusion chez près de 4 % des patients. Les réactions allergiques sont plus importantes au cours des premières perfusions et chez les patients recevant de nouveau du NTZ après une exposition initiale courte (1 ou 2 perfusions) suivie d'une période prolongée (3 mois ou plus) sans traitement. Ces réactions sont caractérisées par des difficultés respiratoires, œdèmes du visage, de la langue et des lèvres, une urticaire, une éruption et des démangeaisons.

2.10.8.2 ANTICORPS PERSISTANTS ANTI NATALIZUMAB

Ces anticorps sont généralement mis en évidence dans le LCR. Ils ont été décelés chez environ 6 % des patients au cours des études contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP. L'apparition de ces anticorps peut expliquer la survenue de réactions allergiques graves ainsi que de réactions liées à la perfusion (frissons, nausées, bouffées vasomotrices, sensations vertigineuses) mais aussi une diminution de l'efficacité du médicament. Lorsqu'après environ 6 mois de traitement la présence d'anticorps persistants est suspectée, leur recherche sera effectuée et le résultat positif devra être confirmé par un second test effectué 6 semaines plus tard. Ainsi, du fait d'une diminution de l'efficacité du médicament imputable à la présence d'anticorps, il conviendra d'interrompre le traitement chez les patients positifs.

2.10.8.3 INFECTIONS

Ce sont principalement des infections opportunistes.

2.10.8.3.1 LEUCOENCEPHALOPATHIE MULTIFOCALE PROGRESSIVE (LEMP)

2.10.8.3.1.1 GENERALITES

La Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) est une affection démyélinisante de la substance blanche sous-corticale liée la réactivation d'une forme pathogène du **virus John Cunningham (JCV)** au sein du SNC. Elle survient la plupart du temps dans un contexte d'immunodépression et constitue à ce titre une

infection opportuniste. Elle a entre autres été décrite dans le cadre d'affections malignes, de transplantations d'organes et plus fréquemment dans le cadre d'immunodépresseurs sévères associées à une infection par le VIH.

Le JCV est un polyomavirus ubiquitaire infectant exclusivement l'homme. (Tan and Koralnik 2010). Sa primo-exposition asymptomatique se produit dans l'enfance ou l'adolescence, mais des études sérologiques indiquent qu'elle peut également avoir lieu à l'âge adulte. Par la suite, le JCV peut être retrouvé sous forme latente dans les reins, la moelle osseuse, les tissus lymphoïdes et d'autres tissus. Après l'exposition primaire, le virus peut être excrété par intermittence dans les urines. Ainsi une JCVurie a été démontré dans 10-40% des adultes (Matos et al. 2010). Dans une cohorte multinationale de patients SEP, la séropositivité globale du JCV a été estimée à 57,6% (Olsson et al. 2013) et celle-ci augmentait avec l'âge (de 49,5% chez les patients âgé de moins de 30 ans et 66% pour ceux de 60 ans ou plus). Cinquante-cinq pour cent de la population générale est porteuse saine du JCV dans sa forme asymptomatique. La rareté de la LEMP en comparaison à la forte prévalence de l'infection JCV dans la population mondiale, implique qu'il existe de multiples obstacles au développement de la maladie. Un dysfonctionnement du système immunitaire à médiation cellulaire semble être un facteur prédisposant important dans son développement. Des données neuropathologiques ont mis en évidence la présence d'infiltrat cellulaire inflammatoire intense avec une prépondérance de LT CD8+ spécifiques du JCV qui présentent un rôle crucial dans la répression du JCV et la prévention de la LEMP (Koralnik, Du Pasquier, and Letvin 2001). Il est probable que les LT CD4+ JCV spécifiques y contribuent également (Gasnault et al. 2003). En revanche, l'immunité médiée par les anticorps ne semble pas protéger contre la LEMP (Plavina et al. 2014). La LEMP se développe donc lorsque le JCV n'est pas contrôlé par l'immunité cellulaire. Ainsi réactivé, le JCV migre vers le SNC où il infecte les cellules gliales. Le neurotropisme du JCV ne se limite pas aux cellules gliales, le JCV peut en outre, provoquer une encéphalopathie fulminante touchant les neurones pyramidaux corticaux ainsi qu'une neuropathie des cellules granulaires du cervelet (Wüthrich et al. 2009).

Les principaux symptômes neurologiques observés dans les diverses séries de LEMP sont : des troubles cognitifs et comportementaux (49 %), un déficit moteur (37 %), des troubles du langage (31 %), des troubles visuels (26 %), des troubles de la marche et de la coordination (17 %), des céphalées et des convulsions (17 %) et un déficit sensitif (3 %).

La SEP et la LEMP sont toutes deux responsables de lésions de substance blanche, cependant certaines de leurs caractéristiques radiologiques diffèrent. En effet, les lésions de LEMP se présentent le plus souvent sous forme d'hypersignaux T2

périphériques sous-corticaux et confluents de 3 cm ou plus, sans aucun effet de masse (Yousry et al. 2012). On constate régulièrement des hyposignaux T1 et parfois quelques changements microkystiques. Lors de l'apparition de signes cliniques, 41% des lésions présentent un réhaussement périphérique ponctiforme et parfois nodulaires.

	MS	PML	PML-IRIS
Size (T2 FLAIR)	< 3 cm	Size < 3 cm does not exclude PML	Depends on extent of PML
Location (T2 FLAIR)	Periventricular, juxtacortical, infratentorial	Subcortical at gray-white junction, peripheral, occasionally infratentorial	Similar to PML, can involve deep gray structures
Shape (T2 FLAIR and T2)	Rounded	Amorphous, following white matter tracts	
Mass effect	Mild	None	Significant
Borders (T2 Flair and T2)	Well circumscribed (see Figure)	Ill-demarcated in white matter but well-defined next to gray matter (see Figure)	
T1 Sequence	May be T1 hypointense, usually well-demarcated	Patchy T1 hypointensity	Rim of intrinsic T1 hyperintensity sometimes present
Contrast Enhancement	Well-defined borders, open ring enhancement	Variable within lesions, speckled or nodular patterns	More pronounced than with PML
Diffusion Sequences	Sometimes ADC hypointense with DWI hyperintensity	DWI bright due to T2 "shine through" - can help PML lesions stand out when surrounded by chronic MS lesions	
Evolution	Variable	Rapid enlargement and extension along white matter tracts	Variable

Tableau 2 : Caractéristiques radiologiques de SEP, LEMP et LEMP+IRIS.

(Yousry et al. 2012)

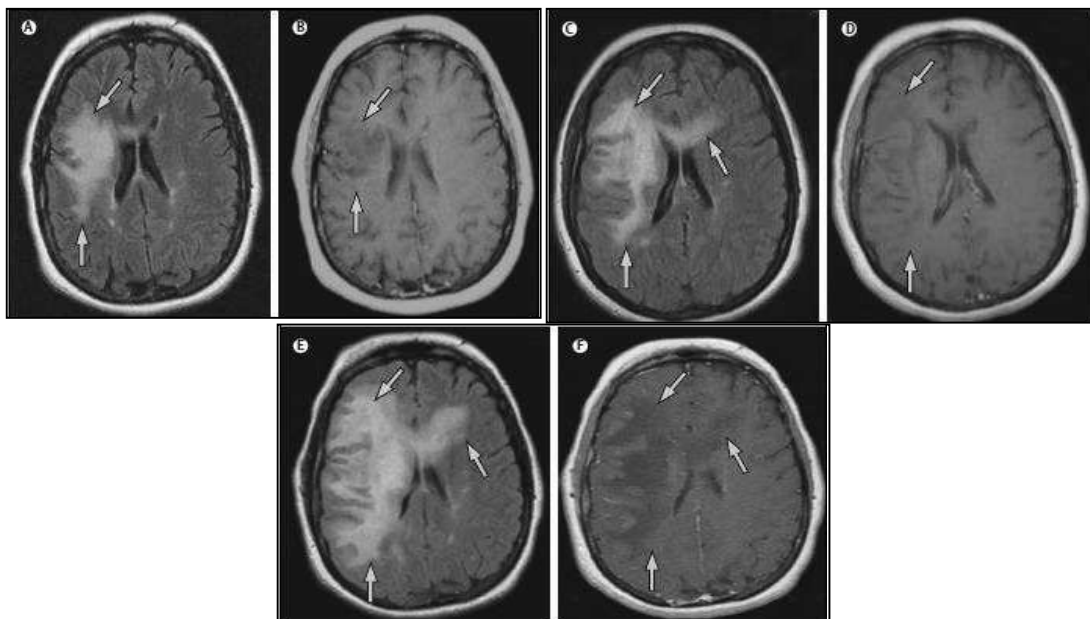


Figure 12 : Evolution des lésions de LEMP chez une patiente SEP traitée par Natalizumab

(Tan and Korolnik 2010)

Lorsque l'effet de masse et le rehaussement sont plus importants, il faut se méfier de l'association d'une LEMP à un Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire (IRIS), en particulier lorsqu'ils sont accompagnés par une détérioration clinique.

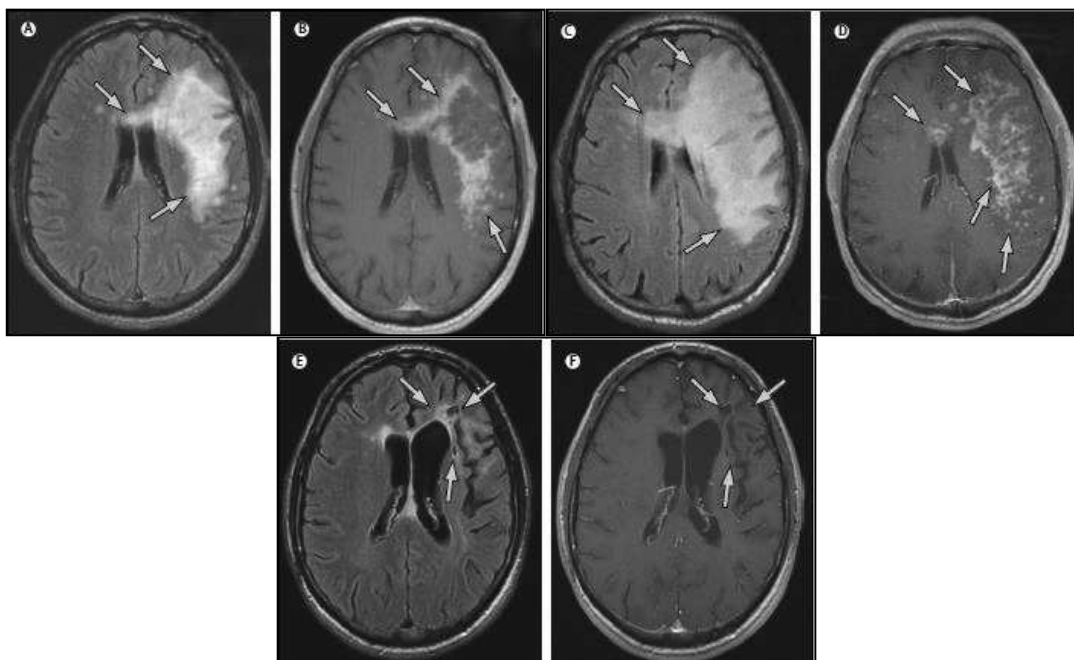


Figure 13 : LEMP-IRIS chez un patient VIH.

(Tan and Koranik 2010)

Distinguer une LEMP de nouvelles lésions de SEP peut être particulièrement difficile notamment en phase précoce de LEMP et lorsque les lésions font moins de 3cm. Les présentations cliniques atypiques de LEMP représentent un autre obstacle au diagnostic, comme la LEMP "cliniquement silencieuse" (Blinkenberg et al. 2013) et la LEMP du tronc cérébral (Tortorella et al. 2013). Enfin, malgré l'arrêt du NTZ, la LEMP peut survenir 3 à 6 mois après (Gheuens et al. 2012). Un consensus sur les critères diagnostiques de LEMP a été établi en 2013 par Berger et collaborateurs (Berger et al. 2013), se basant sur des données cliniques, radiologiques et sur la PCR JCV dans le LCR pour définir une LEMP "probable, possible définitive" ou "non LEMP."

Certainty of PML diagnosis	Compatible clinical features	Compatible imaging findings	CSF PCR for JC virus
Definite	+	+	+
Probable	+	-	+
	-	+	+
Possible	+	+	-/ND
	-	-	+
Not PML	-	-	-
	+	-	-
	-	+	-

Tableau 3 : Diagnostic de LEMP en fonction des données cliniques, radiologiques et biologiques.

PML = Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, ND = Not Done, += Positive et - = Négative.

(Berger et al. 2013)

Bien que ces critères de diagnostic permettent un diagnostic définitif de LEMP sans biopsie cérébrale, il faut garder à l'esprit qu'un résultat négatif de PCR JCV dans le LCR ne permet pas d'éliminer une LEMP compte tenu de sa sensibilité imparfaite, malgré les nouvelles techniques de détection ultrasensibles capables de détecter 5 copies / mL de JCV (STRATIFY JCV® DxSelect™). (Ryschkewitsch et al. 2010).

2.10.8.3.1.2 LEMP ET NATALIZUMAB

Le NTZ empêche la traversée des cellules immunitaires au travers de la BHE et semble donc responsable d'une altération de la réponse immunitaire cellulaire T spécifique du JCV. Il favorise ainsi la réplication virale au sein du SNC (Major 2010) créant des conditions favorables au développement d'une LEMP. En effet, il empêche l'immunosurveillance efficace effectuée par les LT JCV spécifiques et conduit à des changements des rapports CD4/CD8 dans le LCR, semblables à ceux observés dans l'infection à VIH (Stuve et al. 2006). De plus, le NTZ peut augmenter l'expression périphérique du JCV et donc favoriser l'émergence du prototype neurotrope du virus. Une étude réalisée chez des patients atteints de SEP traités par NTZ a démontré que la réponse cellulaire T mémoire spécifique du JCV augmentait avec la durée du traitement (Hendel-Chavez et al., 2013), ce qui pourrait suggérer une réplication du JCV en cours chez une partie des patients.

En février 2005, deux premiers cas de LEMP (dont un décès) ont été décrits au cours de l'étude SENTINEL, puis un troisième cas chez un patient traité dans le cadre d'une maladie de Crohn. La commercialisation du produit a alors été suspendue pour en évaluer précisément les risques. Suite à l'enquête de la FDA sur plus de 3000 patients dans les différents essais thérapeutiques, le **risque de LEMP a été estimé à 1 cas pour 1000** et le NTZ a donc été réintroduit sur le marché en avril 2006, selon deux conditions : la mise en place d'un plan de gestion de risque (PGR) de grande ampleur et la modification de l'AMM aux Etats-Unis restreignant sa prescription à la monothérapie.

En mai 2014, 472 cas de LEMP dans le monde avaient été rapportés sur 125 800 patients ayant reçu le NTZ. L'incidence de la LEMP en 2014 chez les patients traités par NTZ, était estimée à 3.64 pour 1000 patients (IC 95% = 3.32 – 3.99 pour 1000 patients) (Données Biogen Idec). La durée de traitement en nombre de perfusion de NTZ avant la survenue d'une LEMP était de 8 à 92 perfusions (Données Biogen Idec).

L'analyse rétrospective des différents cas de LEMP associés au NTZ a permis de mettre en évidence trois facteurs de risque indépendants de cette affection (Bloomgren et al. 2012) :

- La présence d'anticorps contre le JCV.
- La durée du traitement, surtout au-delà de 2 ans.
- Traitement immunosuppresseur avant un traitement par NTZ.

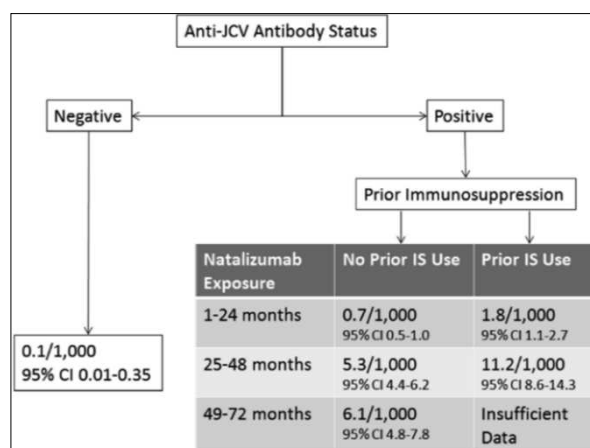


Figure 14 : Stratification du risque de LEMP.

(Carruthers and Berger 2014)

Il est donc recommandé de détecter les anticorps anti-JCV dans le sérum avant d'instaurer le traitement par NTZ ou chez les patients sous NTZ dont le statut des anticorps anti-JCV est inconnu. Un test de détection fiable et reproductible par double détection en ELISA des anticorps anti-JCV (Gorelik et al. 2010; Carmen Bozic et al. 2011) a été mis à disposition à partir de mai 2011. Les patients présentant un test négatif pouvant néanmoins présenter un risque de survenue de LEMP en raison d'une infection à JCV récente, d'une fluctuation du taux d'anticorps ou d'un résultat faussement négatif à l'analyse. Il était donc recommandé de redoser les anticorps anti-JCV tous les 6 mois chez ces patients. L'arrivée de ce test a considérablement modifié le management des patients avec une évaluation du risque adaptée au cas par cas. Ainsi, le risque de LEMP chez un patient traité par NTZ, JCV négatif et n'ayant jamais reçu d'autres immunosuppresseurs auparavant est estimé à 0.1/1000. Ce risque est environ 20 fois supérieur, soit de 2/1000 dans le groupe de patients JCV positif (sans antécédent de traitement immunosuppresseur autre), sans que le NTZ ne soit toutefois contre-indiqué. Le groupe de patients où ce risque est le plus fort est celui associant les 3 facteurs de risque (séropositivité JC, antécédents de traitement immunosuppresseur et durée de traitement supérieure à 24 mois) avec un risque évalué à 11.2/1000 (Bloomgren et al. 2012). Une IRM récente (effectuée généralement dans les 3 mois précédents) doit être disponible comme référence avant l'instauration du traitement et cet examen doit être

répété annuellement. L'évaluation des bénéfices attendus du traitement et du niveau de risque encouru, sur la base de ces données, doit donc être reconsidérée, au sein de réunions de concertation, pour chaque patient au moins tous les ans, en se basant à la fois sur des paramètres cliniques et paracliniques (signes d'évolutivité de la maladie, stratification du risque de LEMP).

En cas de suspicion de LEMP, le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu sur des données cliniques (symptômes évocateurs d'une LEMP notamment cognitifs ou psychiatriques) et en cas de doute, sur des données paracliniques (IRM avec injection de produit de contraste comparée à l'IRM réalisée avant traitement et dosage de l'ADN du JCV dans le LCR).

2.10.8.3.1.3 VIRUS JC ET INDEX VALUE

Une petite proportion de patients présente des fluctuations de leur sérologie JCV au fil du temps et le risque de LEMP chez ces patients reste incertain.

Depuis mars 2012, il est possible de réaliser un index value anticorps anti-JCV qui correspond à une évaluation quantitative du taux d'anticorps permettant d'affiner d'avantage le risque de LEMP chez les patients séropositifs. Son implication dans l'évaluation du risque de LEMP a récemment été analysée dans l'étude de Plavina et collaborateurs (Plavina et al. 2014), dans laquelle la valeur médiane de cet index était significativement plus élevée chez les patients ayant développé une LEMP. Chez les patients ayant antérieurement reçu un traitement immunosuppresseur, aucune différence de l'index value n'a été observé entre les patients LEMP et non-LEMP. Pour les patients JCV positifs n'ayant pas antérieurement reçu un traitement immunosuppresseur, le risque de LEMP variait selon la valeur de l'index value tel que présenté dans la table 8.

Index result	PML risk estimates per 1000 patients (no prior IS use)		
	1-24 months (95% CI)	25-48 months (95% CI)	49-72 months (95% CI)
≤0.9	0.1 [0-0.41]	0.3 [0.04-1.13]	0.4 [0.01-2.15]
≤1.1	0.1 [0-0.34]	0.7 [0.21-1.53]	0.7 [0.08-2.34]
≤1.3	0.1 [0.01-0.39]	1.0 [0.48-1.98]	1.2 [0.31-2.94]
≤1.5	0.1 [0.03-0.42]	1.2 [0.64-2.15]	1.3 [0.41-2.96]
>1.5	1.0 [0.64-1.41]	8.1 [6.64-9.8]	8.5 [6.22-11.38]

PML risk estimates for anti-JCV antibody index thresholds were calculated based on the current PML risk stratification algorithm (from September 2012) and predicted probabilities shown in Table 1 for the population at or below that particular index (0.9-1.5) and for the population above an index of 1.5. For index thresholds below 0.9, patient numbers were insufficient to allow for calculation of risk estimates.

Table 5 : Risque de LEMP selon l'index value du JCV.

(Plavina et al. 2014)

Concernant les patients JCV négatifs à l'instauration du NTZ (sans traitement immunosuppresseur préalable), 87% sont restés négatifs dont 96% sont restés en dessous du seuil d'index value JCV égal à 0,9 sur une période de 18 mois.

Parmi les patients SEP traités par NTZ ayant développé une LEMP (n=25) sans traitement immunosuppresseur au préalable, 24 (96%) avaient un index value JCV > 0,9 sur l'ensemble des échantillons prélevés et pour 21 patients (84%), tous les échantillons avaient un index value JCV > 1,5. Ainsi l'index value JCV semble permettre d'évaluer plus précisément le risque individuel de LEMP des patients JCV positifs et sa valeur semble corrélée avec l'augmentation du risque de développer une LEMP. Par ailleurs, la plupart des patients JCV négatifs initialement, le restent toujours ou se positivent mais avec un index JCV faible (index value JCV ≤ 0.9 , ≤ 1.2 ou ≤ 1.5) sur une période de 18 mois. Ces analyses peuvent potentiellement permettre une meilleure information des patients sur leur risque de LEMP en cas de séroconversion ou de fluctuation.

2.10.8.3.2 IRIS (SYNDROME INFLAMMATOIRE DE RECONSTITUTION IMMUNITAIRE)

Bien que la réponse immunitaire cellulaire dirigée contre le JCV soit bénéfique dans la forme classique de LEMP, une restitution globale trop rapide du système immunitaire peut ne pas toujours être favorable et déclencher un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS). L'IRIS correspond à la réapparition ou à l'aggravation de manifestations inflammatoires d'une pathologie, lors de la reconstitution immunitaire après une immunodépression « réversible ». Cette reconstitution immunitaire est sous tendue par une augmentation du nombre de LT, qui suit habituellement l'initiation du traitement antirétroviral combiné chez les patients VIH-positifs ou après l'arrêt du traitement immunosuppresseur chez les patients VIH-négatifs (Murdoch et al. 2007). L'association LEMP-IRIS peut représenter jusqu'à 23% des cas de LEMP diagnostiqués (Cinque et al. 2009) mais sa fréquence chez les patients traités par NTZ n'a pas encore été établie. Lorsque l'IRIS se développe, les principaux symptômes neurologiques documentés dans les diverses séries sont : un déficit moteur (66 %), des troubles du langage (38 %), des troubles cognitifs et comportementaux (34 %), des céphalées et des convulsions (19 %), des troubles visuels (13 %), des troubles de la marche et de la coordination (13 %) et une fièvre (6 %). Contrairement aux lésions classiques de LEMP, les lésions IRM de LEMP-IRIS présente une prise de contraste, en raison de l'inflammation locale et la rupture de la BHE (Pasquier and Korálnik 2003). Cette inflammation peut être associée à un œdème cérébral, un effet de masse et dans les cas les plus graves, peut causer un engagement

Thèse d'exercice de médecine – Efficacité et tolérance du Natalizumab dans la SEP
- FOLLIOU Grégory - 2015

cérébral et le décès (Vendrely et al. 2005). La détection par PCR du JCV dans le LCR peut être négative chez les patients atteints de LEMP-IRIS du fait de la restitution immunitaire capable de contenir partiellement la réplication virale à un niveau inférieur au seuil de détection par PCR. L'afflux de LT cytotoxiques peut effectivement supprimer la réplication active du JCV. Une réaction excessive des LT CD8 +, privés du contrôle des LT CD4 +, pourrait être en partie responsable de la pathogenèse de l'IRIS dans le SNC (Vendrely et al. 2005). La survenue d'un IRIS peut justifier l'introduction d'une corticothérapie afin de limiter la réponse inflammatoire excessive.

2.10.8.4 EFFETS SUR LES PARAMETRES BIOLOGIQUES

Des troubles hépatiques graves ont été observés avec notamment une augmentation des enzymes hépatiques et une hyper bilirubinémie. Cependant, le rôle du NTZ n'est pas clairement établi.

Une augmentation des taux circulants de lymphocytes, monocytes, éosinophiles, basophiles et érythroblastes a été constaté. Ces anomalies n'ont pas été associées à des symptômes cliniques et les paramètres hématologiques se normalisent généralement dans les 16 semaines après la dernière administration.

2.10.8.5 AUTRES EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents restent néanmoins les nausées, les vomissements, la fatigue, la fièvre, la rhinopharyngite, les maux de tête.

2.10.9 DONNEES DE SECURITE

Du fait de ses effets indésirables potentiellement graves, le NTZ a donc fait l'objet d'un plan de gestion du risque (PGR) composé de plusieurs éléments :

- l'étude STRATA (Safety of Tysabri Re-dosing And Treatment)
- des études prospectives observationnelles de sécurité à travers les registres TYGRIS (Tysabri Global Observational Program in Safety), TOP et TOUCH.
- des études d'évaluation de l'effet précis du NTZ sur le système immunitaire.

Par ailleurs, l'AFSSAPS a complété ce PGR européen avec plusieurs mesures :

- un suivi national de pharmacovigilance.
- la mise en place depuis 2007 de l'étude épidémiologique TYSEDMUS visant à mieux déterminer le profil de sécurité d'emploi du NTZ à court, moyen et long terme

à partir des bases de données EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis), coordonnée par le CHU de Lyon.

- la mise en place d'un Groupe National Référent, composé d'experts neurologues, radiologues, infectiologues, immunologistes et virologues, pouvant être sollicités par tous les prescripteurs au sujet de l'instauration ou du suivi du traitement.

2.10.9.1 ETUDE STRATA

Cette étude de suivi en ouvert des patients ayant participé à l'une des études de phase II et III (SENTINEL, AFFIRM et GLANCE) a évalué le risque d'hypersensibilité et d'immunogénicité du NTZ et confirmé la tolérance du switch des traitements de 1^{ère} ligne vers le NTZ (O'Connor et al. 2014). Chez les 1094 patients inclus, le TAP initial était de 0,25 puis 0,15 à 1 an, 0,17 à 2 ans et enfin 0,12 à 3 ans. L'EDSS initial était de 2,98, 2,86 à 1 an, 2,86 à 2 ans et de 2,99 à 3 ans. Outre une bonne tolérance, le profil de sécurité est similaire dans l'étude STRATA à celui qui a été constaté dans les études post-marketing. Ainsi, les 11 cas de LEMP enregistrés durant STRATA concernent des patients qui étaient tous JCV positif 6 mois avant le diagnostic de LEMP et avaient tous bénéficié d'au moins 2 ans de traitement par NTZ dans STRATA.

2.10.9.2 ETUDE TYGRIS

Cette étude de suivi à long terme des événements graves survenant chez des patients traités par NTZ (US, Canada, Europe) a inclus 6 496 patients dont 1150 en France. Plus de 90% d'entre eux ont reçus un IFN β ou de l'AG dans les deux ans précédant leur inclusion dans l'étude. La durée moyenne des symptômes de la maladie chez ces patients était de 10 ans. Le nombre moyen d'injections de NTZ reçus était de 26. Près de 30 % des patients inclus ont arrêté le traitement. L'incidence globale d'événement indésirable grave (EIG) était de 2,4% dont les plus fréquemment rapportés étaient les réactions d'hypersensibilité (0,3%) et les infections des voies urinaires (0,2%). L'incidence des effets indésirables graves était similaire à celle observée dans les essais cliniques. (ECTRIMS 2008 - P516 – Stangel et al-TYGRIS)

2.10.9.3 ETUDE TOP

Cette étude observationnelle (Europe, Australie, Canada) avait pour objectif d'évaluer la sécurité à long terme du NTZ d'une part, les relations entre les traitements initiaux et le TAP

d'autre part, et enfin l'absence d'activité clinique de la maladie sur deux ans chez les patients atteints de SEP récurrente-rémittente traités par NTZ. 4821 patients ont été inclus avec une médiane de suivi de 26 mois et une durée médiane de traitement par NTZ de 22 mois. Le TAP a été réduit de 1,99 à 0,31 dans les 12 mois de traitement par NTZ ($p < 0,0001$) et est resté faible à 5 ans. De plus, malgré une activité de la maladie plus prononcée dans TOP qu'elle ne l'était dans l'étude de phase III AFFIRM, la proportion de patients libres de toute activité de la maladie était similaire. Enfin, l'incidence des effets indésirables sévères était cohérente par rapport au profil de sécurité connu du NTZ (Butzkueven et al. 2014a). Dix-huit cas de LEMP ont été rapportés.

2.10.9.4 DONNEES TYSEDMUS

TYSEDMUS est un suivi observationnel prospectif national, réalisé via le logiciel EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) développé au Centre de Coordination EDMUS de Lyon, concernant les patients atteints de SEP et traités par NTZ. Son objectif principal est de déterminer le profil de sécurité d'emploi du NTZ (à court, moyen et long termes). Les objectifs secondaires sont de décrire l'évolution clinique en termes de poussées et d'accumulation du handicap chez les patients traités par NTZ, de déterminer les conditions d'utilisation du produit en situation réelle de prescription, d'évaluer son bon usage et enfin de comparer l'incidence des infections graves, en particulier opportunistes, et des cancers dans la population exposée et la population non exposée au NTZ. Le rapport intermédiaire déposé concernant le suivi observationnel des patients entre novembre 2007 et juin 2011 comportait les données analysées pour 2675 des 2855 dossiers informatisés. La médiane de suivi était de 19,5 mois (0 à 57 mois). Il s'agissait de 75% de femmes, d'âge moyen à l'inclusion de 37,7 ans \pm 9,8 ans (7 à 77 ans) avec une durée d'évolution de la maladie à l'inclusion de 9,1 ans \pm 6,7 ans (0 à 47,8 années). Il s'agissait principalement de SEP de forme récurrente-rémittente (96,1%). L'EDSS moyen à l'inclusion était de 3,6 \pm 1,8 et le nombre moyen de poussées dans l'année précédant l'inclusion de 1,94 \pm 1,18. Dix pourcent des patients étaient naïfs de traitement, 87 % avaient bénéficié d'un traitement immunomodulateur au préalable et 11 % d'un traitement immunosuppresseur IV ou oral. Seize pourcent des patients avaient arrêté le traitement de façon définitive du fait d'allergie, d'une inefficacité, d'événement indésirable grave, du passage à une forme progressive, d'anticorps positifs persistants et enfin pour une grossesse/désir de grossesse ou des raisons personnelles. Cent soixante-quatre événements graves ont été enregistrés chez 4,5% des patients avec 38 infections dont 8 LEMP et 22 réactions d'hypersensibilité. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : la fatigue / asthénie (3%), les céphalées (3%), les éruptions et prurit (1%), les nausées et vomissements (1%).

3 OBJECTIFS DU TRAVAIL

L'arrivée du Natalizumab (NTZ) a considérablement modifié le paysage thérapeutique de cette maladie. Toutefois, l'existence d'effets indésirables potentiellement graves, et en particulier de LEMP, a entraîné la mise en place d'un plan de gestion de risque particulier.

Dans ce contexte, l'objectif principal de notre travail était donc :

- d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement au sein de la cohorte rouennaise.
- et de comparer les résultats obtenus aux données déjà publiées.

L'objectif secondaire était d'évaluer l'évolution des statuts sérologiques pour le JCV afin de savoir si la mise en place d'une stratégie de stratification du risque individuel de LEMP a modifié les prescriptions.

4 MATERIELS ET METHODES

4.1 POPULATION D'ETUDE ET RECUEIL DES DONNEES

Nous avons recueilli les données concernant l'ensemble des patients atteints de sclérose en plaques, récurrente-rémittente ou progressive avec poussées, ayant eu ou étant en cours de traitement par NTZ au CHU de Rouen.

L'indication d'instauration du traitement par NTZ était basée sur les recommandations françaises et l'AMM du NTZ dans la SEP (Patients adultes âgés de 18 ans et plus présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta ou patients âgés de 18 ans et plus présentant une sclérose en plaques récurrente-rémittente sévère et d'évolution rapide).

Les patients bénéficiaient d'un suivi clinico-biologique régulier (incluant un examen clinique avec une cotation du score EDSS tous les 6 mois, une notification de toute poussée de la maladie, le recueil d'éventuels effets indésirables ainsi que leur prise en charge et la réalisation d'un contrôle biologique régulier incluant numération formule sanguine, bilan hépatique, ionogramme plasmatique).

La surveillance radiologique était réalisée via une IRM cérébrale selon les modalités recommandées dans le cadre du suivi des patients SEP sous NTZ et pratiquée soit au CHU de Rouen soit en cabinet de radiologie de ville.

Seuls, les patients pour lesquels un suivi minimum de 2 ans après instauration du NTZ était disponible, ont été inclus durant la période allant de juin 2007 à mai 2013. La période de suivi s'est donc étendue jusqu'en juin 2015.

Les données médicales nécessaires ont été recueillies de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux informatisés et/ou manuscrits ainsi qu'auprès des neurologues traitants et médecins généralistes traitants.

Les données recueillies concernaient les paramètres épidémiologiques du patient (âge, sexe) ainsi que les données anamnestiques concernant la sclérose en plaques (Date du diagnostic de SEP, âge au début de la maladie, forme de SEP, traitement de fond antérieur ainsi que leurs données de tolérance, délai avant l'introduction du NTZ, âge à l'instauration du NTZ et indication de prescription du NTZ).

Nous avons également recueilli les données biologiques relatives au bilan pré thérapeutique initial ainsi que celles concernant la surveillance du traitement à 2 ans (Annexe 6), par le biais du logiciel CDP2 de centralisation des prélèvements biologiques du CHU de Rouen ou auprès des neurologues traitants.

L'ensemble des données radiologiques a été consulté via le logiciel PACS du CHU colligeant les imageries réalisées depuis 2011. Pour les imageries non disponibles sur le PACS, l'analyse s'est faite directement à partir des supports CD-ROM.

4.2 EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DU NATALIZUMAB (TYSABRI®)

Pour évaluer l'efficacité et la tolérance du NTZ au sein de notre cohorte de patients SEP, nous avons effectué une étude de cohorte, descriptive, rétrospective et longitudinale.

Les principaux paramètres utilisés pour évaluer l'efficacité du traitement sont listés ci-dessous.

4.2.1 POUSSEE

L'évaluation clinique de l'activité inflammatoire de la maladie était estimée par le taux annualisé de poussée (TAP) à 1 et 2 ans de traitement, en comparaison au TAP de l'année précédant la mise en route du NTZ (TAP A-1) afin de permettre une comparaison avec les données de la littérature. Nous avons également calculé un TAP moyen sur les 2 ans précédant la mise sous traitement (TAP A-2). En effet, ne prendre en compte que l'année précédant la mise sous NTZ pouvait avoir augmenté artificiellement le TAP car par définition les patients devaient avoir eu au moins une poussée.

4.2.2 HANDICAP

L'évaluation du handicap reposait sur la comparaison du score EDSS initial à l'instauration du NTZ et celui relevé à 2 ans de traitement (cotation en période stable, hors poussée). L'évolution du handicap selon le score EDSS était définie selon les critères utilisés dans l'étude AFFIRM (Polman et al. 2006a).

Une stabilité correspondait à une fluctuation du score EDSS de $\pm 0,5$ point au maximum.

Une aggravation correspondait à une augmentation persistante du score EDSS d'au moins 1 point lorsque le score initial était ≥ 1 ou d'au moins 1,5 points pour les EDSS initiaux inférieurs.

4.2.3 IRM

Enfin, l'évaluation de l'activité inflammatoire était mesurée par l'évolution de la charge lésionnelle T2 en IRM (sur les séquences pondérées T2 FLAIR) ainsi que l'analyse des lésions prenant le contraste (sur les séquences pondérées T1 après injection de Gadolinium) et ce, à 2 ans de traitement, en comparaison aux résultats de l'IRM cérébrale réalisée à l'instauration.

4.2.4 PATIENTS LIBRES D'ACTIVITE DE LA MALADIE

Enfin pour obtenir une vision plus globale de l'impact du NTZ sur l'activité inflammatoire de la maladie, nous avons repris le concept de patient libre de toute activité de la maladie.

L'absence d'activité de la maladie était définie selon les critères utilisés dans l'étude *post hoc* d'AFFIRM combinant les données cliniques et radiologiques. (Havrdova et al. 2009)

L'absence « d'activité clinique de la maladie » était définie par l'absence de nouvelle poussée au cours du suivi et/ou absence de progression du handicap.

Concernant l'absence « d'activité radiologique de la maladie », celle-ci était définie par l'absence de nouvelles lésions hyper T2 et/ou l'absence de lésions prenant le contraste.

Les patients ne présentant pas d'activité clinique et radiologique de la maladie étaient considérés comme des patients « libres de toute activité de la maladie ».

4.2.5 TOLERANCE

Pour évaluer la tolérance du traitement, nous avons recueilli l'ensemble des évènements indésirables (EI) graves ou non graves comme défini par l'organisation mondiale de la santé (OMS 2002), survenus lors du traitement, rapportés dans les dossiers médicaux ou par les neurologues traitants.

Était défini comme évènement indésirable grave (EIG) ou non grave (EING), toute manifestation nocive, non désirée, potentiellement imputable au traitement.

Un évènement indésirable était considéré comme « grave » s'il était susceptible d'entraîner une hospitalisation, une prolongation d'hospitalisation d'au moins un jour, un handicap ou une incapacité à la fin de l'hospitalisation, ou encore s'il était associé à une menace vitale ou à un décès, sans qu'il en soit été nécessairement la cause directe.

Pour chaque évènement indésirable, était notifiée sa nature, sa localisation, sa gravité, ses caractéristiques, les résultats des investigations et des tests éventuellement réalisés, la date de début et de fin, son évolution, la prise en charge nécessaire (hospitalisation, thérapeutique médicamenteuse) ainsi que son impact sur la poursuite du traitement par NTZ.

Du fait de la taille de notre cohorte, une catégorisation des effets indésirables selon leurs définitions consensuelles (un EI très fréquent $\geq 10\%$; un EI fréquent entre 1-10% ; un EI peu fréquent entre 0,1-1% ; un EI rare entre 1/10000-1/1000 et un EI très rare $< 1/10000$) n'a pas pu être réalisée.

4.3 L'EVOLUTION DE LA SEROLOGIE JCV

Le statut sérologique JCV et son évolution au cours des 2 ans de suivi ont été recueillis dès mai 2011. L'analyse de la sérologie se faisait via le test STRATIFY JCV de première génération dont le seuil de positivité de détection était supérieur à 0.25 (Gorelik et al. 2010; Carmen Bozic et al. 2011).

La sérologie était initialement contrôlée tous les 6 mois en cas de négativité du prélèvement initial.

En mars 2012, il a été possible de réaliser un index value c'est-à-dire une évaluation quantitative du taux d'anticorps permettant d'affiner d'avantage le risque individuel de chaque patient de développer une LEMP. (Plavina et al. 2014)

Il était systématiquement reconstrôlé tous les 6 mois qu'il soit initialement positif ou négatif. En effet il a été montré que chez certains patients ce taux pouvait fluctuer ou se positiver au cours du temps.

4.4 COMPARAISON AUX DONNEES PUBLIEES DE L'ETUDE AFFIRM AINSI QUE DES ETUDES FRANÇAISES (BIONAT ET MELIN).

Les données de notre cohorte ont été comparées à celles disponibles de l'étude AFFIRM ainsi que celles des cohortes françaises de BIONAT et de MELIN.(Polman et al. 2006a; Melin et al. 2011; O. Outteryck et al. 2014).

Les données biologiques et notamment immunologiques de notre cohorte ont été comparées à celles analysées dans la cohorte BIONAT. (O. Outteryck et al. 2014).

Les données radiologiques de notre cohorte ont quant à elle été comparées aux résultats observés dans l'étude pivot AFFIRM ainsi que dans l'étude de MELIN et coll.(Polman et al. 2006a; Melin et al. 2011).

Enfin les données concernant les patients libres de toute activité de la maladie, évaluées initialement dans l'analyse post hoc de l'étude AFFIRM puis dans les cohortes BIONAT et de MELIN, ont été comparées aux résultats obtenus au sein de notre cohorte. (Polman et al. 2006a; Melin et al. 2011; O. Outteryck et al. 2014).

4.5 ANALYSES STATISTIQUES

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé avec les logiciels NCSS V6.0 et StatXact.

Au sein de notre cohorte, les taux annualisés de poussée étaient calculés sur les deux ans précédant l'instauration du NTZ.

Les scores EDSS étaient analysés quantitativement sur la base de l'échelle EDSS de 0 à 10.

L'évolution du score EDSS était évaluée de manière qualitative pour chaque patient et classée en trois catégories : amélioration, stabilité et dégradation.

Pour les données démographiques, cliniques et radiologiques quantitatives, les résultats ont été exprimés en moyenne \pm écart type.

Nous avons utilisé des tests paramétriques (test de Student ou t-test) et non paramétriques, en particulier le test des rangs de Wilcoxon selon les conditions.

5 RESULTATS

5.1 DESCRIPTION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA COHORTE

Soixante et onze patients SEP traités par NTZ au CHU de Rouen ont donc été inclus de juin 2007 à juin 2013 dont 53 soit 74.6 % ont effectué la totalité des 2 ans de traitement.

L'âge moyen des patients était de 43 ± 10.5 ans [25-71] avec un sexe ratio de 2.1. L'âge moyen à l'instauration du traitement était de 38.6 ± 10.0 ans [20-65]. Au fil des années, le NTZ était instauré plus précocement dans le cours de la maladie avec un nombre de patients bénéficiant de cette instauration globalement stable (Figure 15).

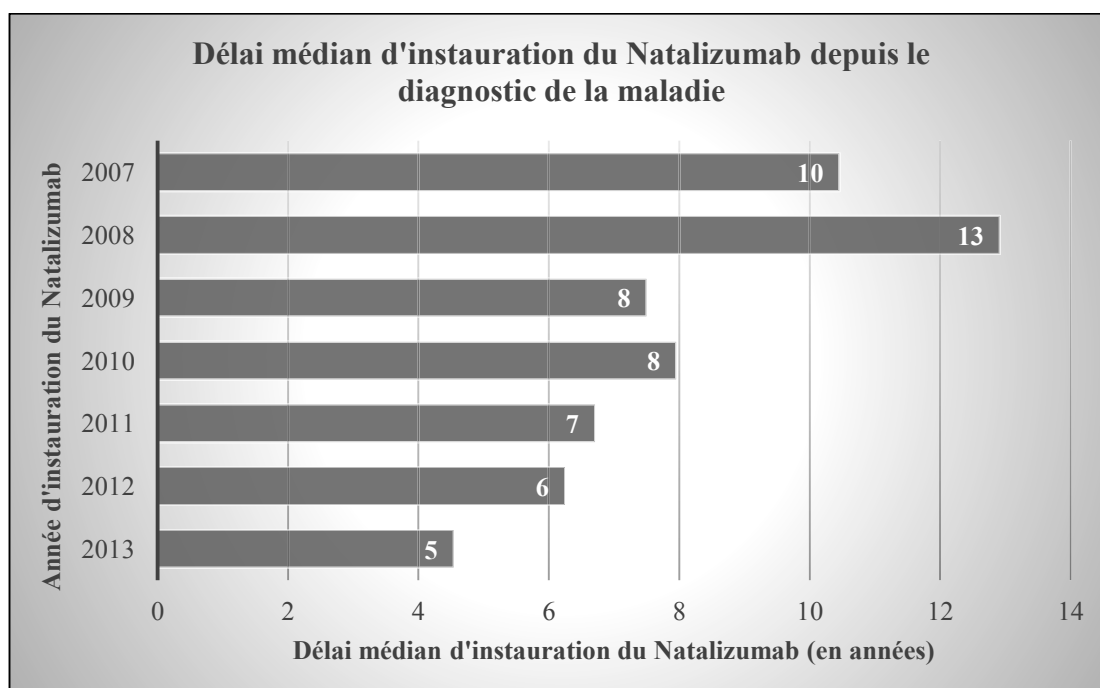


Figure 15 : Délai médian d'instauration du Natalizumab (NTZ).

L'EDSS lors de l'introduction du NTZ était en moyenne de 3.7 ± 2.1 .

Ainsi 44 (62%) patients avaient un EDSS < 3 et 27 (38%) un EDSS \geq 3 à l'instauration.

Les caractéristiques démographiques complètes de la cohorte sont résumées dans le tableau 4.

Données démographiques de la cohorte Rouennaise	
Nombre de patients	71
Sexe ratio F/M	2.1
Age	
<i>Moyenne ± écart-type</i>	43.1 ± 10.5
<i>Médiane (rang)</i>	43 (25-71)
Age au diagnostic	
<i>Moyenne ± écart-type</i>	28.6 ± 8.7
<i>Médiane (rang)</i>	26 (16-50)
Durée de la maladie en années	
<i>Moyenne ± écart-type</i>	9.8 ± 6.5
<i>Médiane (rang)</i>	8.5 (1-31.3)
Score EDSS	
<i>Moyenne ± écart-type</i>	3.7 ± 2.1
<i>Médiane (rang)</i>	3.5 (1-7)
TAP A-2	
<i>Moyenne ± écart-type</i>	1.9 ± 0.9
<i>Médiane (rang)</i>	2 (1-4)
TAP A-1	
<i>Moyenne ± écart-type</i>	1.7 ± 0.9
<i>Médiane (rang)</i>	2 (1-5)

Tableau 4 : Résumé des données démographiques de la cohorte

TAP A-2 : Taux annualisé de poussée pré-Natalizumab (NTZ) sur les 2 années précédente.

TAP A-1 : Taux annualisé de poussée pré-Natalizumab (NTZ) dans l'année précédente.

Avant l'introduction du NTZ, les patients avaient reçus pour 95.7 % d'entre eux un immunomodulateur et 11.3 % un traitement immunosuppresseur. Seulement 2 patients soit 2.8 % étaient naïfs de tout traitement.

La répartition des traitements est résumée dans le tableau 5.

Traitements de fond antérieurement reçus	
Immunomodulateur	68 (95.7)
<i>Interféron seul</i>	26 (36.6)
<i>Acétate de Glatiramère seul</i>	7 (9.9)
<i>Interféron et Acétate de Glatiramère</i>	35 (49.3)
Immunosuppresseur	8 (11.3)
<i>Imurel</i>	4 (5.6)
<i>Mitoxantrone</i>	3 (4.2)
<i>Ciclosporine et Cyclophosphamide</i>	1 (1.4)
Aucun traitement préalable	2 (2.8)
Immunomodulateur ET immunosuppresseur préalable	7 (9.9)
Immunomodulateur SEUL préalable	61 (85.9)
Immunosuppresseur SEUL préalable	1 (1.4)

Tableau 5 : Récapitulatif des traitements de fonds antérieurement reçus.

n (%)

5.2 INDICATIONS DE PRESCRIPTION DU NATALIZUMAB

Soixante-quatre patients, soit 90.1% de ceux-ci, avaient une SEP de forme récurrente-rémittente à l'instauration du traitement.

Le taux annualisé de poussées (TAP) moyen évalué sur les 24 mois précédant l'introduction (TAP A-2) du NTZ était de 1.9 ± 0.9 [1 - 4] alors que celui évalué sur les 12 mois précédant son instauration (TAP A-1) était de 1.7 ± 0.9 [1 - 5]. Ainsi 100 % des patients avait présenté au moins 1 poussée l'année précédant l'instauration du NTZ et près de 53 % avaient présenté au moins 2 poussées.

Le NTZ a été instauré en seconde intention pour 67 (94.4%) patients, du fait de l'inefficacité clinique soit des Interférons pour 35 patients (52,2 %), soit de l'Acétate de Glatiramère pour 32 patients (47.8 %).

Il s'agissait d'un traitement de première ligne pour 4 (5.6%) patients, prescrit dans le cadre d'une SEP agressive, d'évolution rapide. En effet, 100 % de ces patients avait présenté plus de 2 poussées dans l'année précédant l'instauration du NTZ.

Sept patients présentaient une forme progressive, mais dont l'activité clinique et radiologique très inflammatoire de la maladie a conduit à l'utilisation du NTZ hors AMM après discussion lors de réunions de concertation pluridisciplinaires régionales avec avis favorable de l'ensemble des neurologues présents, hospitaliers ou libéraux.

5.3 BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

Le bilan pré-thérapeutique complet s'est avéré disponible pour 64 des 71 patients soit 90.1% de notre cohorte.

Les résultats de ce bilan sont résumés dans le tableau 6.

Bilan biologique pré-thérapeutique	
Nombre de patients ; n (%)	64 (90.1)
Dosage pondérale des Ig en g / l ; (moy ± écart type)	
<i>IgG</i>	9.5 ± 2.4
<i>IgA</i>	2.0 ± 0.7
<i>IgM</i>	1.2 ± 0.6
Typage lymphocytaire en Giga / l ; (moy ± écart type)	
<i>CD4</i>	1.0 ± 0.5
<i>CD8</i>	0.4 ± 0.2
IDR ; n (%)	
<i>Négative</i>	52 (81.2)
<i>> 10 mm et < 15 mm</i>	6 (9.4)
<i>> 15 mm</i>	6 (9.4)
Sérologie VIH ; n (%)	
<i>Négative</i>	64 (100)
<i>Positive</i>	0 (0)

Tableau 6 : Bilan pré-thérapeutique des patients de la cohorte Rouennaise

Sur les 64 patients pour lesquels le bilan biologique était disponible de manière complète, aucune immunodépression n'était objectivable. L'IDR s'est avérée positive chez 12 patients dont 6 patients présentant une IDR supérieure à 15 mm qui ont été traités par Rifampicine-Isoniazide (Rifinah®) pendant 3 mois.

5.4 IMAGERIE INITIALE DE REFERENCE

L'IRM cérébrale de référence réalisée dans les 3 mois précédant la première perfusion de NTZ était disponible chez 63/71 (88.7 %) patients.

Cinquante-cinq patients (87.3 %) présentaient au moins 9 lésions en hypersignal T2/FLAIR sur l'IRM cérébrale et 41 (65.1%) au moins une lésion cérébrale prenant le contraste après injection de gadolinium.

IRM initiale avant Natalizumab (NTZ)	
Nombre de patients	63
Nombre de patients avec au moins une lésion prenant le contraste (%)	41 (65.1)
Nombre de lésions prenant le contraste	
<i>Moyenne ± écart-type</i>	2.4 ± 3.9
<i>Médiane (rang)</i>	1 (0-24)
Charge lésionnelle hyperT2 (nb de lésions HT2)	
<i>Moyenne ± écart-type</i>	21.9 ± 15.9
<i>Médiane (rang)</i>	24 (0-55)

Tableau 7 : Données radiologiques initiales avant instauration du Natalizumab

5.5 EVOLUTION DES SEROLOGIES JCV

Après l'apparition du dosage de la sérologie JCV en mai 2011, celle-ci a été disponible pour 20 des 53 patients. Parmi ces 20 patients, 11 présentaient une sérologie positive soit 55 %.

A partir de mars 2012, une mesure de l'index value JCV quant à elle était disponible pour 10 patients. L'index value moyen était de 0.7 ± 0.6 pour les sérologies positives et 0.2 ± 0.1 pour les sérologies négatives.

La sérologie JCV à 2 ans était disponible pour 33/53 patients soit 62.3%.

Cependant la comparaison de la sérologie à 2 ans avec la sérologie à l'instauration n'était réalisable que pour 10/20 (50 %) patients.

Les sérologies JCV et les index value lorsqu'ils étaient disponibles sont résumés dans le tableau 8.

	Sérologie JCV à T0	Sérologie JCV à T+ 2ans
Nombre total de patients	20	33
Positif ; n (%)	11 (55.0)	22 (66.7)
Positif avec index value disponible	3 (27.3)	5 (22.7)
<i>< 0,9</i>	2 (18.2)	3 (13.7)
<i>< 1,1</i>	0	1 (4.5)
<i>< 1,3</i>	0	0
<i>< 1,5</i>	1 (9.1)	0
<i>> 1,5</i>	0	1 (4.5)
Négatif ; n (%)	9 (45.0)	11(33.3)
Négatif avec index value disponible	7 (77.8)	10 (91.0)

Tableau 8 : Sérologie JCV et index value (iv) à l'instauration du Natalizumab (NTZ) et à 2 ans.

Parmi ceux-ci, 1 s'est positif, 9 sont restés stables et aucun ne s'est négativé. Chez la patiente qui a vu sa sérologie se positiver, l'index value initial était à 0.1 et à 2 ans à 0.907. Elle n'avait pas eu de traitement immunosuppresseur au préalable.

5.6 EFFICACITE ET TOLERANCE DU NATALIZUMAB

Les patients notre cohorte ont reçu en moyenne 24 ± 6 perfusions (médiane = 26), soit une durée de traitement moyenne de 21.5 ± 6 mois.

5.6.1 DONNEES D'EFFICACITE THERAPEUTIQUE A 2 ANS DE TRAITEMENT

Les données d'efficacité ont donc été estimées sur les 53 patients ayant reçu au moins 2 ans de traitement soit 24 perfusions.

5.6.1.1 EFFICACITE CLINIQUE

Le taux annualisé de poussées chez les 53 patients ayant effectué les deux ans de traitement, a diminué, passant de 2.0 ± 0.9 avant l'introduction du NTZ (TAP A-2) ou 1.7 ± 0.9 (TAP A-1) à 0.4 ± 0.7 la première année de traitement (TAP A+1) et 0.3 ± 0.5 à un et deux ans de traitement par NTZ (TAP A+2) ($p = 0.05$).

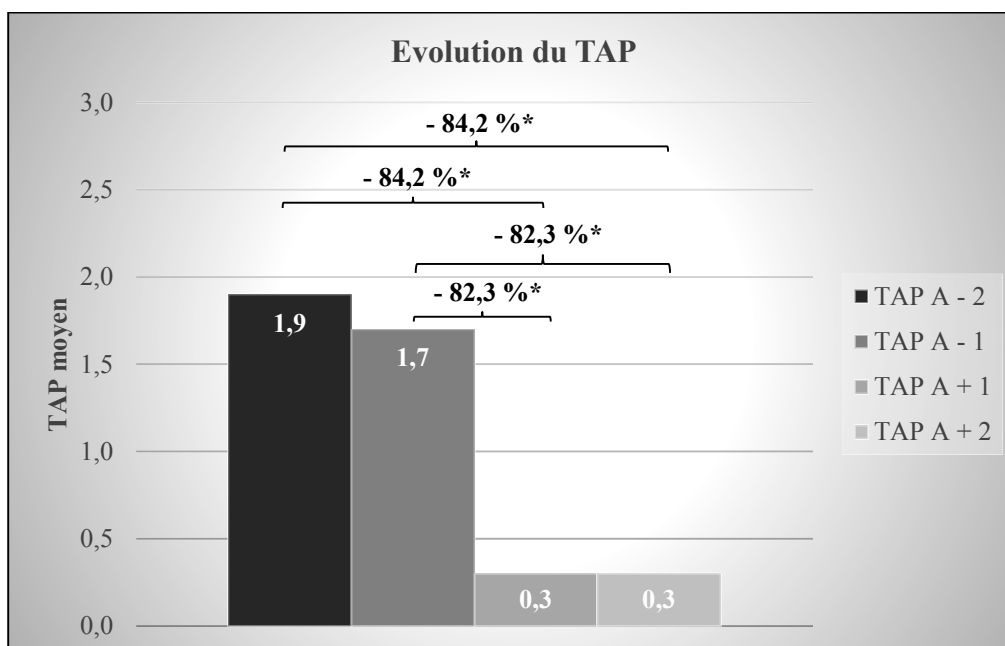


Figure 16 : Evolution du taux annualisé de poussée après 2 ans de traitement par Natalizumab (NTZ).

* $p = 0.05$

Une réduction du taux annualisé de poussée était obtenue chez 98.1 % des patients.

En comparant l'année avant (TAP A-1) et après la mise sous traitement, une réduction de 82.3 % du TAP était obtenue à 1 an de traitement (TAP A+1) et à 2 ans de traitement (TAP A+2) ($p = 0.05$).

En prenant comme référence le TAP pré thérapeutique estimé sur les 24 mois avant NTZ (TAP A-2), une réduction de 84.2 % du TAP à 1 an (TAP A+1) était observée, de nouveau à 2 ans de traitement (TAP A+2) ($p = 0.05$).

Ainsi 64.1% des patients n'avaient présenté aucune poussée lors des 2 premières années de traitement par NTZ.

Aucune corrélation significative, entre la sévérité du handicap initial ($EDSS < \text{ou} \geq 3$) et le taux annualisé de poussée moyen sous traitement, n'a été observée ($p = 0.71$) ainsi qu'entre le nombre de poussées dans l'année précédant l'introduction du NTZ et le taux annualisé de poussée moyen sous traitement ($p = 0.18$). Figure 17.

Une corrélation significative a par contre été constatée entre un nombre moindre de traitements de fonds utilisés avant le NTZ et un TAP moyen sous traitement plus faible ($p = 0.02$). Figure 17.

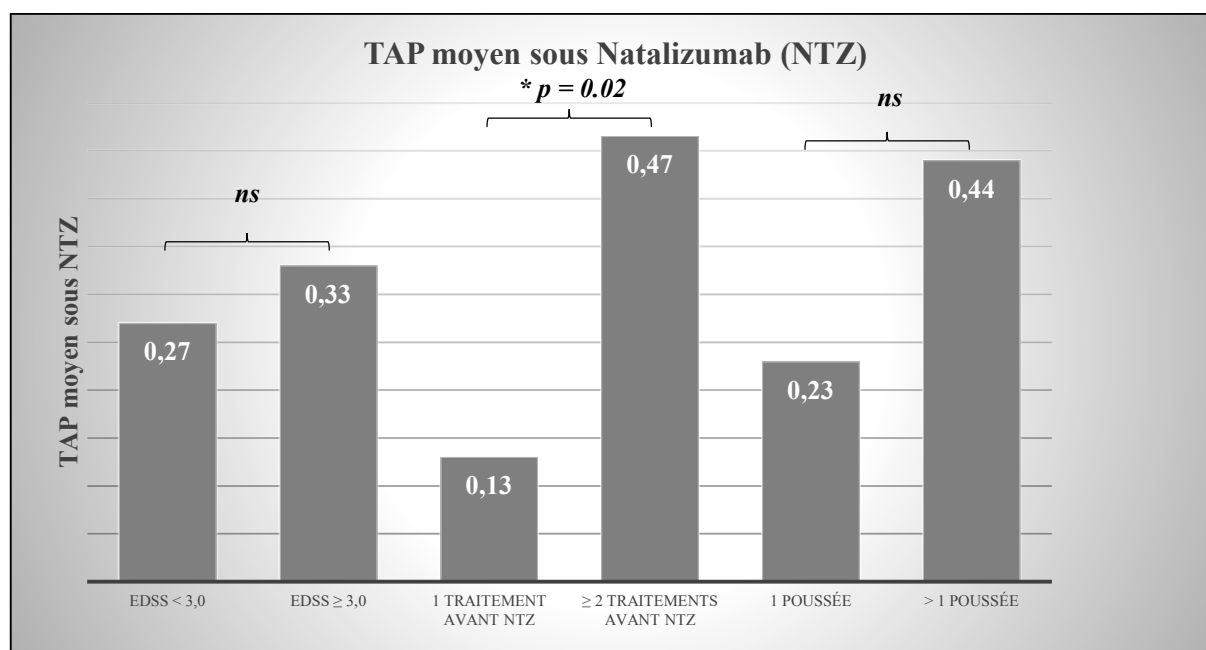


Figure 17 : Taux annualisé de poussée à 2 ans de traitement selon l'EDSS initial, les traitements antérieurement reçus et le nombre de poussée dans l'année précédant l'instauration du Natalizumab.

* $p = 0.02$; ns = Non significatif

NTZ = Natalizumab

Sur l'ensemble de notre cohorte de patients ayant reçu 2 ans de traitement ($n = 53$), le score EDSS moyen à 2 ans est resté stable, passant de 3.8 ± 1.9 avant l'introduction du NTZ à 3.9 ± 1.8 pendant le traitement par NTZ (*ns*).

Onze patients, soit 20.7 %, ont présenté une progression du handicap avec une augmentation de 2.1 ± 0.97 points d'EDSS. Trente patients (56.6 %) ont vu leur handicap se stabiliser et 12 patients (22.6 %) des patients ont présenté une régression du handicap avec en moyenne une diminution de 1.5 ± 0.6 points d'EDSS.

Par conséquent, l'absence de progression du handicap était observée chez plus de 75% des patients.

Ainsi, 27/53 (50.9 %) patients étaient libres d'activité clinique de la maladie. Figure 18

5.6.1.2 EFFICACITE RADIOLOGIQUE

Sur les 53 patients ayant bénéficié de 2 ans de traitement, le contrôle de l'IRM cérébrale était disponible chez 41 soit 77.4 % d'entre eux et la comparaison avec l'IRM initiale était possible chez 38 soit 71.7 % des patients. L'IRM cérébrale à 2 ans ne montrait aucune lésion active prenant le gadolinium chez 100 % des patients. Le nombre de lésions prenant le gadolinium était donc significativement plus faible que celui avant traitement ($p < 0.001$).

Concernant la charge lésionnelle en T2 Flair, le contrôle à 2 ans retrouvait une absence d'augmentation de la charge lésionnelle chez 26 (68.4 %) patients avec : une stabilité de la charge lésionnelle chez 5 patients (13.1 %), une diminution de la charge lésionnelle pour 21 (55.3 %) patients et une augmentation de la charge lésionnelle chez 12 (31.6 %) patients.

La charge lésionnelle T2 Flair était donc statistiquement plus faible que celle avant traitement ($p = 0.04$).

De même, selon les critères utilisés pour définir l'absence d'activité radiologique de la maladie, **26/38 patients (68.4 %) étaient libres d'activité radiologique de la maladie.** Figure 18

5.6.1.3 EFFICACITE CLINICO-RADIOLOGIQUE

Ainsi en combinant les données cliniques et radiologiques, **15/44 patients (34.1 %) étaient libres de toute activité de la maladie.** Figure 18

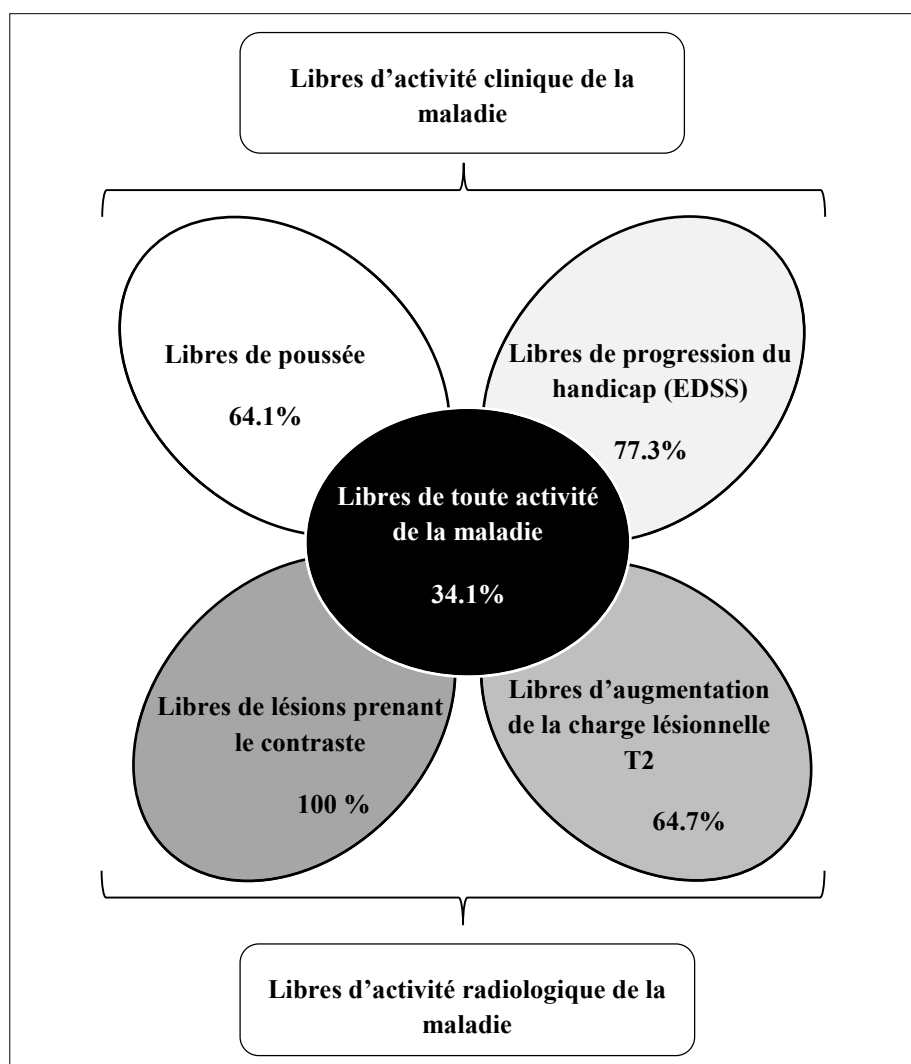


Figure 18 : Liberté d'activité clinique, radiologique et globale de la maladie.

5.6.2 DONNEES DE TOLERANCE

Cinquante-huit patients ont présenté au moins un effet indésirable non grave pendant les 2 ans de traitement soit 81.7 %. Treize patients ont présenté au moins un effet indésirable grave pendant les 2 ans de traitement soit 18.3 %.

5.6.2.1 EVENEMENTS INDESIRABLES NON GRAVES CLINIQUES (EING)

L'incidence globale des épisodes infectieux était de 60.6 %. Les infections étaient la plupart du temps de sévérité faible à modérée et ne conduisaient pas à la nécessité d'arrêt du traitement. Les infections les plus fréquentes étaient : rhinopharyngite virale chez 36.6 % des patients, infection urinaire bactérienne chez 24 %, infection respiratoire haute virale chez 17 % et sinusite / otite chez 8.5 % des patients. A noter la survenue d'un herpès labial chez 2 patientes, respectivement à la 6^{ème} et 21^{ème} cure.

Des réactions allergiques cutanéomuqueuses (prurit, eczéma, érythème) ont par ailleurs été observées chez 9 patients soit 12.7 %, survenant en moyenne à la 3^{ème} ou 4^{ème} cure.

La fatigue était retrouvée chez 70.4 % des patients survenant principalement dès les 3 premières cures. Un syndrome pseudo-grippal était observé chez 5.6 % des patients dont seul un patient avait présenté cet effet indésirable avec un traitement par IFN. Des troubles neurologiques divers (moteurs, sensitifs, cérébello-vestibulaire ou visuels) étaient constatés chez 54.9 % des patients avec une prédominance de troubles sensitifs paresthésiques ou dysesthésiques. Enfin des céphalées et des douleurs étaient évoqués par 25 patients soit 35.2 %, de même que des troubles psychiatriques étaient retrouvés chez 18.3 %, principalement à type de fléchissement thymique.

De rares événements indésirables ont été observés : une folliculite de cuisse, une pédiculose, une kératose séborrhéique, deux purpuras, deux pertes des cheveux sans alopecie, une algoneurodystrophie, une cataracte, une hypotension nocturne, une tendinite calcifiante d'épaule, une tendinite, une lithiase urinaire, une tachycardie, une toux, un syndrome de Raynaud, une gingivorragie et une galactorrhée avec hyperprolactinémie.

5.6.2.2 EVENEMENTS INDESIRABLES NON GRAVES BIOLOGIQUES

Trente-huit patients soit 53.5 % ont présenté des modifications de leurs paramètres biologiques avec : une hyperlymphocytose chez 32.4 % des patients, apparaissant le plus souvent lors des 6 premiers mois de traitement ; une hyperéosinophilie chez 8.4 % et une augmentation des Gamma-GT chez 5.6 %.

EING cliniques et biologiques rencontrés lors des 2 ans de traitement par Natalizumab (NTZ)	
	n (%)
Infections	43 (60.6)
<i>Rhinopharyngite</i>	26 (36.6)
<i>Infection urinaire</i>	17 (23.9)
<i>Infection respiratoire virale haute</i>	12 (16.9)
<i>Sinusite / otite</i>	6 (8.4)
<i>Infection pulmonaire</i>	4 (5.6)
<i>Gastro-entérite</i>	3 (4.2)
<i>Herpès</i>	2 (2.8)
<i>Infection uro-génitales</i>	2 (2.8)
<i>Grippe</i>	1 (1.4)
Syndrome pseudo-grippal	4 (5.6)
Fatigue	50 (70.4)
Symptômes neurologiques	39 (54.9)
Troubles psychiatriques	13 (18.3)
<i>Dépression / fléchissement thymique</i>	12 (16.9)
<i>Délire / Manie / agitation psychomotrice</i>	1 (1.4)
Troubles cutanés	9 (12.7)
<i>Prurit</i>	4 (5.6)
<i>Eruption</i>	5 (7.0)
Troubles digestifs	7 (9.9)
<i>Nausées</i>	1 (1.4)
<i>Constipation</i>	2 (2.8)
<i>Diarrhée</i>	2 (2.8)
<i>Douleurs</i>	2 (2.8)
Modification pondérale	4 (5.6)
<i>Prise de poids</i>	3 (4.2)
<i>Perte de poids</i>	1 (1.4)
Céphalées	25 (35.2)
Douleur	25 (35.2)
Anomalies biologiques totales	38 (53.5)
<i>Hyperlymphocytose</i>	23 (32.4)
<i>Hyperéosinophilie</i>	6 (8.4)
<i>Anémie</i>	5 (7.0)
<i>Thrombopénie</i>	2 (2.8)
<i>Monocytose</i>	2 (2.8)
<i>Neutropénie</i>	1 (1.4)
<i>Augmentation des Gamma GT</i>	4 (5.6)
<i>Cytolyse</i>	3 (4.2)

Tableau 9 : EING cliniques et biologiques lors du traitement par Natalizumab (NTZ).

Le contrôle du bilan biologique réalisé en pré-thérapeutique (dosage pondéral des Ig et typage lymphocytaire) a été effectué chez 37 des 53 patients ayant reçu 2 ans de traitement soit 69.8 %. Concernant le dosage pondéral des immunoglobulines une diminution significative des IgG et IgM était observée ($p < 0.001$). Au contraire, le typage lymphocytaire de contrôle à 2 ans de traitement mettait en évidence une augmentation significative des CD4 ainsi que des CD8.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 13.

Cohorte Rouennaise		Avant Natalizumab (NTZ)	A 2 ans de Natalizumab (NTZ)	
Nombre de patients		37	37	<i>p</i>
Dosage pondéral des Ig (g / l) (moy ± écart type)	<i>IgG</i>	9.6 ± 2.2	8.9 ± 2.1	< 0.001
	<i>IgA</i>	2.1 ± 0.8	2.0 ± 0.7	0.10
	<i>IgM</i>	1.2 ± 0.6	0.7 ± 0.4	< 0.001
Typage lymphocytaire (Giga / l) (moy ± écart type)	<i>CD4</i>	0.96 ± 0.44	1.35 ± 0.48	< 0.001
	<i>CD8</i>	0.43 ± 0.21	0.70 ± 0.3	< 0.001

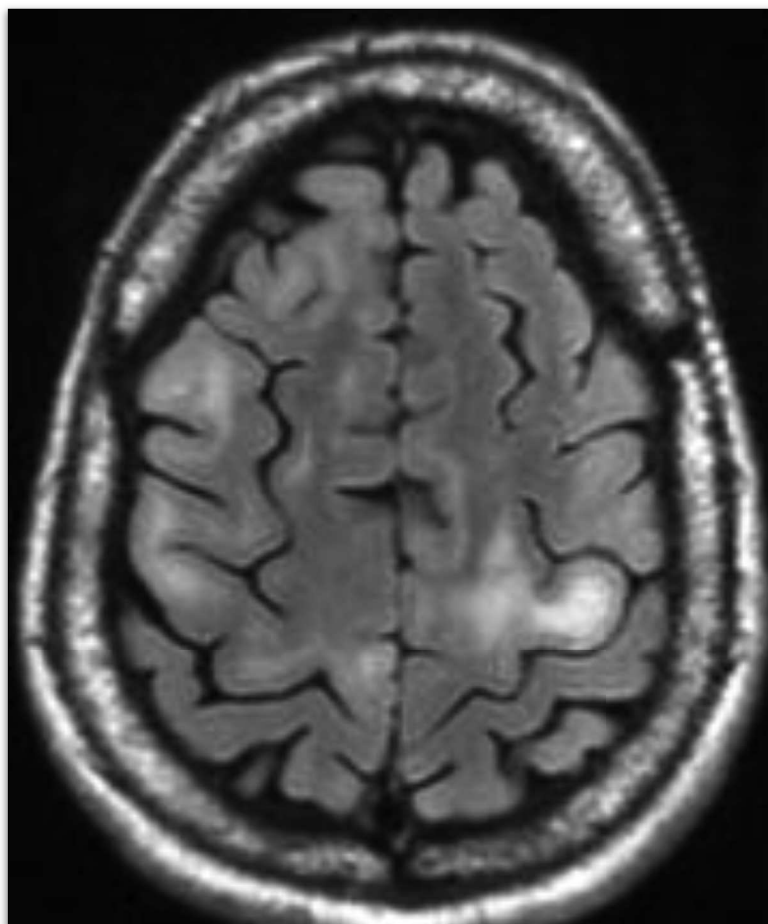
Tableau 10 : Evolution des paramètres immunologiques sous Natalizumab (NTZ).

5.6.2.3 EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES (EIG)

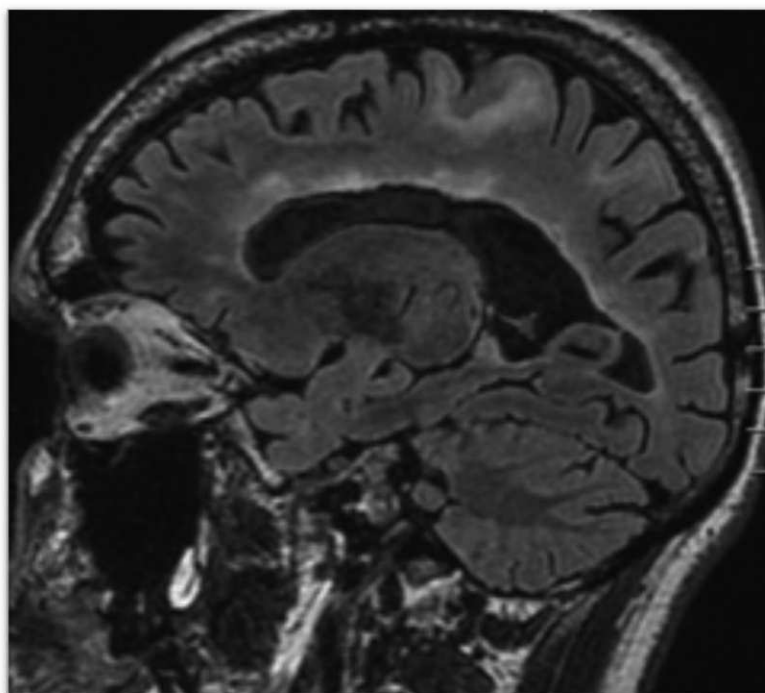
Une infection sévère a été observée chez 8.5 % des patients avec notamment deux cas de pneumopathies bactériennes, une LEMP et une méningite à VZV.

Un cas de LEMP a donc été retrouvé dans les deux ans de suivi. Il s'agissait d'un patient de 45 ans présentant une SEP de forme récurrente-rémittente depuis 14 ans et traité par NTZ depuis 14 mois. Ses traitements antérieurs ne comprenaient que de l'IFN β 1a et de l'Acétate de Glatiramère. La dégradation progressive de son état neurologique sur 6 mois avec des troubles de la marche, a conduit son neurologue à contrôler l'IRM cérébrale.

Cette dernière a retrouvé l'apparition d'hypersignaux sous corticaux au niveau des fibres en U bi-frontales ainsi qu'au niveau pariétal gauche non rehaussées par le produit de contraste. Ces images, absentes sur l'IRM de surveillance réalisée 6 mois auparavant, étaient compatibles avec des lésions de LEMP (Imagerie 1 et 2). La ponction lombaire objectivant la présence de JCV, un traitement par échanges plasmatiques (5 cures) a été réalisé. Cependant 2 semaines après, le patient continuant de s'aggraver, une corticothérapie per os a été débutée dans l'hypothèse d'un SRIS. Malheureusement, l'état clinique a continué à se dégrader et le patient est décédé 2 mois plus tard. Ce patient présentait un seul des 3 facteurs de risque reconnus de LEMP : une sérologie JCV positive.



Imagerie 1 : Lésions IRM de LEMP de notre patient de 45 ans.



Imagerie 2 : Lésions IRM de LEMP de notre patient de 45 ans.

Par ailleurs, un cas de méningite à VZV a été observée chez une patiente de 37 ans présentant une SEP de forme récurrente-rémittente depuis 3.5 ans (Bourre et al. 2013). Au décours de la 14^{ème} cure de NTZ, la patiente a consulté aux urgences du CHU de Rouen pour des céphalées en coup de tonnerre. Elle était fébrile et se plaignait de photophobie, mais n'avait aucun signes méningés. L'examen neurologique était normal et elle ne présentait aucunes lésions cutanées. L'imagerie cérébrale n'a révélé ni saignement ni malformation vasculaire et une ponction lombaire a donc été réalisée. Celle-ci a objectivé une hyperprotéinorachie modérée (0.68 g / L), une glycorachie normale (3.5 g / L), et une augmentation de la cellularité avec 33 leucocytes dans le LCR majoritairement lymphocytaires et aucun germe. Les analyses du LCR par Polymerase Chain Reaction (PCR) se sont avérées négatives pour l'Herpès Simplex Virus (HSV), le virus d'Epstein-Barr (EBV), le cytomegalovirus (CMV), l'adénovirus et les entérovirus, mais positive pour le Varicelle Zona Virus (VZV). Elle a été traitée avec Acyclovir IV pendant 14 jours permettant la disparition des céphalées.

Aucun cas de néoplasie n'a été rapporté.

Deux patients soit 2.8 %, ont présenté une réaction d'hypersensibilité (conduisant à l'arrêt du traitement), dont un urticaire géant survenu au décours immédiat de la 2^{ème} perfusion, un œdème de la langue également survenu au décours de la 2^{ème} perfusion. A noter chez une patiente, la survenue d'une hépatite biologique suite à la première perfusion, ayant nécessité l'arrêt du traitement et sa contre-indication ultérieure.

EIG rencontrés lors des 2 ans de traitement par Natalizumab (NTZ)	
Infections	6 (8.4 %)
<i>LEMP</i>	1 (1.4 %)
<i>Méningite VZV</i>	1 (1.4 %)
<i>Infection respiratoire</i>	2 (2.8 %)
<i>Infection urinaire</i>	1 (1.4 %)
<i>Infection ORL</i>	1 (1.4 %)
Poussées	5 (7.0 %)
Hypersensibilité	2 (2.8 %)
Hépatite	1 (1.4 %)
Troubles visuels	1 (1.4 %)
Tentative de suicide / alcoolisation aigue	1 (1.4 %)
Chute avec traumatisme crânien	1 (1.4 %)
Décès	1 (1.4 %)

Tableau 11 : EIG lors du traitement par Natalizumab (NTZ)

n (%)

5.6.2.4 ARRET PRECOCE DU TRAITEMENT

Dix-huit patients n'ont pas effectué les 2 ans de traitement par NTZ soit 25.3% de la cohorte.

Les raisons de l'arrêt du traitement étaient principalement en lien avec :

- une intolérance chez 3 (4.2 %) patients.
- la survenue d'un évènement indésirable grave chez 2 (2.8 %) patients.
- une inefficacité thérapeutique chez 3 (4.2 %) patients.
- un risque de LEMP élevé chez 3 (4.2 %) patients.
- des convenances personnelles chez 2 (2.8 %) patients.
- la crainte de développer une LEMP chez une patiente.
- une grossesse programmée chez une patiente.

L'arrêt du traitement compte tenu d'un risque de LEMP trop élevé, se faisait en concertation entre le praticien et le patient ainsi qu'en fonction des critères suivants : réalisation de plus de 24 perfusions soit plus de 2 ans de traitement, exposition préalable à un autre traitement immunosuppresseur et statut sérologique JCV.

Au total, 5 patients (7.0 %) ont arrêté le traitement pour un effet indésirable grave, avec un délai médian entre l'instauration et l'arrêt du traitement de 2 perfusions [1-13].

Ces patients avaient un âge moyen de 44.2 ± 12.9 ans, une durée de la maladie avant instauration du traitement de 10.7 ± 6.4 ans, un EDSS moyen pré-thérapeutique de 4.5 ± 2.7 et un TAP calculé sur les 2 ans précédents l'instauration du Natalizumab de 1.6 ± 0.5 .

Tous ces patients avaient bénéficié du Natalizumab en relais de première intention après un traitement bien conduit par immunomodulateurs et aucun n'avait reçu de traitement immunosuppresseurs au préalable.

5.6.3 COMPARAISON DES 2 GROUPES DE PATIENTS AYANT REALISE OU NON LES 2 ANS DE TRAITEMENT

La comparaison des données démographiques, anamnestiques et radiologiques entre les 53 patients ayant réalisés les deux ans de traitement et les 18 patients n'ayant pas reçu les deux ans de traitement, est résumé dans le tableau 16.

Comparaison des données démographiques, cliniques et IRM initiales des 2 groupes de patients ayant ou non effectués les 2 ans de traitement.			
	2 ans de traitement	< 2 ans de traitement	P
Nombre de patients	53	18	
Age *	43.8 ± 11.1	40.9 ± 8.5	0.32
Sexe ratio F/H	2.12	2	1
Age au début de la maladie *	28.7 ± 8.9	28.4 ± 7.9	0.90
Type : RR / SP avec poussées	48 / 4	16 / 2	0,64
Durée (mois) de la maladie avant NTZ *	123.3 ± 79.7	100.2 ± 74.2	0.28
EDSS avant NTZ *	3.8 ± 1.9	3.3 ± 2.4	0.37
Age à l'instauration du NTZ *	39.1 ± 10.3	37 ± 9.1	0.44
TAP A-1*	2.0 ± 0.9	1.7 ± 0.7	0.20
Forme agressive / relais 1ère intention	2 / 51	2 / 16	0,26
Traitement de fond avant NTZ (%)	98.1	94.5	0,44
Immunosuppresseur (%)	7.5	22.2	0,19
Immunomodulateur (%)	98.1	88.9	0,16
Immunosuppresseur ET immunomodulateur (%)	7.5	16.7	0,36
Aucun traitement de fond avant NTZ (%)	1.9	5.5	0,45
Pourcentage avec lésion gado +	59.6	86.6	0.04
Nombre moyen de lésions gado + *	2.5 ± 4.4	2.5 ± 2.4	1
Charge lésionnelle T2 *	22.3 ± 16.2	19.7 ± 16.2	0.72

Tableau 12 : Comparaison des données démographiques, cliniques et IRM initiales des 2 groupes de patients ayant ou non effectués les 2 ans de traitement.

NTZ = Natalizumab ; TAP A-1: Taux annualisé de poussée de l'année précédant l'instauration du Natalizumab (NTZ)

* (moyenne ± écart type) ; gado + = lésions se réhaussant après injection de gadolinium.

Cette comparaison des données démographiques, cliniques et radiologiques initiales entre les 2 groupes de patients ne montre aucune différence significative en dehors du pourcentage de patients présentant une prise de contraste IRM significativement plus faible chez ceux ayant réalisé les deux ans de traitement ($p = 0.05$).

Cependant chez les patients ayant effectué ≥ 2 ans de traitement, on notait une tendance à une moyenne d'âge plus élevée, une durée de maladie plus importante, une activité inflammatoire clinique plus élevée que les patients n'ayant pas poursuivi le traitement au moins 2 ans.

5.7 COMPARAISON DE LA COHORTE ROUENNAISE A L'ETUDE AFFIRM ET AUX AUTRES ETUDES FRANÇAISES

5.7.1 COMPARAISON DES DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET RADIOLOGIQUES INITIALES AINSI QUE DES DONNEES D'EFFICACITE A 2 ANS

A l'instauration du traitement, les patients notre cohorte étaient significativement plus âgés que ceux des cohortes AFFIRM, BIONAT et de MELIN ($p < 0.001$). Ils avaient une durée d'évolution de la maladie moins longue que celle constatée chez les patients de la cohorte BIONAT ($p = 0.03$) mais plus longue que dans la cohorte de MELIN ($p = 0.03$).

Le taux annualisé de poussée estimé sur les 12 mois précédant l'instauration du NTZ (TAP A-1) n'était pas significativement différent de la cohorte AFFIRM ($p = 0.08$) mais s'avérait significativement plus faible que celui observé dans les cohortes BIONAT et de MELIN ($p < 0.001$). De plus, 53 % des patients de notre cohorte avaient présenté au moins 2 poussées contre 40 % dans l'étude AFFIRM ($p = 0.03$).

Pour rappel dans l'étude pivot AFFIRM, étaient exclus les patients ayant bénéficié d'un traitement par Interféron, Acétate de Glatiramère, Cyclosporine, Azathioprine et Methotrexate dans les 6 mois précédant l'introduction du NTZ ou par Cyclophosphamide et Mitoxantrone dans l'année précédant l'introduction du NTZ. Comparativement aux cohortes françaises BIONAT et de MELIN, la proportion de patients ayant reçu plus de 6 mois de traitement immunomodulateur avant l'introduction du NTZ était similaire dans notre cohorte et la cohorte BIONAT ($p = 0.08$) et supérieure dans notre cohorte par rapport à la cohorte de MELIN ($p = 0.03$).

Le pourcentage de patient présentant des lésions actives prenant le contraste, s'avérait similaire à celui retrouvé dans la cohorte BIONAT ($p = 0.80$) mais significativement supérieur à celui observée dans les cohortes AFFIRM et de MELIN.

Le taux annualisé de poussée à 2 ans de traitement (TAP A+2) était significativement moins important comparativement à la cohorte de MELIN (0.3 vs 0.6 ; $p = 0.009$) et ne différait pas de façon significative de celui retrouvé dans la cohorte BIONAT (0.3 vs 0.3 ; $p = 0.91$). Le score EDSS moyen à 2 ans de traitement obtenu dans notre cohorte semble concordant avec celui constaté dans l'étude de MELIN, avec une absence de progression du handicap chez plus de 75 % des patients. Concernant les données du contrôle IRM à 2 ans de traitement, une réduction plus importante de la charge lésionnelle T2 était constatée dans notre cohorte comparativement à celle observée dans l'étude AFFIRM ($p < 0.001$) alors qu'il ne s'agissait que d'une tendance pour les patients présentant une prise de contraste IRM.

	<u>Cohorte Rouennaise</u>	<u>Etude AFFIRM</u>		<u>Etude BIONAT</u>		<u>Etude MELIN</u>	
Nombre de patients / p	71	627	<i>p</i>	1204	<i>p</i>	180	<i>p</i>
Age	43.1 ± 10.5	35.6 ± 8.5	< 0.001	36.7 ± 9.8	< 0.001	35.3 ± 10.5	< 0.001
Sexe ratio F/M	2.08	2.52	0.49	3.21	0.12	2	1
Durée de la maladie en années avant NTZ *	9.8 ± 6.5	NF	NA	11.6 +/- 6.9	0.03	7.8 +/- 6.5	0.03
EDSS avant NTZ *	3.7 ± 2.1	2.3 ± 1.2	< 0.001	3.4 ± 1.7	0.12	3.8 ± 1.5	0.91
TAP A-1 *	1.7 ± 0.9	1.5 ± 0.9	0.08	2.1 ± 1.1	< 0.001	2.2 ± 1.2	< 0.001
IMD avant NTZ (%)	95,7	NF	NA	88.9	0.08	86.0	0.03
IMS avant NTZ (%)	11,3	NF	NA	20.1	0.09	NF	NA
Nombre de patients / p	53	575	<i>p</i>	793	<i>p</i>	180	<i>p</i>
EDSS à 2 ans de NTZ *	3.9 ± 1.8	NF	NA	NF	NA	3.6 ± 1.8	0.31
TAP A+1 *	0.3 ± 0.5	0.27	NA	0.4 ± 0.8	0.13	NF	NA
TAP A+2 *	0.3 ± 0.5	0.24	NA	0.3 ± 0.6	0.91	0.6 ± 0.7	0.009
DELTA TAP (A-1 vs A+2) (%)	- 82.3	- 68	0.03	- 81.2	0.86	-74.5	0.27
Nombre de patients	63	627	<i>p</i>	1204	<i>p</i>	180	<i>p</i>
(%) patients avec ≥ 1 lésion gado + avant NTZ	65.1	51	0.02	63.8	0.8	46.1	0.005
Nombre de lésions gado + avant NTZ *	2.4 ± 3.9	2.2 ± 4.7	0.8	1.2 ± 3.0	0.02	1.1 ± 1.6	0.01
Nombre de lésions HT2 avant NTZ *	21.9 ± 15.9	NF	NA	NF	NA	NF	NA
Nombre de patients	41	627	<i>p</i>				
(%) patients avec ≥1 lésion gado + à 2 ans de NTZ	0	3	0,62				
Nb de lésions gado + à 2 ans de NTZ*	0	0.1 ± 1.4	0,07				
Nb de nouvelles lésions HT2 à 2 ans de NTZ*	0.2 ± 0.01	1.9 ± 9.2	< 0,001				

Tableau 13 : Comparaison des données démographiques, cliniques et radiologiques initiales ; de l'évolution du TAP et de l'EDSS sous Natalizumab et de l'évolution des données IRM à 2 ans de traitement entre notre cohorte et les cohortes AFFIRM, BIONAT et de MELIN.

TAP A-1 : Taux annualisé de poussée pré-Natalizumab estimé sur l'année précédant son instauration.

TAP A+1 : Taux annualisé de poussée après 1 an sous Natalizumab.

TAP A+2 : Taux annualisé de poussée après 2 ans sous Natalizumab.

NTZ : Natalizumab ; HT2 : lésions en hypersignal en séquence pondérée T2 ; NF : Non Fait ; NA : Non applicable

* (moyenne ± écart type) ; (%) : Pourcentage de patients de la cohorte concernée.

Par ailleurs, une réduction plus importante du taux annualisé de poussée était obtenue dans notre cohorte comparativement aux résultats de l'étude AFFIRM (82.3 % vs 68 % ; *p* = 0.03) avec une tendance identique mais non significative en comparaison aux autres cohortes françaises BIONAT et de MELIN (respectivement 82.3 % vs 81.2 % et 74.5 %).

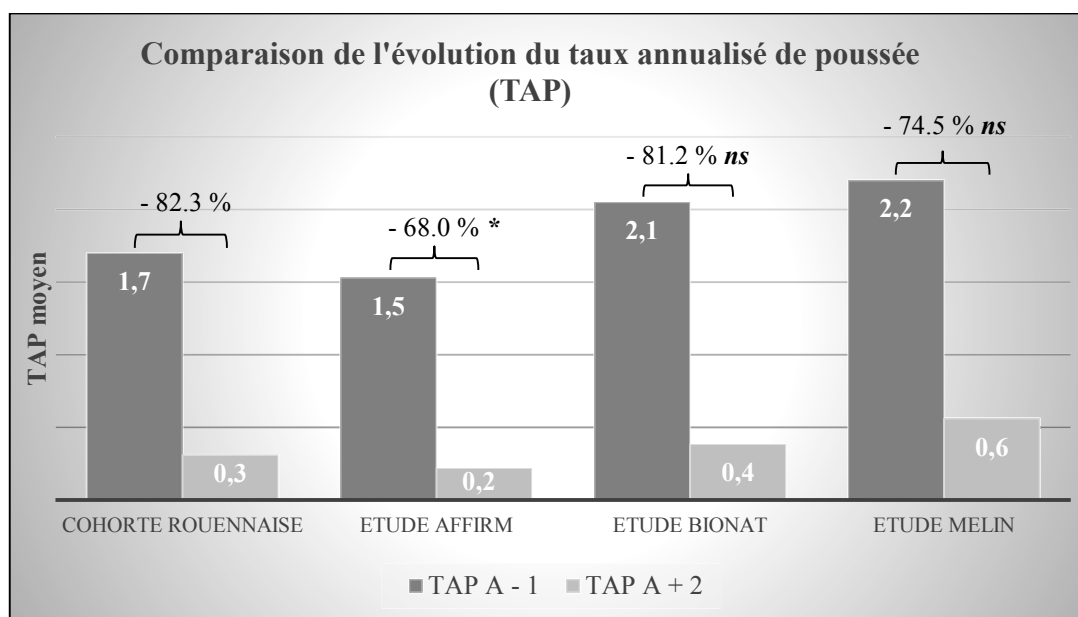


Figure 19 : Analyse comparative de l'évolution du taux annualisé de poussée sous Natalizumab à 2 ans entre les cohortes AFFIRM, BIONAT et de MELIN.

* $p = 0,03$; ns : non significatif ;

TAP A-1 : Taux annualisé de poussée pré-Natalizumab dans l'année précédente.

TAP A+2 : Taux annualisé de poussée après 2 ans sous Natalizumab.

Enfin lorsqu'on regarde la proportion de patients libres d'activité de la maladie (clinique, radiologique ou combinée), la seule donnée significative est une proportion plus importante de patients libres d'activité radiologique de la maladie au sein de la cohorte BIONAT par rapport à notre cohorte. Cependant bien que non significatives, certaines tendances semblent émerger telles qu'une moindre proportion de patients libres d'activité clinique de la maladie dans notre cohorte et les cohortes récentes BIONAT et MELIN en comparaison à l'étude pivot de référence AFFIRM. La proportion de patients libres de toute activité de la maladie semble quant à elle similaire entre les diverses cohortes en dehors de la cohorte BIONAT ou cette proportion apparaît plus importante notamment du fait d'un nombre de patients libres d'activité radiologique de la maladie nettement plus élevé.

	<u>Cohorte Rouennaise</u>	<u>Etude AFFIRM post hoc</u>	<i>p</i>	<u>Etude BIONAT</u>	<i>p</i>	<u>Etude MELIN</u>	<i>p</i>
Nombre de patients	53	575		1204		180	
Libres d'activité clinique de la maladie (%)	50,9	64	0,07	47,4	0,67	37,8	0,11
Libres d'activité radiologique de la maladie (%)	68,4	58	0,19	80,8	0,03	68,9	1
Libres de toute activité de la maladie (%)	34,1	37	0,77	45,6	0,12	33,3	1

Tableau 14 : Comparaison de la liberté d'activité de la maladie entre les cohortes Rouennaise, AFFIRM, BIONAT et de MELIN.

5.7.2 COMPARAISON DE LA TOLERANCE

Comme dans la cohorte BIONAT, les résultats immunobiologiques obtenus dans notre cohorte mettent en évidence une tendance à l'hyperlymphocytose prédominant sur les LT CD8+ avec une augmentation de l'ordre de 52.7 % des CD4 et de 57.8 % des CD8. Concernant les données du dosage pondéral des immunoglobulines, seule une réduction significative du taux d'IgM de 37 % était constatée après deux ans de traitement. En comparaison aux résultats immunologiques de contrôle à 2 ans de traitement de la cohorte BIONAT, seule l'augmentation des LT CD8+ était significativement moins importante dans notre cohorte ($p < 0.001$).

		<u>Cohorte Rouennaise</u>	<u>Etude BIONAT</u>	<i>p</i>
Nombre de patients		37	1204	
Dosage pondéral des Ig en g / l *	<i>IgG</i>	9.5 ± 2.1	9.1 ± 2.2	0.32
	<i>IgA</i>	2.0 ± 0.7	1.9 ± 0.8	0.44
	<i>IgM</i>	0.7 ± 0.4	0.7 ± 0.5	0.80
Typage lymphocytaire en Giga / l *	<i>CD4</i>	1.4 ± 0.5	1.5 ± 0.5	0.30
	<i>CD8</i>	0.6 ± 0.3	0.9 ± 0.3	< 0.001

Tableau 15 : Comparaison des données immunologiques à 2 ans de traitement par Natalizumab entre les cohortes rouennaise et BIONAT.

* en moyenne ± écart type.

Enfin comparativement aux données de la cohorte AFFIRM, il était constaté significativement moins d'effets indésirables non graves au sein de notre cohorte ($p < 0.001$) et notamment moins d'infections dans notre cohorte comparativement à la cohorte AFFIRM ($p = 0.009$).

	<u>Cohorte Rouennaise</u>	<u>Etude AFFIRM</u>	<i>p</i>
Arrêt total de traitement	25.3 %	12 %	0.005
Arrêt du traitement pour EI	7.0 %	6 %	1
EING	81.7 %	95 %	< 0,001
EIG	18.3 %	19 %	1
LEMP (nb)	1	NS	NA
Poussée	7.0 %	6 %	0,79
Hypersensibilité	2.8 %	4 %	1
Infection	60.6 %	79 %	0,009
Néoplasie (nb)	0	6	1

Tableau 16 : Comparaison des effets secondaires observés au sein des cohortes Rouennaise et AFFIRM.

6 DISCUSSION

Ce travail a donc permis d'évaluer les données d'efficacité et de tolérance du Natalizumab au sein de la cohorte rouennaise de patients SEP et de les comparer aux résultats déjà publiés (Etude pivot AFFIRM 2006, étude de MELIN 2012 et étude BIONAT 2014). (Polman et al. 2006b; Melin et al. 2011; O. Outteryck et al. 2014)

L'utilisation du Natalizumab au sein de notre cohorte s'est avérée efficace. Ainsi on notait une réduction de 84.2 % du nombre de poussées à deux ans par rapport au TAP pré thérapeutique calculé sur 2 ans ($p = 0.05$) et de 100 % du nombre de lésions IRM actives ($p < 0.001$). Par ailleurs, on relevait une absence de progression du handicap chez de 75 % de nos patients avec un profil de tolérance du produit globalement bon : la proportion d'effets indésirables graves responsables d'un arrêt du traitement était de l'ordre de 7 %. Enfin chez 7 patients présentant une forme secondairement progressive mais conservant une activité inflammatoire clinico-radiologique importante, on notait une réduction du TAP de 47%.

Les patients de notre cohorte présentaient les caractéristiques démographiques habituelles des patients atteints de SEP de forme récurrente-rémittente (Noseworthy et al. 2000). Cependant, notre cohorte était constituée de patients plus âgés (âge moyen de 43 ± 10.5 ans [25-71]) que dans l'étude pivot AFFIRM (35.6 ± 8.5 ans) ou les cohortes françaises BIONAT et MELIN (respectivement 36.7 ± 9.6 ans et 35.3 ± 10.5 ans) (Polman et al. 2006b; Melin et al. 2011; O. Outteryck et al. 2014). A noter que dans l'étude AFFIRM, les patients âgés de plus de 50 ans étaient exclus car il s'agissait de démontrer une efficacité thérapeutique. Ainsi les promoteurs ont-ils restreints les critères d'inclusion afin de ne sélectionner qu'une population homogène, avec un moindre risque de forme progressive et une activité inflammatoire plus importante.

Par ailleurs, notre population présentait initialement une activité inflammatoire clinique à l'inclusion similaire à celle de l'étude AFFIRM (TAP de 1.7 ± 0.9 vs 1.5 ± 0.9 respectivement ; $p = 0.08$) (Polman et al. 2006b). Cependant on notait une plus grande proportion de patients ayant présenté au moins 2 poussées dans l'année précédant l'instauration du Natalizumab (53 % vs 40 % ; $p = 0.03$). Ceci est concordant avec les données de l'imagerie qui retrouvaient une proportion de patients présentant au moins une lésion active prenant le contraste significativement supérieure à l'étude AFFIRM (65.1 % vs 51 %, $p = 0.02$). De plus, contrairement à l'étude AFFIRM, 94.4 % de nos patients bénéficiaient du Natalizumab en seconde intention suite à la persistance d'une activité inflammatoire malgré un traitement de fond bien conduit. Comparativement aux études plus récentes de MELIN et BIONAT, notre population présentait cependant un taux annualisé de poussées significativement inférieur (1.7 ± 0.9 vs 2.2 ± 1.2 et 2.1 ± 1.1 , respectivement pour MELIN et BIONAT; $p < 0.001$) (Melin et al. 2011; O. Outteryck et al. 2014). Ces différences

sont principalement liées au fait qu'une plus grande proportion de nos patients se sont vus prescrire le Natalizumab dans le cadre d'un échec de traitement de 1^{ère} ligne. Ainsi, il n'y avait que peu de poussées dans l'année précédant l'instauration du Natalizumab mais une activité IRM plus importante, s'agissant bien des critères d'indication du Natalizumab en seconde ligne.

Enfin, 7 patients présentant une SEP de forme progressive, ont malgré tout été traité par Natalizumab compte tenu d'une activité clinique et radiologique très inflammatoire de la maladie. Ils ont vu passé leur TAP de 2.1 ± 0.7 avant traitement à 1.1 ± 0.9 sous traitement soit une réduction de 47 %. Concernant l'activité remnographique, on notait une réduction de 100 % des lésions IRM actives. Malheureusement le faible nombre de patients impliqués ne nous permet pas d'en déduire des résultats significatifs. Cette prescription, hors AMM, reposait sur la conviction des cliniciens que la part inflammatoire de la maladie pourrait être contrôlée par le Natalizumab. En effet, il a été démontré une amélioration possible du handicap notamment relatives aux capacités de marche chez des patients présentant une forme progressive (Cadavid, Jurgensen, and Lee 2013). L'action du Natalizumab se ferait par le biais d'une réduction de l'inflammation intrathécale (notamment des marqueurs inflammatoires du LCR tels que l'ostéopontine) et une diminution des lésions axonales et démyélinisantes (Romme Christensen et al. 2014). Son impact plus global dans les formes progressives reste encore peu évalué et de plus amples données sont nécessaires afin de déterminer son intérêt et son bénéfice clinique. A ce titre, une étude de phase III (étude ASCEND en cours : A Clinical Study of the Efficacy of Natalizumab on reducing Disability Progression in Participants With Secondary Progressive Multiple Sclerosis) analyse l'activité du traitement contre placebo chez les patients présentant une SEP progressive avec une activité inflammatoire importante (poussées cliniques fréquentes). Cependant, ces données ouvrent la possibilité d'une nouvelle option thérapeutique chez ce type de patient.

Nos patients présentaient également un handicap initial plus sévère avec un EDSS moyen à l'inclusion supérieur à celui de l'étude AFFIRM (3.7 ± 2.1 vs 2.3 ± 1.2 respectivement ; $p < 0.001$). Ceci peut être expliqué par le recours plus tardif au Natalizumab dans notre cohorte par rapport à l'étude AFFIRM. Ainsi, on relève les mêmes niveaux de handicap initial que dans les autres cohortes françaises BIONAT et MELIN. Cependant, on a pu constater une évolution des prescriptions puisque le délai médian entre le début de la maladie et l'instauration du Natalizumab est passé de 10 ans [4.5-22.5] en 2007 à 5 ans [2.5-6.5] en 2013.

En effet, il a été clairement démontré une efficacité plus importante du traitement chez les patients présentant : un nombre moindre de traitement de fond antérieur, une durée de la maladie plus courte, une activité inflammatoire moindre (nombre de poussée dans l'année précédente le plus faible possible et moins de 2 lésions prenant le contraste à l'IRM de référence) et enfin un handicap initial moins important ($EDSS < 3$) (Luca Prosperini et al. 2012; L. Prosperini et al. 2012; Río et al. 2012; Kappos et al. 2013; Butzkueven et al. 2014a; Cobo-Calvo et al. 2015).

Nos résultats concernant l'efficacité du traitement en fonction des caractéristiques initiales de la maladie, notamment en termes d'activité inflammatoire (TAP) et de handicap (EDSS), ne retrouvent cependant pas de corrélation significative. Il est probable que le faible effectif de notre cohorte ne nous permette pas d'atteindre la puissance nécessaire pour le démontrer.

Le bilan pré-thérapeutique à la recherche d'une immunodépression (NFS, sérologie VIH, dosage pondéral des immunoglobulines et typage lymphocytaire) ainsi que celui permettant d'éliminer une éventuelle tuberculose latente, s'est avéré disponible de manière complète pour 90.1 % des patients. Le nombre de données manquantes concernant ce bilan est en grande partie lié au fait que celui-ci était régulièrement réalisé en dehors du CHU de Rouen. Malgré tout, aucune immunodépression préalable à la mise sous traitement n'a été constatée. Par ailleurs, chaque suspicion d'une tuberculose latente (n = 6, 9.4%) a fait l'objet d'un traitement antituberculeux par Rifampicine-Isoniazide (Rifinah®) pour une durée de trois mois. La tuberculose latente (LTB) est définie comme une infection tuberculeuse sans signes cliniques, radiologiques ou bactériologiques de la maladie. Selon les données de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS 2008), un tiers de la population mondiale présenterait une LTB (Web: www.who.int) et le risque annuel mondial de réactivation d'une infection latente serait de 0,1%. Ce risque est particulièrement élevé dans certaines populations, comme les patients immunodéprimés (Rose DN 2000). La réactivation d'une LTB est fréquente chez les patients atteints de maladies auto-immunes en raison, à la fois de l'immunosuppression induite par la maladie elle-même, mais également des thérapies immunosuppressives employées. Au cours des dernières années, l'utilisation d'anti-TNF s'est largement répandue conduisant à une augmentation des cas de réactivation de LTB (Gan et al. 2013). Ce fait a conduit à la proposition d'un ensemble de recommandations de sécurité pour le dépistage et la gestion des LTB chez les patients sous traitement anti-TNF (Gómez-Reino et al. 2003). La mise en œuvre de ces mesures a permis de réduire l'apparition de la tuberculose lors de l'instauration de traitement par anti-TNF (Carmona et al. 2005) En ce qui concerne la tuberculose « maladie », la principale réponse immunitaire protectrice contre une infection par *Mycobacterium tuberculosis* est l'activation des LTCD4 + et LTCD8 + spécifiques de l'Ag. La sécrétion d'IFN- γ par les LT conduit au confinement du bacille par les macrophages activés. Les mécanismes qui régissent le recrutement des lymphocytes circulants dans les poumons infectés par *M.tuberculosis* reposent notamment sur l'interaction entre l' α 4 β 1 intégrine (VLA-4) exprimé sur les leucocytes et son ligand VCAM-1 (vascular cell adhesion molécule-1). Ces molécules d'adhésion sont cruciales pour coordonner une réponse inflammatoire pulmonaire appropriée. Le traitement par Natalizumab induit donc une réduction significative du nombre de lymphocytes dans les poumons infectés par *M.tuberculosis* et peut favoriser la réactivation d'une LTB. Les recommandations de sécurité sur ce sujet restent encore limitées et elles sont principalement fondées sur des avis d'experts (R. Gold et al. 2007). Deux protocoles de sécurité principaux sont actuellement utilisés pour identifier une LTB chez

les patients porteurs d'une SEP qui reçoivent du Natalizumab. Le premier, proposé depuis 2007, se compose d'une radiographie pulmonaire de référence réalisée seulement chez les patients présentant des symptômes évocateurs de tuberculose ou ayant des antécédents de contage possible. En cas d'anomalies sur cette radiographies, les patients devront bénéficier d'un Quantiferon (dosage plasmatique d'IFN- γ) (R. Gold et al. 2007). Le second protocole proposé par les sociétés savantes de rhumatologie, se compose d'une IDR et une radiographie pulmonaire dans tous les cas (Gómez-Reino et al. 2003). Les patients devront bénéficier d'une prophylaxie par isoniazide si l'un des 3 critères suivants s'avère rempli : des antécédents de tuberculose non traitées ou partiellement traitées ou l'exposition à un cas actif de tuberculose, une radiographie pulmonaire montrant des arguments indiquant une infection tuberculeuse antérieure et une IDR \geq 5 mm. Le risque de développement d'une tuberculose sous Natalizumab a été inclus dans le plan de gestion des risques proposé par l'Agence européenne du médicament (EMA). Ainsi, sur l'ensemble des patients traités par Natalizumab, aucun cas de tuberculose n'a été rapporté. Cependant, la radiographie pulmonaire ne semble pas l'examen le plus approprié et l'IDR est parfois difficilement interprétable dans un contexte de traitement par immunomodulateur ou immunosuppresseur. La réalisation d'un Quantiferon semblerait plus sensible (Se QTF = 78-81 % vs Se IDR = 56-63 %) (Bartu, Havelkova, and Kopecka 2008) mais également plus spécifique permettant de déceler d'éventuels faux négatifs liés au déficit immunitaire (Kobashi et al. 2008). L'impact de l'utilisation de l'IDR ou du Quantiferon dans le dépistage de tuberculose latente et la décision de mise en place d'une antibioprofylaxie a notamment été étudié avant de débiter un traitement par anti-TNF dans le cadre de pathologies inflammatoires rhumatologiques ou gastroentérologiques. L'étude lilloise ETAT en 2010 (Mariette 2010), comparant l'IDR aux 2 tests Quantiferon gold TB et T-Spot TB (IGRA : Interferon Gamma Release Assay) chez les patients ayant un rhumatisme inflammatoire chronique ou une maladie de Crohn lors de l'initiation d'un traitement anti-TNF, a ainsi rapporté une discordance entre l'IDR et les IGRA dont les résultats n'étaient pas influencés par les traitements corticoïdes ou immunosuppresseurs (à l'inverse de l'IDR). Tous les patients ayant un IGRA positif étaient traités et aucun n'a développé de tuberculose maladie au décours. Une autre étude (Mariette et al. 2012) confirmait cette différence et stipulait que l'utilisation du Quantiferon à la place de l'IDR permettait de réduire de moitié la nécessité d'antibioprofylaxie antituberculeuse nécessaire avant la mise en route d'un anti-TNF sans observer la survenue de cas de tuberculose maladie au cours du suivi.

Chez les 20 (37.7 %) patients ayant eu une sérologie JCV avant la mise en route du traitement, celle-ci s'est avérée positive pour 11 (55 %) d'entre eux. La séroprévalence du JCV au sein de notre cohorte est donc concordante avec les données de la littérature où celle-ci est estimée entre 56 et 57 % (C. Bozic et al. 2014; Bhan et al. 2014; Kolasa et al. 2015). Parmi ceux-ci, une seule patiente (sur les 10 pour lesquels une analyse de l'évolution sérologique était possible) a vu sa sérologie se positiver alors que 9 patients ont conservé une sérologie stable et qu'aucun ne s'est

négatif. Cela correspond donc à un taux de séroconversion JCV dans notre cohorte de 10 %. Dans la littérature, ce taux varie entre 10 % (Trampe et al. 2012; Warnke et al. 2013) et plus de 25 % (Olivier Outteryck et al. 2013). Certains paramètres démographiques et relatifs à l'histoire de la maladie s'avèrent constituer des facteurs de risque de séroconversion tels qu'un âge élevé ou un nombre plus importants de perfusions de Natalizumab réalisées alors que d'autres tels que le sexe ou l'utilisation antérieure de traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs ne semblent pas influencer l'évolution de la sérologie (Lanzillo R, Liuzzi R, Amato L, et al. JCV antibodies index on natalizumab treatment: fluctuations and seroconversion. Multiple Sclerosis Journal. 2013;19(Suppl 11):P599). Enfin, l'évolution dans les tests (1^{ère} et 2^{ème} génération) sérologiques JCV aboutissant à une meilleure sensibilité de ceux-ci, est probablement responsable de certaines « fausses séroconversion » (Plavina et al. 2014).

Chez notre patiente dont la sérologie JCV s'est positivée, l'index value initial était à 0.1 et elle n'avait reçu aucun traitement immunosuppresseur au préalable. Compte tenu du faible nombre de patients dont l'index value initial était disponible puis contrôlé lors du traitement, il ne nous a pas été possible de réaliser d'analyse pour évaluer son impact sur les prescriptions (Plavina et al. 2014).

Au sein de notre cohorte, la diminution du taux annualisé de poussées de 82.3 % par rapport au TAP prétraitement sur 1 an (TAP A-1) et de 84.2 % par rapport au TAP prétraitement sur 2 ans (TAP A-2) associée à une réduction de 100 % des lésions prenant le contraste et une absence d'augmentation de la charge lésionnelle T2 en IRM dans près de 70 % des cas, confirme l'importante efficacité du Natalizumab (Polman et al. 2006b; Norman Putzki et al. 2010; N. Putzki et al. 2010; Melin et al. 2011; O. Outteryck et al. 2014; Pesch et al. 2014; Butzkueven et al. 2014a).

Par ailleurs, l'analyse post Hoc d'AFFIRM (Hutchinson et al. 2009) sur le sous-groupe de patients avec une SEP dite « active » (au moins deux poussées dans l'année précédant l'introduction du Natalizumab et au moins une lésion prenant le gadolinium à l'IRM initiale) plus proche des caractéristiques de notre population, retrouvait 68% de patients libres de poussées à 2 ans, taux similaire à celui observé dans notre cohorte (64.1 % à 2 ans). Ces résultats ont par ailleurs été retrouvés dans d'autres cohortes (Oturai et al. 2009)

Sur l'ensemble de notre cohorte de patients ayant reçu 2 ans de traitement (n = 53), le score EDSS moyen à 2 ans est resté globalement stable (3.8 ± 1.9 vs 3.9 ± 1.8). En analysant plus précisément, on notait que 56.6% des patients étaient stables (fluctuation maximale de 0.5 points), 22.6% s'étaient améliorés (diminution d'un point minimum) et 20.7% s'étaient aggravés. Par conséquent, l'absence de progression du handicap était observée chez plus de 75% des patients. Cependant, il faut tenir compte d'un possible biais induit par la non inclusion des patients ayant arrêté le traitement du fait d'une inefficacité ou d'un effet indésirable grave (5 patients soit 7 % de la cohorte initiale d'âge moyen 38.6 ± 8.0 ans, de durée de la maladie de 10.6

± 6.8 ans, d'EDSS moyen initial de 2.6 ± 2.8 et de TAP initial de 1.8 ± 0.8). D'autre part, il faut rappeler que le score EDSS est non linéaire et présente une reproductibilité interindividuelle parfois mauvaise pour les faibles scores (les patients ont eu des cotations de leur EDSS par différents examinateurs). L'analyse des capacités fonctionnelles, notamment dans la réalisation des activités de la vie quotidienne, pourrait être un élément plus informatif que le score EDSS, qui lui, est surtout centré sur l'atteinte motrice et la marche.

Dans notre cohorte, le contrôle de l'IRM cérébrale à 2 ans était disponible dans 77.4 % des cas et n'a montré aucune lésion active prenant le gadolinium chez 100 % des patients. Ce pourcentage, discrètement supérieur à celui constaté dans l'étude AFFIRM (97 %), n'en diffère pas significativement ($p = 0.62$). Cependant l'activité radiologique à l'instauration du traitement était significativement plus importante dans notre cohorte (65.1 % vs 51 % ; $p = 0.02$). Ainsi, bien que plus âgée avec une instauration du Natalizumab plus tardive dans l'évolution de la maladie, l'importante activité inflammatoire radiologique initiale de notre population confirme sa prédisposition à une meilleure réponse thérapeutique. Ces données confirment la nette activité anti-inflammatoire du Natalizumab. Par ailleurs, aucune augmentation de la charge lésionnelle T2 n'a été observée chez 64.7% de nos patients contre 57 % dans la cohorte AFFIRM (Données non analysées dans l'étude BIONAT et de MELIN où l'activité radiologique de la maladie était estimée uniquement la prise de contraste éventuelle).

Ainsi au sein de notre cohorte, 50.9 % des patients étaient libres d'activité clinique de la maladie, 68.4 % libres d'activité radiologique de la maladie et 34.1 % libres de toute activité de la maladie. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature dans laquelle ces résultats sont respectivement de l'ordre de 38-64 %, 58-85 % et 33-63 % (Havrdova et al. 2009; Norman Putzki et al. 2010; Sangalli et al. 2010; Melin et al. 2011; O. Outteryck et al. 2014; Cobo-Calvo et al. 2015) A noter, que la proportion la plus importante de patients libres d'activité clinique constatée dans les études AFFIRM et de Putzki semble en partie expliquée par les différences concernant les caractéristiques cliniques initiales de la maladie précédemment précisée pour l'étude AFFIRM ainsi qu'une évaluation réalisée à seulement 1 an de traitement pour l'étude de Putzki. Ainsi, dans l'étude post Hoc d'AFFIRM portant sur les patients avec une SEP très active (plus proche de notre cohorte), la proportion de patients libres de toute activité de la maladie était réduite à 27.4 % (Havrdova et al. 2009). Par ailleurs, la forte proportion de patients libres d'activité radiologique constatée dans l'étude de Cobo-Calvo et collaborateurs est notamment expliquée par le fait qu'ils ne prenaient pas en compte l'évolution de la charge lésionnelle T2. Enfin, les chiffres plus importants de patients libres de toute activité de la maladie dans les études de Putzki, Sangalli et Cobo-Calvo peuvent être expliqués par une analyse réalisée à seulement 1 an de traitement pour l'étude de Putzki, par l'absence de prise en compte du handicap dans l'activité clinique pour l'étude de Sangalli et l'absence de prise en compte de la charge lésionnelle T2 pour l'étude de Cobo-Calvo.

La tolérance du Natalizumab au sein de notre cohorte s'est avérée concordante avec les données de la littérature confirmant un profil de tolérance relativement favorable avec une majorité d'effets indésirables de gravité mineure. (Iaffaldano, D'Onghia, and Trojano 2009; Yára Dadalti Fragoso et al. 2013; O'Connor et al. 2014; Butzkueven et al. 2014a)

Environ 25 % de notre cohorte, n'a pas effectué les 2 ans de traitement par Natalizumab, proportion similaire à celles retrouvées dans la littérature où le pourcentage d'arrêt du traitement varie entre 17 et 27 % toutes raisons confondues (Melin et al. 2011; O'Connor et al. 2014; Planas, Martin, and Sospedra 2014; Pesch et al. 2014; Butzkueven et al. 2014b). Les raisons de l'arrêt du traitement étaient, par ordre de fréquence, une intolérance, la survenue d'un événement indésirable grave, un risque de LEMP élevé ou des convenances personnelles. Cinq patients (7.0 %) ont donc arrêté le traitement pour un effet indésirable grave, résultat également concordant avec la littérature ou celui-ci est estimé entre 5 et 10% (O'Connor et al. 2014; Butzkueven et al. 2014b). Comparativement à l'étude AFFIRM, il y avait donc significativement plus d'arrêt de traitement (25.3 % vs 12 % ; $p = 0.005$) alors qu'aucune différence significative n'était observée concernant l'arrêt du traitement du fait d'un effet secondaire. Notre étude a été réalisée alors que l'algorithme permettant de stratifier le risque de LEMP était appliqué. Ceci n'était pas le cas à l'époque d'AFFIRM. Au sein de notre cohorte, près de 5% des patients ont dû arrêter le traitement du fait d'un risque de LEMP trop élevé. De ce fait, il est possible que la différence observée entre les proportions d'arrêt de traitement dans notre étude et l'étude AFFIRM soit en partie liée aux précautions relatives au risque de LEMP. Dans l'étude de MELIN, une proportion similaire d'arrêt précoce du traitement (25.9 %) a été constatée et principalement en lien avec une suspicion de conversion en forme progressive (7.7 %), d'un effet secondaire immuno-allergique (5.2 %) ou d'un effet secondaire grave (2 %). A noter que dans l'étude de MELIN, les arrêts de traitement pour un risque élevé de LEMP n'étaient pas précisés (Melin et al. 2011). De même dans l'étude BIONAT, malgré moins d'arrêts précoces du traitement pour toute cause (17.8 %) que dans notre cohorte, le pourcentage d'arrêt du traitement en raison d'un effet secondaire grave s'avérait similaire (8.5 %) (O. Outteryck et al. 2014). Dans notre cohorte, une patiente a stoppé précocement le traitement de peur de développer une LEMP. Cette patiente ne présentait cependant qu'un seul facteur de risque connu de LEMP avec une sérologie JCV pré-thérapeutique positive mais un index value faible à 0.263. L'arrêt du traitement par « peur » de la LEMP est une donnée assez régulièrement évoquée dans les causes d'arrêt précoce du traitement. Cette crainte, bien que justifiée par les résultats des études de sécurité du Natalizumab, n'est pas toujours adaptée à la situation individuelle de chaque patient et relève probablement d'un défaut d'information. Elle touche aussi bien le patient que le praticien (Tur et al. 2012). Par ailleurs, l'étude de l'impact d'une sérologie JCV positive sur l'acceptation du traitement a montré une corrélation significative entre une séropositivité JCV et une augmentation de l'anxiété liée au traitement et donc d'un risque plus important d'arrêt du traitement (Rossum et al. 2014).

Treize patients ont présenté au moins un effet indésirable grave pendant les 2 ans de traitement soit 18.3 % de notre cohorte. Ceci correspond à la proportion moyenne d'effets indésirables graves constatée dans les études récentes de tolérance du Natalizumab (Melin et al. 2011; O'Connor et al. 2014; Planas, Martin, and Sospedra 2014; Pesch et al. 2014; Butzkueven et al. 2014b).

Dans notre cohorte, 1 cas de LEMP lors des 2 premières années de traitement a donc été observé. Compte tenu du faible nombre de patients dans notre cohorte, il n'était pas légitime de calculer une incidence ou une fréquence. Ce patient ne présentait qu'un facteur de risque de LEMP (une sérologie JCV positive) et a développé celle-ci à la 13^{ème} perfusion. Les symptômes ayant conduit à son diagnostic sont les symptômes habituellement retrouvés dans la littérature avec notamment des troubles de la marche. Cependant, il est à noter que malgré un suivi IRM régulier tel que recommandé dans le cadre d'un traitement par Natalizumab chez un patient JCV positif, aucune anomalie n'était visualisable sur le contrôle remnographique réalisé 6 mois auparavant. Ceci met donc en défaut les précautions actuelles et rappelle qu'il ne s'agit que de statistiques valables à l'échelle du groupe. Cet élément est particulièrement important à exposer au patient lors de la réévaluation du traitement.

Un cas d'hépatite a été rapporté dans notre cohorte et a conduit à l'arrêt du traitement. Celle-ci est survenue dès la première perfusion. Le Natalizumab, comme d'autres traitements immunosuppresseurs, a été associé à des atteintes hépatiques. Bien que ce ne soit pas un effet secondaire fréquent (pourtant près de 10 % des patients de notre cohorte ont présenté une altération des paramètres hépatiques biologiques), quelques cas ont été rapportés de patients atteints de SEP ayant développé des atteintes hépatiques graves après leur première perfusion de Natalizumab (Bezabeh et al. 2010; Lisotti et al. 2012). Ces patients ont ainsi présenté une augmentation des transaminases entre 10-50 fois la normale ainsi qu'une hyperbilirubinémie au niveau de 9 à 16 mg/dl et parfois des signes d'hépatite auto-immune avec production d'auto-anticorps. Ces événements indésirables apparaissant normalement après la première perfusion sont généralement résolus après l'arrêt du traitement. Bien que le mécanisme par lequel le Natalizumab provoque ces lésions hépatiques soit inconnu, il reste recommandé de surveiller le bilan hépatique ainsi que d'éventuels signes d'hépatite auto-immune ou d'infections virales atypiques avant et pendant le traitement par Natalizumab.

De façon moins habituelle, une de nos patientes a donc présenté une méningite à VZV. Par ailleurs, 2 de nos patients ont présenté un herpès labial lors des 2 ans de traitement. Par analogie avec les LEMP liées à la réactivation du JCV, il pourrait y avoir un risque de nouvelles infections ou réactivation d'autres infections virales du SNC en raison d'une baisse des LT CD4 dans le parenchyme cérébral sous traitement par Natalizumab. Plusieurs cas d'infections (méningites et encéphalites) à herpès simplex virus (HSV) ou de réactivation du Varicelle Zona Virus (VZV) responsables de méningites, méningomyélites, méningoradiculites et vascularites chez les patients

sous Natalizumab ont été rapportés (Shenoy et al. 2011; Kwiatkowski et al. 2012; Yara Dadalti Fragoso et al. 2013; Bourre et al. 2013; Yeung et al. 2013; Kobeleva et al. 2014). Par ailleurs, plusieurs études ont montré un taux d'éruptions herpétiques labiales trois fois plus important chez les patients SEP traités par Natalizumab que chez les patients non traités par Natalizumab (Scheiss 2009). Dans cette étude observationnelle, une analyse comparative des manifestations liées à l'HSV-1, l'HSV2, le VZV et l'EBV rapportées chez des témoins sains, des patients SEP traités par Natalizumab et des patients SEP recevant l'interféron, a été réalisée. Une plus grande susceptibilité à développer des lésions herpétiques labiales a été observée et des titres salivaires de VZV plus élevés dans la semaine suivant la perfusion chez les patients sous Natalizumab. Par ailleurs, une hausse significative du taux d'anticorps IgG anti-VZV chez les patients SEP traités par Natalizumab a été constatée dans une étude récente et pourrait indiquer une association entre un traitement par Natalizumab et un risque élevé de réactivation sub-clinique du VZV et/ou une éventuelle réinfection. (Kohlmann et al. 2015)

A noter qu'aucun cas de néoplasie bénigne ou maligne n'est à déplorer au sein de notre cohorte. Bien que peu fréquent (< 1 %), plusieurs études de sécurité rapportent malgré tout des cas de néoplasies principalement pulmonaires, thyroïdiennes, cutanées ou lymphatiques.

Cinquante-huit patients ont présenté au moins un effet indésirable non grave pendant les 2 ans de traitement soit 81.7 %. Ceci est significativement inférieur aux résultats retrouvés dans l'étude AFFIRM (81.7 % vs 95 % ; $p < 0.001$). Cette différence pourrait être en partie liée à un nombre significativement moins important d'infections bénignes rapportées au sein de notre cohorte, probablement du fait de l'amélioration de la prévention de celles-ci par l'information sur les précautions environnementales, l'amélioration de la prise en charge des troubles vésico-sphinctériens potentiellement pourvoyeurs d'infections urinaires et la réduction des bolus de corticoïdes nécessaires (du fait d'une réduction plus importante du nombre de poussées de la maladie dans notre cohorte). Une autre explication pourrait être le défaut de notification des effets indésirables dans la vie réelle.

La fatigue était retrouvée chez 70.4 % des patients survenant principalement dès les 3 premières cures. Dans notre cohorte, la fatigue apparaît donc beaucoup plus fréquente (70.4 % versus 27% dans AFFIRM). Toutefois, l'attribution de ce symptôme au traitement plus qu'à la maladie en elle-même reste difficile à établir. En effet, la forte prévalence de la fatigue dans notre cohorte pourrait être expliquée par un profil de maladie plus sévère que celui des patients de l'étude AFFIRM. La fatigue est un symptôme fréquent dans la SEP et régulièrement observée dans les divers études descriptives, de l'ordre de 53% à 90% (Strober 2015).

L'incidence globale des épisodes infectieux était moindre que dans l'étude AFFIRM et la plupart du temps de sévérité faible à modérée, ne conduisant pas à l'arrêt du traitement. Enfin la survenue de céphalées constituait, avec la fatigue et les infections bénignes, la majorité des effets

indésirables non graves rapportés. Celle-ci était estimée à 35.2 % des patients de la cohorte et s'avérait le plus souvent d'intensité légère à modérée, principalement au décours immédiat de la perfusion et rapidement résolutif spontanément ou après prise de paracétamol.

Trente-huit patients soit 53.5 % ont présenté des modifications de leurs paramètres biologiques avec : une hyper lymphocytose chez 32.4 % des patients, apparaissant le plus souvent lors des 6 premiers mois de traitement ; une hyper éosinophilie chez 8.4 %. Ces Changement biologiques s'avèrent cohérents avec les propriétés pharmacodynamiques de la molécule et la présence d'alpha 4 intégrine sur ces différents types cellulaires.(Bresch et al. 2012) Cependant, contrairement à l'étude de Bresch et collaborateurs, il ne semble pas exister de corrélation entre la survenue d'effets secondaires et la présence d'une hyper éosinophilie.

Ainsi le profil de tolérance du produit, est cohérent avec les études de sécurité déjà réalisées chez les patients SEP et confirme, en dehors du risque de LEMP qui est de mieux en mieux apprécié, un bénéfice non négligeable vis-à-vis des traitements de première intention moins efficaces et pour lesquels la tolérance ainsi que l'observance semble bien moins satisfaisante.

Notre étude souffre de quelques biais. Ainsi, nous n'avons pu obtenir un registre exhaustif du fait du caractère rétrospectif de notre étude, du fait qu'un certain nombre de nos patients aient été suivi auparavant dans d'autres centres et enfin du fait que certaines données notamment radiologiques trop anciennes, n'aient pas été conservées au CHU ou chez les neurologues libéraux.

Par ailleurs, compte tenu de nos critères d'inclusion assez strictes comportant notamment la nécessité de disposer d'un suivi complet de 2 ans après l'instauration du Natalizumab, l'effectif de notre cohorte s'avère relativement faible et ne permet pas d'analyse plus précise des effets secondaires rapportés et notamment le calcul d'incidence de ceux-ci.

Enfin, il est probable que certaines variations en terme de mesures ; que ce soit clinique, du fait d'une cotation du score EDSS par des examinateurs différents, ou radiologique, compte tenu de la réalisation du suivi IRM sur des machines différentes et parfois des séquences différentes (FLAIR vs cube FLAIR), aient pu diminuer la spécificité des analyses. Malgré tout, la relecture de l'ensemble des dossiers cliniques et IRM par un même examinateur a permis de limiter cet effet.

L'ensemble de ces résultats nous permet de confirmer l'impact du Natalizumab dans le traitement des SEP récurrente-rémittentes. Il permet également de confirmer le profil de tolérance relativement bon et supérieur à celui des traitements de première ligne, à condition de poursuivre la surveillance rapprochée des patients notamment vis à vis du risque de LEMP.

Nous confirmons également l'intérêt que pourrait avoir une prescription plus précoce du Natalizumab dans l'histoire de la maladie afin de limiter le plus tôt possible l'activité inflammatoire de la maladie responsable du handicap à long terme. De même, l'utilisation du

Natalizumab dans les formes progressives avec poussées, semble intéressante à poursuivre, compte tenu d'un profil de tolérance identique et d'un potentiel effet sur les symptômes altérant la qualité de vie des patients tels que les troubles de la marche. Cette indication fait d'ailleurs l'objet d'une étude en cours (Etude ASCEND).

Outre les effets secondaires connus tels que la LEMP, qui fait l'objet d'une surveillance spécifique, la survenue d'autres infections opportunistes telles que les infections à HSV et VZV potentiellement graves pourrait justifier au même titre que d'autres traitements de fond utilisés dans la SEP (comme le Fingolimod) la réalisation, lors du bilan pré-thérapeutique, de sérologies spécifiques. Par ailleurs, la persistance d'effets secondaires hépatiques incite à poursuivre la surveillance biologique régulière.

Enfin, compte tenu du faible nombre de patients ayant bénéficié de l'index value JCV, nous n'avons pu réaliser d'analyse statistique pour évaluer les risques de LEMP chez nos patients. Cependant, il semble important de colliger ces données afin de confirmer les résultats publiés par Palvina et éventuellement d'affiner encore plus la stratification de ce risque.

7 CONCLUSION

Cette étude concernant l'utilisation du Natalizumab chez des patients atteints d'une sclérose en plaques actives ou sévères, concorde avec les résultats des essais pivots et des études post marketing françaises réalisées sur le produit.

Elle décrit l'incidence des événements indésirables sans identifier de nouveau signal concernant la tolérance du produit. Cependant, elle met en évidence certains effets secondaires peu fréquents mais potentiellement graves (réactivation herpétique ou du VZV) qui au même titre que la LEMP, pourraient bénéficier d'un dépistage spécifique.

Elle permet de confirmer l'impact du Natalizumab en vie réelle et ce malgré une durée de la maladie relativement longue, que ce soit par la réduction des poussées et de la progression du handicap, que par la stabilisation de la charge lésionnelle T2 et la disparition des lésions IRM actives. Cette efficacité semblerait d'autant plus importante que le traitement est instauré précocement. Enfin il semblerait constituer une option thérapeutique séduisante pour les SEP de forme secondairement progressive conservant une activité inflammatoire. Cette dernière donnée est en cours d'investigation (étude ASCEND).

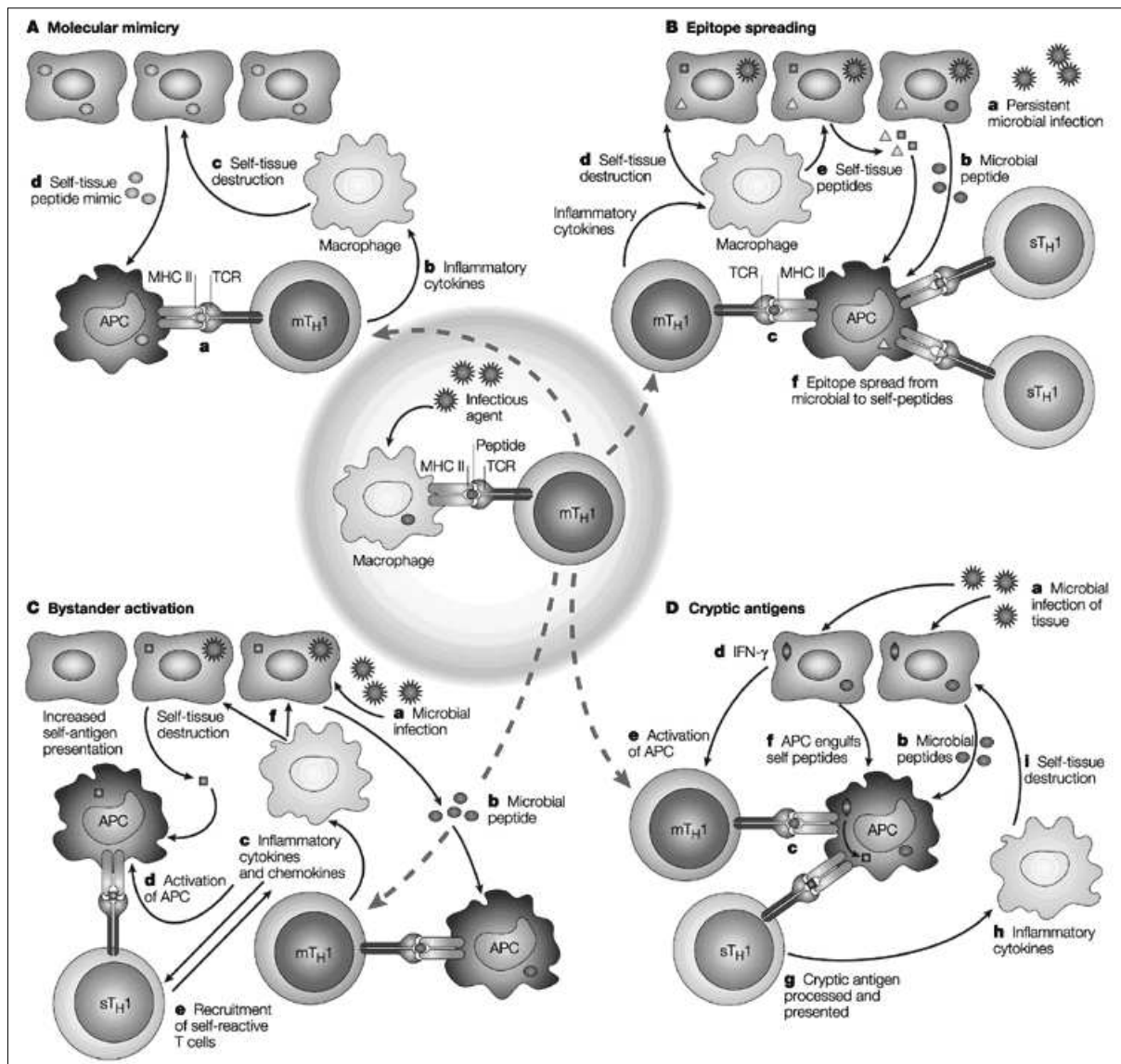
8 ANNEXES

8.1 CARACTERISTIQUES STRUCTURELLES ET IMMUNOLOGIQUES DES DIFFERENTS MODELES DE LESIONS DE SCLEROSE EN PLAQUES

Feature	Pattern I	Pattern II	Pattern III	Pattern IV
Inflammation				
Composition of Infiltrates				
CD3 T cells	197 ± 68	133 ± 18	145 ± 23	134 ± 71
Plasma cells	5.9 ± 1.9	9.3 ± 2.1	5.4 ± 1.6	3.8
Macrophages	1,158 ± 105	931 ± 71	842 ± 91	1,650 ± 30
C9neo	–	++	–	–
Demyelination				
Perivenous pattern	+	+	–	±
Lesion edge	Sharp	Sharp	Ill-defined	Sharp
Concentric pattern	0/10	0/45	8/25	0/3
Oligodendrocytes				
#OG in DM	295 ± 73	249 ± 30	51 ± 24	55 ± 55
DNA frag in OG	±	±	++APO	++PPWM
OG apoptosis	–	–	14–37%	–
Myelin protein loss	Even	Even	MAG >>	Even
			Others	
Remyelination				
Shadow plaques	++	++	–	–

(Lucchinetti et al. 2000)

8.2 HYPOTHESES MECANISTIQUES SOUS TENDANT LA RELATION VIRUS ET SEP.



A | mimétisme moléculaire B | Epitope spreading C | Bystander activation D | modèle de l'antigène Cryptic
(Vanderlugt and Miller 2002)

8.3 CRITERES DIAGNOSTIQUES DE SEP DE MC DONALD 2010.

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
≥ 2 attacks ^a ; objective clinical evidence of ≥ 2 lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack ^b	None ^c
≥ 2 attacks ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion	Dissemination in space, demonstrated by: ≥ 1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a further clinical attack ^a implicating a different CNS site
1 attack ^a ; objective clinical evidence of ≥ 2 lesions	Dissemination in time, demonstrated by: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
1 attack ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion (clinically isolated syndrome)	Dissemination in space and time, demonstrated by: For DIS: ≥ 1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a second clinical attack ^a implicating a different CNS site; and For DIT: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
Insidious neurological progression suggestive of MS (PPMS)	1 year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) plus 2 of 3 of the following criteria ^d : 1. Evidence for DIS in the brain based on ≥ 1 T2 lesions in the MS-characteristic (periventricular, juxtacortical, or infratentorial) regions 2. Evidence for DIS in the spinal cord based on ≥ 2 T2 lesions in the cord 3. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)

(Polman et al. 2011)

8.4 DISEASE MODIFYING THERAPIES FOR MULTIPLE SCLEROSIS IN 2015

Table 1 Main characteristics of available disease-modifying therapies for multiple sclerosis

Agent	Indication and line of therapy	Dosage, route and frequency	Clinical efficacy in placebo-controlled phase III trials	Tolerability issues	Safety issues
Interferon beta 1b	RR MS; SP MS with relapses; CIS First line	250 mcg <i>s.c.</i> every other day	34% reduction of ARR over two years (RR MS) 50% risk reduction of conversion to CD MS at two years (CIS) No statistically significant effect on disability progression	Flu-like syndrome; injection site reactions	Hepatotoxicity; myelotoxicity; autoimmune thyroiditis; microangiopathy; epileptic seizures (rare)
Interferon beta 1a	RR MS; CIS First line	30 mcg <i>i.m.</i> once a week	18% reduction of ARR over two years (RR MS) 44% risk reduction of conversion to CD MS at two years (CIS) No statistically significant effect on disability progression	Same as above	Same as above
Interferon beta 1a	RR MS; CIS First line	44 mcg <i>s.c.</i> three times a week	32% reduction of ARR over two years (RR MS) 45% risk reduction of conversion to CD MS at two years (CIS) 30% reduction of progression of disability at two years (RR MS)	Same as above	Same as above
Peginterferon beta 1a	RR MS First line	125 mcg <i>s.c.</i> every two weeks	36% reduction of ARR over one year	Same as above	Same as above
Glatiramer acetate	RR MS; CIS First line	20 mg <i>s.c.</i> every day	29% reduction of ARR over two years (RRMS) 45% risk reduction of conversion to CDMS at three years (CIS) No statistically significant effect on disability progression	Injection site reactions; post-injection reaction (chest pain, flushing and dyspnea)	Cutaneous necrosis; anaphylaxis (rare)
Mitoxantrone	RR MS; SP MS; PR MS Second or third line	12 mg/m ² <i>i.v.</i> every three months or 8 mg/m ² <i>i.v.</i> every month	65% reduction of relapse risk over two years (mostly in RR MS) ^[60] 66% reduction of risk of disability progression at two years (mostly in RR MS) ^[60]	Nausea/vomiting; amenorrhea/infertility; alopecia; blue discoloration of sclera and urine	Infusion site tissue necrosis; myelotoxicity; infections; cardiotoxicity; acute leukemia
Natalizumab	RR MS Second line	300 mg <i>i.v.</i> every four weeks	68% reduction of ARR over two years 42% reduction of progression of disability at two years	Headache	Infusion associated reactions; anaphylaxis; infections; hepatotoxicity; progressive multifocal leukoencephalopathy
Fingolimod	RR MS Second line (first line in the United States)	0.5 mg per <i>os</i> every day	48%-54% reduction of ARR over two years 30% reduction of progression of disability at two years	Fatigue; headache	Bradycardia after first dose; lymphopenia; viral infections (VZV); macular edema; hepatotoxicity; hypertension
Teriflunomide	RR MS First line	14 mg per <i>os</i> every day	31%-36% reduction of ARR over one year or more 26%-32% reduction of progression of disability at one year or more	Nausea; diarrhea; alopecia	Myelotoxicity; hepatotoxicity; infections; peripheral neuropathy; pancreatic fibrosis; teratogenicity (requires accelerated elimination procedure)
Dimethyl fumarate	RR MS First line	240 mg per <i>os</i> twice a day	44%-53% reduction of ARR over two years 38% reduction of progression of disability at two years	Flushing; gastrointestinal symptoms; pruritus	Lymphopenia; progressive multifocal leukoencephalopathy
Alemtuzumab	RR MS Second or third line	12 mg/d <i>i.v.</i> for five days followed by 12 mg/d <i>i.v.</i> for three days one year after the first course	49%-55% reduction of ARR over two years compared to <i>s.c.</i> interferon beta 1a 42% reduction of progression of disability at two years compared to <i>s.c.</i> interferon beta 1a	Infusion associated reactions; myalgia; arthralgia; irregular menstruation	Infusion associated reactions; cytokine release syndrome; lymphopenia; infections; autoimmune thyroiditis; thrombocytopenic purpura; glomerulonephritis
Azathioprine ¹	MS of all types First or second line	2.5 mg/kg per <i>os</i> every day	23% relative risk reduction of the frequency of relapses over two years No statistically significant effect on disability progression at two and three years ^[60]	Gastrointestinal symptoms; photosensitivity; irregular menstruation/reduced fertility	Myelotoxicity; hepatotoxicity; lymphopenia; infections; acute pancreatitis; increased toxicity in subjects with thiopurine methyltransferase deficiency; malignancies (cumulative dose > 600 g)
Cyclophosphamide ¹	SP MS; PP MS Third line	1 g <i>i.v.</i> over three days or 500 mg <i>i.v.</i> over five days	No statistically significant effect on disability progression at two and three years ^[60]	Nausea/vomiting; amenorrhea/infertility; alopecia	Myelotoxicity; hepatotoxicity; infections; hemorrhagic cystitis; bladder cancer

(Gajofatto and Benedetti 2015)

8.5 SCORE DE RIO ET RIO MODIFIE

Rio Score		Modified Rio Score	
Criterion	Change over the first year	Criterion	Change over the first year
MRI criterion=0	≤2 active* T2 lesions	MRI criterion=0	≤4 (5) [‡] new T2 lesions
MRI criterion=1	>2 active T2 lesions	MRI criterion=1	>4 (5) [‡] new T2 lesions
Relapse criterion=0	No relapses	Relapse criterion=0	No relapses
Relapse criterion=1	≥1 relapse	Relapse criterion=1	1 relapse
		Relapse criterion=2	≥2 relapses
EDSS criterion=0	Increase in EDSS score of <1 point	Not included	Not included
EDSS criterion=1	Increase in EDSS score of ≥1 point, sustained over at least 6 months		
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. [‡] 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.			

(Sormani and De Stefano 2013)

8.6 BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

La recherche d'une éventuelle immunodépression se faisait par : la réalisation d'une numération formule sanguine (NFS), d'un dosage pondéral des immunoglobulines par immunoélectrophorèse des protéines sériques (IEPS), d'un typage des sous-populations lymphocytaires T (CD4+, CD8+) et par la réalisation d'une sérologie VIH.

La recherche d'une éventuelle tuberculose latente comprenait le plus souvent la réalisation d'une radiographie pulmonaire (RP) couplée à une intradermoréaction (IDR) à la tuberculine.

A noter que le diagnostic de tuberculose-infection latente chez une personne cliniquement asymptomatique avec une radiographie pulmonaire normale était porté lors de la positivité de l'IDR supérieure à 15 mm chez un sujet vacciné par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG), et lors d'une positivité de plus de 10 mm chez un sujet non vacciné (selon la Société de Pneumologie de Langue Française).

En cas de suspicion d'infection tuberculeuse, une antibiothérapie par Rifampicine-Isoniazide (Rifinah®) pendant 3 mois était prescrite.

9 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aktas, Orhan. "Natalizumab in Clinical Practice: Managing the Risks, Enjoying the Benefits." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 85, no. 11 (November 1, 2014): 1181–1181. doi:10.1136/jnnp-2013-307355.
- Antoniol, Caroline, and Bruno Stankoff. "Immunological Markers for PML Prediction in MS Patients Treated with Natalizumab." *Frontiers in Immunology* 5 (January 5, 2015). doi:10.3389/fimmu.2014.00668.
- Barten, Laurie J, Douglas R Allington, Kendra A Procacci, and Michael P Rivey. "New Approaches in the Management of Multiple Sclerosis." *Drug Design, Development and Therapy* 4 (November 24, 2010): 343–66. doi:10.2147/DDDT.S9331.
- Bartu, V., M. Havelkova, and E. Kopecka. "QuantiFERON®-TB Gold in the Diagnosis of Active Tuberculosis." *Journal of International Medical Research* 36, no. 3 (May 1, 2008): 434–37. doi:10.1177/147323000803600307.
- Bezabeh, S., C. M. Flowers, C. Kortepeter, and M. Avigan. "Clinically Significant Liver Injury in Patients Treated with Natalizumab." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 31, no. 9 (May 1, 2010): 1028–35. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04262.x.
- Bhan, Virender, Yves Lapierre, Mark S. Freedman, Pierre Duquette, Daniel Selchen, Vladimir Migounov, Len Walt, and Annie Zhang. "Anti-JC Virus Antibody Prevalence in Canadian MS Patients." *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 41, no. 06 (November 2014): 748–52. doi:10.1017/cjn.2014.32.
- Bourre, Bertrand, Romain Lefaucheur, Patrick Ahtoy, Floriane Travers, and Damien Fetter. "Varicella-Zoster Virus Acute Myelitis in a Patient with MS Treated with Natalizumab." *Neurology* 81, no. 22 (November 26, 2013): 1966–67. doi:10.1212/01.wnl.0000439052.05262.1d.
- Bozic, Carmen, Sandra Richman, Tatiana Plavina, Amy Natarajan, James V. Scanlon, Meena Subramanyam, Alfred Sandrock, and Gary Bloomgren. "Anti-John Cunningham Virus Antibody Prevalence in Multiple Sclerosis Patients: Baseline Results of STRATIFY-1." *Annals of Neurology* 70, no. 5 (November 1, 2011): 742–50. doi:10.1002/ana.22606.
- Bozic, C., M. Subramanyam, S. Richman, T. Plavina, A. Zhang, and B. Ticho. "Anti-JC Virus (JCV) Antibody Prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) Trial." *European Journal of Neurology* 21, no. 2 (February 1, 2014): 299–304. doi:10.1111/ene.12304.
- Brassat, David. "[Pathophysiology of multiple sclerosis]." *Presse Médicale (Paris, France: 1983)* 39, no. 3 (March 2010): 341–48. doi:10.1016/j.lpm.2009.12.001.
- Bresch, S., M. Cohen, F. Rocher, M. Laffon, P. Thomas, and C. Lebrun. "Anomalies hématologiques du natalizumab et sa signification clinique." *Revue Neurologique* 168, no. 2 (February 2012): 116–20. doi:10.1016/j.neurol.2011.07.013.
- Bujold, Janie, Catherine Boivin, Mohamed Amin, Jean-Pierre Bouchard, and Jacques Soucy. "Eosinophilic Fasciitis Occurring under Treatment with Natalizumab for Multiple Sclerosis." *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 18, no. 1 (February 2014): 69–71.
- Butzkueven, Helmut, Ludwig Kappos, Fabio Pellegrini, Maria Trojano, Heinz Wiendl, Radhika N Patel, Annie Zhang, Christophe Hotermans, and Shibeshih Belachew. "Efficacy and Safety of Natalizumab in Multiple Sclerosis: Interim Observational Programme Results." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 85, no. 11 (November 2014): 1190–97. doi:10.1136/jnnp-2013-306936.
- Cadavid, Diego, Stephanie Jurgensen, and Sophia Lee. "Impact of Natalizumab on Ambulatory Improvement in Secondary Progressive and Disabled Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis." *PLoS ONE* 8, no. 1 (January 4, 2013). doi:10.1371/journal.pone.0053297.

- Calabresi, P. A., G. Giovannoni, C. Confavreux, S. L. Galetta, E. Havrdova, M. Hutchinson, L. Kappos, et al. "The Incidence and Significance of Anti-Natalizumab Antibodies: Results from AFFIRM and SENTINEL." *Neurology* 69, no. 14 (October 2, 2007): 1391–1403. doi:10.1212/01.wnl.0000277457.17420.b5.
- Carmona, Loreto, Juan J. Gómez-Reino, Vicente Rodríguez-Valverde, Dolores Montero, Eliseo Pascual-Gómez, Emilio Martín Mola, Luis Carreño, Manuel Figueroa, and BIOBADASER Group. "Effectiveness of Recommendations to Prevent Reactivation of Latent Tuberculosis Infection in Patients Treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists." *Arthritis & Rheumatism* 52, no. 6 (June 1, 2005): 1766–72. doi:10.1002/art.21043.
- Chalkias, Spyridon, Xin Dang, Evelyn Bord, Marion C. Stein, R. Philip Kinkel, Jacob A. Sloane, Maureen Donnelly, et al. "JC Virus Reactivation During Prolonged Natalizumab Monotherapy for Multiple Sclerosis." *Annals of Neurology* 75, no. 6 (June 2014): 925–34. doi:10.1002/ana.24148.
- Challoner, P. B., K. T. Smith, J. D. Parker, D. L. MacLeod, S. N. Coulter, T. M. Rose, E. R. Schultz, J. L. Bennett, R. L. Garber, and M. Chang. "Plaque-Associated Expression of Human Herpesvirus 6 in Multiple Sclerosis." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92, no. 16 (August 1, 1995): 7440–44.
- Chataway, Jeremy, and David H. Miller. "Natalizumab Therapy for Multiple Sclerosis." *Neurotherapeutics* 10, no. 1 (January 2013): 19–28. doi:10.1007/s13311-012-0171-4.
- Ciccarelli, Olga, Frederik Barkhof, Benedetta Bodini, Nicola De Stefano, Xavier Golay, Klaas Nicolay, Daniel Pelletier, et al. "Pathogenesis of Multiple Sclerosis: Insights from Molecular and Metabolic Imaging." *The Lancet Neurology* 13, no. 8 (August 2014): 807–22. doi:10.1016/S1474-4422(14)70101-2.
- Cobo-Calvo, Alvaro, Laura Bau, Elisabet Matas, Lucia Romero-Pinel, M. Alba Mané Martínez, Carles Majos, and Sergio Martínez Yélamos. "Effectiveness of Natalizumab in Patients with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis." *European Neurology* 73, no. 3–4 (March 13, 2015): 220–29. doi:10.1159/000375371.
- Compston, Alastair, and Alasdair Coles. "Multiple Sclerosis." *The Lancet* 359, no. 9313 (April 6, 2002): 1221–31. doi:10.1016/S0140-6736(02)08220-X.
- Cross, A. H., and R. T. Naismith. "Established and Novel Disease-Modifying Treatments in Multiple Sclerosis." *Journal of Internal Medicine* 275, no. 4 (April 1, 2014): 350–63. doi:10.1111/joim.12203.
- De la Hera, Belén, Elena Urcelay, David Brassat, Andrew Chan, Angela Vidal-Jordana, Anke Salmen, Luisa Maria Villar, et al. "Natalizumab-Related Anaphylactoid Reactions in MS Patients Are Associated with HLA Class II Alleles." *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation* 1, no. 4 (December 11, 2014). doi:10.1212/NXI.0000000000000047.
- Depaz, R., J. Aboab, and O. Gout. "Actualités Dans Le Diagnostic et La Prise En Charge Thérapeutique de La Sclérose En Plaques." *La Revue de Médecine Interne* 34, no. 10 (October 2013): 628–35. doi:10.1016/j.revmed.2013.02.011.
- Dolei, Antonina, and Hervé Perron. "The Multiple Sclerosis-Associated Retrovirus and Its HERV-W Endogenous Family: A Biological Interface between Virology, Genetics, and Immunology in Human Physiology and Disease." *Journal of NeuroVirology* 15, no. 1 (January 1, 2009): 4–13. doi:10.1080/13550280802448451.
- Edan, G, D Miller, M Clanet, C Confavreux, O Lyon-Caen, C Lubetzki, B Brochet, et al. "Therapeutic Effect of Mitoxantrone Combined with Methylprednisolone in Multiple Sclerosis: A Randomised Multicentre Study of Active Disease Using MRI and Clinical Criteria." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 62, no. 2 (February 1997): 112–18.
- Faulkner, Michele. "Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients with Multiple Sclerosis." *Expert Opinion on Drug Safety* 0, no. 0 (September 22, 2015): 1–12. doi:10.1517/14740338.2015.1093620.

- Fernández, O., J.A. García-Merino, R. Arroyo, J.C. Álvarez-Cermeño, G. Izquierdo, A. Saiz, J. Olascoaga, et al. "Spanish Consensus on the Use of Natalizumab (Tysabri®)-2013." *Neurología (English Edition)* 30, no. 5 (June 2015): 302–14. doi:10.1016/j.nrleng.2013.10.023.
- Fernández, O., C. Oreja-Guevara, R. Arroyo, G. Izquierdo, J. L. Pérez, and X. Montalban. "Natalizumab Treatment of Multiple Sclerosis in Spain: Results of an Extensive Observational Study." *Journal of Neurology* 259, no. 9 (September 2012): 1814–23. doi:10.1007/s00415-012-6414-9.
- Fernández, Óscar. "Best Practice in the Use of Natalizumab in Multiple Sclerosis." *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 6, no. 2 (March 2013): 69–79. doi:10.1177/1756285612470401.
- Fine, Andrew J., Alfred Sorbello, Cindy Kortepeter, and Linda Scarazzini. "Central Nervous System Herpes Simplex and Varicella Zoster Virus Infections in Natalizumab-Treated Patients." *Clinical Infectious Diseases* 57, no. 6 (September 15, 2013): 849–52. doi:10.1093/cid/cit376.
- Fragoso, Yára Dadalti, Soniza Vieira Alves-Leon, Walter Oleschko Arruda, Margarete de Jesus Carvalho, Elizabeth Regina Comini-Frota, Éber Castro Corrêa, Maria Lucia Brito Ferreira, et al. "Natalizumab Adverse Events Are Rare in Patients with Multiple Sclerosis." *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 71, no. 3 (March 2013): 137–41. doi:10.1590/S0004-282X2013000300002.
- Fragoso, Yara Dadalti, Joseph Bruno Bidin Brooks, Sidney Gomes, Francisco Tomaz Meneses de Oliveira, and Paulo Diniz da Gama. "Report of Three Cases of Herpes Zoster During Treatment with Natalizumab." *CNS Neuroscience & Therapeutics* 19, no. 4 (April 1, 2013): 280–81. doi:10.1111/cns.12067.
- Fromont, Agnes, Christine Binquet, Erik A. Sauleau, Isabelle Fournel, Audrey Bellisario, Johan Adnet, Alain Weill, et al. "Geographic Variations of Multiple Sclerosis in France." *Brain* 133, no. 7 (July 1, 2010): 1889–99. doi:10.1093/brain/awq134.
- Fung, W., and N. P. Robertson. "Natalizumab in MS: JC Antibody Index." *Journal of Neurology* 262, no. 2 (January 22, 2015): 492–94. doi:10.1007/s00415-015-7641-7.
- Gajofatto, Alberto, and Maria Donata Benedetti. "Treatment Strategies for Multiple Sclerosis: When to Start, When to Change, When to Stop?" *World Journal of Clinical Cases : WJCC* 3, no. 7 (July 16, 2015): 545–55. doi:10.12998/wjcc.v3.i7.545.
- Gan, Justin, Augustine M. Manadan, Winston Sequiera, and Joel A. Block. "Tuberculosis Infections and Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists." *American Journal of Therapeutics* 20, no. 1 (January 2013): 73–78. doi:10.1097/MJT.0b013e31820b8846.
- Gold, R., A. Jawad, D. H. Miller, D. C. Henderson, A. Fassas, W. Fierz, and H. P. Hartung. "Expert Opinion: Guidelines for the Use of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Previously Treated with Immunomodulating Therapies." *Journal of Neuroimmunology* 187, no. 1–2 (July 2007): 156–58. doi:10.1016/j.jneuroim.2007.04.006.
- Gómez-Reino, Juan J., Loreto Carmona, Vicente Rodríguez Valverde, Emilio Martín Mola, and Maria Dolores Montero. "Treatment of Rheumatoid Arthritis with Tumor Necrosis Factor Inhibitors May Predispose to Significant Increase in Tuberculosis Risk: A Multicenter Active-Surveillance Report." *Arthritis & Rheumatism* 48, no. 8 (August 1, 2003): 2122–27. doi:10.1002/art.11137.
- Gout, O., C. Bensa, and R. Assouad. "Actualités Thérapeutiques de La Sclérose En Plaques." *La Revue de Médecine Interne* 31, no. 8 (August 2010): 575–80. doi:10.1016/j.revmed.2009.08.008.
- Gupta, Sahil, and Bianca Weinstock-Guttman. "Natalizumab for Multiple Sclerosis: Appraising Risk versus Benefit, a Seemingly Demanding Tango." *Expert Opinion on Biological Therapy* 14, no. 1 (December 2, 2013): 115–26. doi:10.1517/14712598.2014.864634.
- Havrdova, Eva, Steven Galetta, Michael Hutchinson, Dusan Stefanoski, David Bates, Chris H Polman, Paul W O'Connor, et al. "Effect of Natalizumab on Clinical and Radiological Disease Activity in Multiple Sclerosis: A Retrospective Analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in

- Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) Study.” *The Lancet Neurology* 8, no. 3 (March 2009): 254–60. doi:10.1016/S1474-4422(09)70021-3.
- Hemmer, Bernhard, Martin Kerschensteiner, and Thomas Korn. “Role of the Innate and Adaptive Immune Responses in the Course of Multiple Sclerosis.” *The Lancet Neurology* 14, no. 4 (April 2015): 406–19. doi:10.1016/S1474-4422(14)70305-9.
- Hoepner, Robert, Simon Faissner, Anke Salmen, Ralf Gold, and Andrew Chan. “Efficacy and Side Effects of Natalizumab Therapy in Patients with Multiple Sclerosis.” *Journal of Central Nervous System Disease* 6 (April 28, 2014): 41–49. doi:10.4137/JCNSD.S14049.
- Hon, Gloudina M., Mogamat S. Hassan, Susan J. van Rensburg, Rajiv T. Erasmus, and Tandi E. Matsha. “Assessment of Epstein-Barr Virus in Blood from Patients with Multiple Sclerosis.” *Metabolic Brain Disease* 27, no. 3 (March 10, 2012): 311–18. doi:10.1007/s11011-012-9292-z.
- Hutchinson, M., L. Kappos, P. A. Calabresi, C. Confavreux, G. Giovannoni, S. L. Galetta, E. Havrdova, et al. “The Efficacy of Natalizumab in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: Subgroup Analyses of AFFIRM and SENTINEL.” *Journal of Neurology* 256, no. 3 (March 18, 2009): 405–15. doi:10.1007/s00415-009-0093-1.
- Iaffaldano, P., M. D’Onghia, and Maria Trojano. “Safety Profile of Tysabri: International Risk Management Plan.” *Neurological Sciences* 30, no. 2 (November 1, 2009): 159–62. doi:10.1007/s10072-009-0148-1.
- Ji, Qingyong, Antoine Perchellet, and Joan M. Goverman. “Viral Infection Triggers Central Nervous System Autoimmunity via Activation of CD8+ T Cells Expressing Dual TCRs.” *Nature Immunology* 11, no. 7 (July 2010): 628–34. doi:10.1038/ni.1888.
- Kamm, Christian P., Bernard M. Uitdehaag, and Chris H. Polman. “Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook.” *European Neurology* 72, no. 3–4 (2014): 132–41. doi:10.1159/000360528.
- Kappos, Ludwig, Paul W. O’Connor, Christopher H. Polman, Patrick Vermersch, Heinz Wiendl, Amy Pace, Annie Zhang, and Christophe Hotermans. “Clinical Effects of Natalizumab on Multiple Sclerosis Appear Early in Treatment Course.” *Journal of Neurology* 260, no. 5 (May 2013): 1388–95. doi:10.1007/s00415-012-6809-7.
- Knox, Konstance K., Joseph H. Brewer, James M. Henry, Daniel J. Harrington, and Donald R. Carrigan. “Human Herpesvirus 6 and Multiple Sclerosis: Systemic Active Infections in Patients with Early Disease.” *Clinical Infectious Diseases* 31, no. 4 (October 1, 2000): 894–903. doi:10.1086/318141.
- Kobashi, Yoshihiro, Keiji Mouri, Shinichi Yagi, Yasushi Obase, Minoru Fukuda, Naoyuki Miyashita, and Mikio Oka. “Usefulness of the QuantiFERON TB-2G Test for the Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis.” *Internal Medicine* 47, no. 4 (2008): 237–43. doi:10.2169/internalmedicine.47.0389.
- Kobeleva, Xenia, Florian Wegner, Inez Brunotte, Mete Dadak, Reinhard Dengler, and Martin Stangel. “Varicella Zoster-Associated Retinal and Central Nervous System Vasculitis in a Patient with Multiple Sclerosis Treated with Natalizumab.” *Journal of Neuroinflammation* 11, no. 1 (2014): 19. doi:10.1186/1742-2094-11-19.
- Koch, Marcus W., Luanne M. Metz, Smriti M. Agrawal, and V. Wee Yong. “Environmental Factors and Their Regulation of Immunity in Multiple Sclerosis.” *Journal of the Neurological Sciences* 324, no. 1–2 (January 15, 2013): 10–16. doi:10.1016/j.jns.2012.10.021.
- Kohlmann, Rebekka, Anke Salmen, Andrew Chan, Cornelius Knabbe, Jürgen Diekmann, Norbert Brockmeyer, Adriane Skaletz-Rorowski, Claudia Michalik, Ralf Gold, and Klaus Überla. “Serological Evidence of Increased Susceptibility to Varicella-Zoster Virus Reactivation or Reinfection in Natalizumab-Treated Patients with Multiple Sclerosis.” *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, March 31, 2015. doi:10.1177/1352458515576984.

- Kolasa, M., S. Hagman, A. Verkkoniemi-Ahola, L. Airas, K. Koivisto, and I. Elovaara. "Anti-JC Virus Seroprevalence in a Finnish MS Cohort." *Acta Neurologica Scandinavica*, September 1, 2015, n/a – n/a. doi:10.1111/ane.12475.
- Koudriavtseva, T, E Sbardella, E Trento, V Bordignon, G D'Agosto, and P Cordiali-Fei. "Long-Term Follow-up of Peripheral Lymphocyte Subsets in a Cohort of Multiple Sclerosis Patients Treated with Natalizumab." *Clinical and Experimental Immunology* 176, no. 3 (June 2014): 320–26. doi:10.1111/cei.12261.
- Kurtzke, John F. "Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS)." *Neurology* 33, no. 11 (November 1983): 1444–52.
- Kwiatkowski, A., J. Gallois, N. Bilbault, G. Calais, A. Mackowiak, and P. Hautecoeur. "Herpes Encephalitis during Natalizumab Treatment in Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 18, no. 6 (June 2012): 909–11. doi:10.1177/1352458511428082.
- Lanzillo, Roberta, Raffaele Liuzzi, Luca Vallefuoco, Marcello Moccia, Luca Amato, Giovanni Vacca, Veria Vacchiano, Giuseppe Portella, and Vincenzo Brescia Morra. "JC Virus Antibody Index in Natalizumab-Treated Patients: Correlations with John Cunningham Virus DNA and C-Reactive Protein Level." *Therapeutics and Clinical Risk Management* 10 (October 9, 2014): 807–14. doi:10.2147/TCRM.S63295.
- Laroni, Alice, Ilaria Gandoglia, Claudio Solaro, Giuseppe Ribizzi, Tiziana Tassinari, Matteo Pizzorno, Sergio Parodi, et al. "Clinical Baseline Factors Predict Response to Natalizumab: Their Usefulness in Patient Selection." *BMC Neurology* 14 (May 12, 2014): 103. doi:10.1186/1471-2377-14-103.
- Lisotti, Andrea, Francesco Azzaroli, Stefano Brillanti, and Giuseppe Mazzella. "Severe Acute Autoimmune Hepatitis after Natalizumab Treatment." *Digestive and Liver Disease* 44, no. 4 (April 2012): 356–57. doi:10.1016/j.dld.2011.11.003.
- Lopez-Diego, Rocio S., and Howard L. Weiner. "Novel Therapeutic Strategies for Multiple Sclerosis — a Multifaceted Adversary." *Nature Reviews Drug Discovery* 7, no. 11 (November 2008): 909–25. doi:10.1038/nrd2358.
- Lublin, Fred D. "New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification." *European Neurology* 72, no. s1 (2014): 1–5. doi:10.1159/000367614.
- Lublin, Fred D., Stephen C. Reingold, Jeffrey A. Cohen, Gary R. Cutter, Per Soelberg Sørensen, Alan J. Thompson, Jerry S. Wolinsky, et al. "Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis." *Neurology* 83, no. 3 (July 15, 2014): 278–86. doi:10.1212/WNL.0000000000000560.
- Lundkvist, M., E. Engdahl, C. Holmén, R. Movérare, T. Olsson, J. Hillert, and A. Fogdell-Hahn. "Characterization of Anti-Natalizumab Antibodies in Multiple Sclerosis Patients." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 19, no. 6 (May 2013): 757–64. doi:10.1177/1352458512462920.
- Mallucci, Giulia, Luca Peruzzotti-Jametti, Joshua D. Bernstock, and Stefano Pluchino. "The Role of Immune Cells, Glia and Neurons in White and Gray Matter Pathology in Multiple Sclerosis." *Progress in Neurobiology* 127–128 (April 2015): 1–22. doi:10.1016/j.pneurobio.2015.02.003.
- Mariette, Xavier. "Better Targeted Screening and a Twice Decrease Frequency of Latent Tuberculosis (TB) with IFN Gamma Release Assays (IGRA) Compared with Tuberculin Skin Test. Results in 396 Patients from the ETAT Study." *Arthritis & Rheumatism*, 2010.
- Mariette, Xavier, Gabriel Baron, Florence Tubach, Frédéric Lioté, Bernard Combe, Corinne Miceli-Richard, René-Marc Flipo, et al. "Influence of Replacing Tuberculin Skin Test with Ex Vivo Interferon Γ Release Assays on Decision to Administer Prophylactic Antituberculosis Antibiotics before Anti-TNF Therapy." *Annals of the Rheumatic Diseases* 71, no. 11 (November 1, 2012): 1783–90. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200408.

- McMahon, Eileen J., Samantha L. Bailey, Carol Vanderlugt Castenada, Hanspeter Waldner, and Stephen D. Miller. "Epitope Spreading Initiates in the CNS in Two Mouse Models of Multiple Sclerosis." *Nature Medicine* 11, no. 3 (March 2005): 335–39. doi:10.1038/nm1202.
- Melis, Marta, Eleonora Cocco, Jessica Frau, Lorena Lorefice, Giuseppe Fenu, Giancarlo Coghe, Marco Mura, and Maria Giovanna Marrosu. "Post-Natalizumab Clinical and Radiological Findings in a Cohort of Multiple Sclerosis Patients: 12-Month Follow-Up." *Neurological Sciences* 35, no. 3 (August 30, 2013): 401–8. doi:10.1007/s10072-013-1527-1.
- Mellergård, Johan, Måns Edström, Maria C. Jenmalm, Charlotte Dahle, Magnus Vrethem, and Jan Ernerudh. "Increased B Cell and Cytotoxic NK Cell Proportions and Increased T Cell Responsiveness in Blood of Natalizumab-Treated Multiple Sclerosis Patients." *PLoS ONE* 8, no. 12 (December 2, 2013). doi:10.1371/journal.pone.0081685.
- Mumoli, Laura, Miriam Ciriaco, Antonio Gambardella, Giuseppe Nicodemo Bombardiere, Paola Valentino, Caterina Palleria, Angelo Labate, and Emilio Russo. "A Possible Case of Natalizumab-Dependent Suicide Attempt: A Brief Review about Drugs and Suicide." *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics* 4, no. Suppl1 (December 2013): S90–93. doi:10.4103/0976-500X.120974.
- Na, Angelika, Nick Hall, Bhadrakant Kavar, and John King. "Central Nervous System Lymphoma Associated with Natalizumab." *Journal of Clinical Neuroscience* 21, no. 6 (June 2014): 1068–70. doi:10.1016/j.jocn.2013.10.018.
- Nicholas, Jacqueline Ann, Michael Karl Racke, Jamie Imitola, and Aaron Lee Boster. "First-Line Natalizumab in Multiple Sclerosis: Rationale, Patient Selection, Benefits and Risks." *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 5, no. 2 (March 2014): 62–68. doi:10.1177/2040622313514790.
- Noseworthy, John H., and Peter Kirkpatrick. "Natalizumab." *Nature Reviews Drug Discovery* 4, no. 2 (February 2005): 101–2. doi:10.1038/nrd1637.
- O'Connor, Paul, Andrew Goodman, Ludwig Kappos, Fred Lublin, Chris Polman, Richard A. Rudick, Kathy Hauswirth, Lynda M. Cristiano, Fiona Forrestal, and Petra Duda. "Long-Term Safety and Effectiveness of Natalizumab Redosing and Treatment in the STRATA MS Study." *Neurology* 83, no. 1 (July 1, 2014): 78–86. doi:10.1212/WNL.0000000000000541.
- Oliver, Begoña, Oscar Fernández, Teresa Orpez, Marcos Papais Alvarenga, María Jesús Pinto-Medel, Miguel Guerrero, Antonio León, et al. "Kinetics and Incidence of Anti-Natalizumab Antibodies in Multiple Sclerosis Patients on Treatment for 18 Months." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 17, no. 3 (March 2011): 368–71. doi:10.1177/1352458510385508.
- Oskari Virtanen, Jussi, and Steve Jacobson. "Viruses and Multiple Sclerosis." *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* 11, no. 5 (June 1, 2012): 528–44. doi:10.2174/187152712801661220.
- Oturai, A. B., N. Koch-Henriksen, T. Petersen, P. E. H. Jensen, F. Sellebjerg, and P. S. Sorensen. "Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients with High Disease Activity: A Danish Nationwide Study." *European Journal of Neurology* 16, no. 3 (March 1, 2009): 420–23. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02517.x.
- Outteryck, Olivier, J.-C. Ongagna, H. Zéphir, M.-C. Fleury, A. Lacour, F. Blanc, P. Vermersch, and J. de Sèze. "Demographic and Clinic Characteristics of French Patients Treated with Natalizumab in Clinical Practice." *Journal of Neurology* 257, no. 2 (August 27, 2009): 207–11. doi:10.1007/s00415-009-5294-0.
- Outteryck, Olivier, Hélène Zéphir, Julia Salleron, Jean-Claude Ongagna, Ana Etxeberria, Nicolas Collongues, Arnaud Lacour, et al. "JC-Virus Seroconversion in Multiple Sclerosis Patients Receiving Natalizumab." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, September 26, 2013. doi:10.1177/1352458513505353.
- Outteryck, O., J.c. Ongagna, B. Brochet, L. Rumbach, C. Lebrun-Frenay, M. Debouverie, H. Zéphir, et al. "A Prospective Observational Post-Marketing Study of Natalizumab-Treated Multiple Sclerosis Patients: Clinical, Radiological and Biological Features and Adverse Events. The

- BIONAT Cohort.” *European Journal of Neurology* 21, no. 1 (January 1, 2014): 40–48. doi:10.1111/ene.12204.
- Penner, Iris-Katharina, Eva Catharina Sivertsdotter, Elisabeth G. Celius, Siegrid Fuchs, Karen Schreiber, Sara Berkö, and Anders Svenningsson. “Improvement in Fatigue during Natalizumab Treatment Is Linked to Improvement in Depression and Day-Time Sleepiness.” *Frontiers in Neurology* 6 (February 23, 2015). doi:10.3389/fneur.2015.00018.
- Pesch, Vincent van, Emmanuel Bartholomé, Véronique Bissay, Olivier Bouquiaux, Michel Bureau, Jo Caekebeke, Jan Debruyne, et al. “Safety and Efficacy of Natalizumab in Belgian Multiple Sclerosis Patients: Subgroup Analysis of the Natalizumab Observational Program.” *Acta Neurologica Belgica* 114, no. 3 (June 11, 2014): 167–78. doi:10.1007/s13760-014-0308-9.
- Piqué-Duran, Enric, Pablo Eguía, and Odalys García-Vázquez. “Acquired Perforating Dermatitis Associated with Natalizumab.” *Journal of the American Academy of Dermatology* 68, no. 6 (June 2013): e185–87. doi:10.1016/j.jaad.2012.11.004.
- Planas, Raquel, Roland Martin, and Mireia Sospedra. “Long-Term Safety and Efficacy of Natalizumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Impact on Quality of Life.” *Patient Related Outcome Measures* 5 (April 4, 2014): 25–33. doi:10.2147/PROM.S41768.
- Polman, Chris H, Stephen C Reingold, Brenda Banwell, Michel Clanet, Jeffrey A Cohen, Massimo Filippi, Kazuo Fujihara, et al. “Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria.” *Annals of Neurology* 69, no. 2 (February 2011): 292–302. doi:10.1002/ana.22366.
- Prosperini, L., C. Gianni, L. Leonardi, L. De Giglio, G. Borriello, S. Galgani, C. Pozzilli, and C. Gasperini. “Escalation to Natalizumab or Switching among Immunomodulators in Relapsing Multiple Sclerosis.” *Multiple Sclerosis Journal* 18, no. 1 (January 1, 2012): 64–71. doi:10.1177/1352458511417481.
- Prosperini, Luca, Costanza Gianni, Valeria Barletta, Chiara Mancinelli, Federica Fubelli, Giovanna Borriello, and Carlo Pozzilli. “Predictors of Freedom from Disease Activity in Natalizumab Treated-Patients with Multiple Sclerosis.” *Journal of the Neurological Sciences* 323, no. 1–2 (December 15, 2012): 104–12. doi:10.1016/j.jns.2012.08.027.
- Putzki, Norman, Özgür Yaldizli, Robert Bühler, Guido Schwegler, Daniela Curtius, and Barbara Tettenborn. “Natalizumab Reduces Clinical and MRI Activity in Multiple Sclerosis Patients with High Disease Activity: Results from a Multicenter Study in Switzerland.” *European Neurology* 63, no. 2 (2010): 101–6. doi:10.1159/000276400.
- Putzki, N., O. Yaldizli, M. Mäurer, S. Cursiefen, S. Kuckert, C. Klawe, M. Maschke, B. Tettenborn, and V. Limmroth. “Efficacy of Natalizumab in Second Line Therapy of Relapsing–remitting Multiple Sclerosis: Results from a Multi-Center Study in German Speaking Countries.” *European Journal of Neurology* 17, no. 1 (January 1, 2010): 31–37. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02728.x.
- Ramagopalan, Sreeram V, Ruth Dobson, Ute C Meier, and Gavin Giovannoni. “Multiple Sclerosis: Risk Factors, Prodromes, and Potential Causal Pathways.” *The Lancet Neurology* 9, no. 7 (July 2010): 727–39. doi:10.1016/S1474-4422(10)70094-6.
- Ribizzi, G., D. Bignardi, D. Farinini, D. Sassos, R. Gentile, D. Arecco, D. Rizzi, S. Voltolini, and C. Serrati. “Desensitization to Natalizumab: Clinical and Immunological Observations.” *Multiple Sclerosis Journal* 19, no. 3 (March 1, 2013): 376–77. doi:10.1177/1352458512448269.
- Río, J., M. Tintoré, J. Sastre-Garriga, C. Nos, J. Castelló, C. Tur, M. Comabella, and X. Montalban. “Change in the Clinical Activity of Multiple Sclerosis after Treatment Switch for Suboptimal Response.” *European Journal of Neurology* 19, no. 6 (June 1, 2012): 899–904. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03648.x.
- Rolfes, L., B. Lokhorst, J. Samijn, and E. van Puijenbroek. “Cervical Dysplasia Associated with the Use of Natalizumab.” *The Netherlands Journal of Medicine* 71, no. 9 (November 2013): 494–95.

- Romme Christensen, Jeppe, Rikke Ratzer, Lars Börnsen, Mark Lyksborg, Ellen Garde, Tim B. Dyrby, Hartwig R. Siebner, Per S. Sorensen, and Finn Sellebjerg. "Natalizumab in Progressive MS: Results of an Open-Label, Phase 2A, Proof-of-Concept Trial." *Neurology* 82, no. 17 (April 29, 2014): 1499–1507. doi:10.1212/WNL.0000000000000361.
- Rose DN. "BENefits of Screening for Latent Mycobacterium Tuberculosis Infection." *Archives of Internal Medicine* 160, no. 10 (May 22, 2000): 1513–21. doi:10.1001/archinte.160.10.1513.
- Rossum, Johannes A. van, Anke Vennegoor, Lisanne Balk, Bernard M. Uitdehaag, Chris H. Polman, and Joep Killestein. "Safety, Anxiety and Natalizumab Continuation in JC Virus-Seropositive MS Patients." *Multiple Sclerosis Journal* 20, no. 1 (January 1, 2014): 108–11. doi:10.1177/1352458513495582.
- Rudick, Richard A., Deborah Miller, Steve Hass, Michael Hutchinson, Peter A. Calabresi, Christian Confavreux, Steven L. Galetta, et al. "Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis: Effects of Natalizumab." *Annals of Neurology* 62, no. 4 (October 1, 2007): 335–46. doi:10.1002/ana.21163.
- Rudick, Richard A., William H. Stuart, Peter A. Calabresi, Christian Confavreux, Steven L. Galetta, Ernst-Wilhelm Radue, Fred D. Lublin, et al. "Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis." *New England Journal of Medicine* 354, no. 9 (March 2, 2006): 911–23. doi:10.1056/NEJMoa044396.
- Rudick R, Polman C, Clifford D, Miller D, and Steinman L. "Natalizumab: Bench to Bedside and beyond." *JAMA Neurology* 70, no. 2 (February 1, 2013): 172–82. doi:10.1001/jamaneurol.2013.598.
- Salou, M., A. Elong Ngon, A. Garcia, L. Michel, and D. -A. Laplaud. "Immunité Adaptative et Physiopathologie de La Sclérose En Plaques." *La Revue de Médecine Interne* 34, no. 8 (August 2013): 479–86. doi:10.1016/j.revmed.2013.03.327.
- Sangalli, F., L. Moiola, S. Bucello, P. Annovazzi, A. Rizzo, M. Radaelli, G. Vitello, et al. "Efficacy and Tolerability of Natalizumab in Relapsing–remitting Multiple Sclerosis Patients: A Post-Marketing Observational Study." *Neurological Sciences* 31, no. 3 (June 11, 2010): 299–302. doi:10.1007/s10072-010-0344-z.
- Scheiss, Nicole. "Reactivation of Herpes Virus in Multiple Sclerosis Patients on Natalizumab Therapy." *AAN* 2009, April 29, 2009.
- Serana, Federico, Marco Chiarini, Alessandra Sottini, Diego Bertoli, Viviana Giustini, Marion Vaglio Tessitore, Luigi Caimi, Ruggero Capra, and Luisa Imberti. "Immunological Biomarkers Identifying Natalizumab-Treated Multiple Sclerosis Patients at Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy." *Journal of Neuroimmunology* 277, no. 1–2 (December 15, 2014): 6–12. doi:10.1016/j.jneuroim.2014.10.011.
- Shenoy, Erica Seiguer, Eleftherios Mylonakis, Rocio M. Hurtado, and Nagagopal Venna. "Natalizumab and HSV Meningitis." *Journal of Neurovirology* 17, no. 3 (June 2011): 288–90. doi:10.1007/s13365-011-0027-4.
- Steinman, Lawrence. "Immunology of Relapse and Remission in Multiple Sclerosis." *Annual Review of Immunology* 32, no. 1 (2014): 257–81. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120227.
- Stüve, Olaf, and Bernhard Hemmer. "The Genetics of Natalizumab Hypersensitivity." *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation* 1, no. 4 (December 11, 2014). doi:10.1212/NXI.0000000000000052.
- Sundström, P., L. Nyström, and G. Hallmans. "Smoke Exposure Increases the Risk for Multiple Sclerosis." *European Journal of Neurology* 15, no. 6 (June 1, 2008): 579–83. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02122.x.
- Sundström, P., and J. Salzer. "Vitamin D and Multiple Sclerosis—from Epidemiology to Prevention." *Acta Neurologica Scandinavica* 132 (July 1, 2015): 56–61. doi:10.1111/ane.12432.

- Tanaka, M., M. Kinoshita, J. F. Foley, K. Tanaka, J. Kira, and W. M. Carroll. "Body Weight-Based Natalizumab Treatment in Adult Patients with Multiple Sclerosis." *Journal of Neurology* 262, no. 3 (February 7, 2015): 781–82. doi:10.1007/s00415-015-7655-1.
- Tedeschi, G., M. P. Amato, R. D'Alessandro, F. Drago, C. Milanese, P. Popoli, P. Rossi, et al. "The Pharmacovigilance Program on Natalizumab in Italy: 2 Years of Experience." *Neurological Sciences* 30, no. 2 (November 1, 2009): 163–65. doi:10.1007/s10072-009-0143-6.
- Trampe, A. K., C. Hemmelmann, A. Stroet, A. Haghikia, K. Hellwig, H. Wiendl, S. Goelz, A. Ziegler, R. Gold, and A. Chan. "Anti-JC Virus Antibodies in a Large German Natalizumab-Treated Multiple Sclerosis Cohort." *Neurology* 78, no. 22 (May 29, 2012): 1736–42. doi:10.1212/WNL.0b013e3182583022.
- Tur, Carmen, Mar Tintoré, Ángela Vidal-Jordana, Denis Bichuetti, Pablo Nieto González, María Jesús Arévalo, Georgina Arrambide, et al. "Risk Acceptance in Multiple Sclerosis Patients on Natalizumab Treatment." *PLoS ONE* 8, no. 12 (December 10, 2013). doi:10.1371/journal.pone.0082796.
- Tur, Carmen, Mar Tintoré, Angela Vidal-Jordana, Joaquín Castilló, Ingrid Galán, Jordi Río, Georgina Arrambide, et al. "Natalizumab Discontinuation after PML Risk Stratification: Outcome from a Shared and Informed Decision." *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 18, no. 8 (August 2012): 1193–96. doi:10.1177/1352458512439238.
- Valenzuela, Reuben Mari, John H. Pula, Dennis Garwacki, John Cotter, and Jorge C. Kattah. "Cryptococcal Meningitis in a Multiple Sclerosis Patient Taking Natalizumab." *Journal of the Neurological Sciences* 340, no. 1–2 (May 15, 2014): 109–11. doi:10.1016/j.jns.2014.03.007.
- Vermersch, P., L. Kappos, R. Gold, J. F. Foley, T. Olsson, D. Cadavid, C. Bozic, and S. Richman. "Clinical Outcomes of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy." *Neurology* 76, no. 20 (May 17, 2011): 1697–1704. doi:10.1212/WNL.0b013e31821a446b.
- Walker, Anna, Crystal Watson, Stamatia T. Alexopoulos, Baris Deniz, Ryan Arnold, and David Bates. "A Benefit–risk Analysis of Natalizumab in the Treatment of Patients with Multiple Sclerosis When Considering the Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy." *Current Medical Research & Opinion* 30, no. 4 (December 2, 2013): 629–35. doi:10.1185/03007995.2013.869492.
- Warnke, Clemens, Anne K. Mausberg, Mark Stettner, Thomas Dehmel, Lina Nekrich, Gerd Meyer zu Horste, Hans-Peter Hartung, Anna Fogdell-Hahn, Ortwin Adams, and Bernd C. Kieseier. "Natalizumab Affects the T-Cell Receptor Repertoire in Patients with Multiple Sclerosis." *Neurology* 81, no. 16 (October 15, 2013): 1400–1408. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a84101.
- Warnke, Clemens, Ryan Ramanujam, Tatiana Plavina, Tomas Bergström, Susan Goelz, Meena Subramanyam, Ingrid Kockum, et al. "Changes to Anti-JCV Antibody Levels in a Swedish National MS Cohort." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 84, no. 11 (November 2013): 1199–1205. doi:10.1136/jnnp-2012-304332.
- Wucherpfennig, Kai W. "Mechanisms for the Induction of Autoimmunity by Infectious Agents." *Journal of Clinical Investigation* 108, no. 8 (October 15, 2001): 1097–1104.
- Yeung, Jennifer, Cécile Cauquil, Guillaume Saliou, Ghaida Nasser, Sophio Rostomashvili, David Adams, and Marie Théaudin. "Varicella-Zoster Virus Acute Myelitis in a Patient with MS Treated with Natalizumab." *Neurology* 80, no. 19 (May 7, 2013): 1812–13. doi:10.1212/WNL.0b013e3182918d27.
- Yong, V. Wee, and Steven Marks. "The Interplay between the Immune and Central Nervous Systems in Neuronal Injury." *Neurology* 74 Suppl 1 (January 5, 2010): S9–16. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c97d04.

OBJECTIFS : Relever les données d'efficacité et de tolérance du traitement au sein de la cohorte rouennaise de patients atteints de SEP traités et de les comparer aux données de l'étude pivot AFFIRM ainsi que des études françaises lilloises et strasbourgeoises. Evaluer si les résultats des sérologies JCV ont entraîné une modification des prescriptions.

MATERIELS ET METHODES : Nous avons identifié tous les patients traités par Natalizumab au CHU de Rouen entre le 1^{er} juin 2007 et le 1^{er} juin 2013 pour lesquels un suivi minimum de 2ans sous traitement était disponible. Nous avons relevé les caractéristiques de la maladie (âge de début, nombre et type de traitements antérieurs, nombre de poussées dans les 2ans et dans l'année précédant la mise sous traitement, le handicap à la mise sous traitement et 2ans après). Nous avons également recueilli les données d'imagerie (nombre de lésions T2 et de lésions rehaussées par le gadolinium à la mise sous traitement et après 2ans) et du bilan pré thérapeutique.

RESULTATS : Nous avons identifié 71 patients d'âge moyen de 43 ± 10.5 ans [25-71] et de durée moyenne d'évolution de la maladie de 9.8 ± 6.5 ans [1-31]. Le taux annualisé de poussée estimé sur les 24 mois avant traitement était de 1.9 ± 0.9 [1-4] et le score EDSS initial de 3.7 ± 2.1 [1-7]. Une activité radiologique de la maladie estimée par la présence de lésions IRM prenant le contraste était constatée chez 65.1 % de nos patients à l'instauration du traitement. Cinquante-trois soit 74.6 % des patients inclus ont effectué la totalité des 2 ans de traitement. Parmi ceux-ci, une réduction de l'activité inflammatoire clinique (réduction de 85 % du taux annualisé de poussée à 2 ans) et radiologique (réduction de 100 % des lésions IRM prenant le contraste) a été constatée. Une absence de toute activité de la maladie était obtenue pour 35 % des patients. Le profil de tolérance s'est avéré satisfaisant avec seulement 7 % d'arrêt du traitement relatif à un effet indésirable. Nous avons relevé 1 cas de LEMP et 1 encéphalite à VZV.

CONCLUSION : Nos données confirment l'efficacité du Natalizumab sur la part inflammatoire de la SEP récurrente-rémittente, tant sur l'activité clinique que radiologique. Cette efficacité semble d'autant plus efficace que le traitement est instauré précocement. Par ailleurs, nous avons noté une bonne réponse des patients atteints de SEP secondairement progressives et conservant une activité inflammatoire. Enfin, nous avons eu un cas de LEMP chez un patient ne présentant qu'un seul des 3 facteurs de risque connus. Ceci doit rappeler au clinicien de rester prudent dans son discours avec le patient lors de la réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement.

MOTS-CLES: Sclérose en plaques, Natalizumab, efficacité, tolérance, LEMP, encéphalite à VZV, sérologie JCV