Traitement de la sclérose en plaques par le natalizumab : évaluation des indications, de l'efficacité, de la tolérance, de la qualité de vie et du retentissement médico-économique au sein de la cohorte grenobloise

Nathalie Morel

▶ **To cite this version:**

Nathalie Morel. Traitement de la sclérose en plaques par le natalizumab : évaluation des indications, de l'efficacité, de la tolérance, de la qualité de vie et du retentissement médico-économique au sein de la cohorte grenobloise. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00733274

HAL Id: dumas-00733274

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00733274

Submitted on 18 Sep 2012

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.

Université Joseph Fourier GRENOBLE MEDECINE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2012

Traitement de la sclérose en plaques par le natalizumab : évaluation des indications, de l'efficacité, de la tolérance, de la qualité de vie et du retentissement médico-économique au sein de la cohorte grenobloise

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLÔME D'ETAT

Nathalie MOREL
Née le 28 décembre 1984 à Chevreuse (78)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE
Le 12 septembre 2012

Devant le jury composé de :

Président du jury :
- Madame le Professeur Sandra VUKUSIC

Membres :
- Monsieur le Docteur Olivier CASEZ, Directeur de thèse
- Monsieur le Docteur Gérard BESSON
- Monsieur le Professeur Maurice DEMATTEIS
- Monsieur le Professeur Philippe KAHANE

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES TECHNOLOGIE SANTÉ

SITE SANTE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophtalmologie
CHIROSSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique

DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique

MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGENT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectueuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ

SITE SANTE

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier

2011-2012

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie

PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

Sommaire

Remerciements 9
Résumé 11
Abstract 12
Glossaire 13

I- Introduction et contexte scientifique 15
1. La sclérose en plaques : 15
a. Généralités épidémiologiques : 15
b. Expression clinique : 15
c. Evolution naturelle de la maladie : 18
d. Physiopathologie et neuropathologie : 20
2. Les traitements de la sclérose en plaques : 23
a. Le traitement des poussées : 24
b. Le traitement de fond de la SEP-RR : 24
*b.1- Les traitements actuels et leurs modes d'action : 24
*b.2- Les grands essais thérapeutiques dans la sclérose en plaques rémittente-récurrente :25
*b.3- Stratégie thérapeutique : 26
c. Les autres moyens thérapeutiques : symptomatiques et non médicamenteux : 27
3. Le natalizumab (Tysabri®) : mode d'action et AMM : 27
4. Etudes « AFFIRM » et « SENTINEL » : 30
5. Natalizumab et risque de LEMP : 31
6. Objectifs du travail : 33

II- Matériels et méthodes 34
1. Population d'étude et recueil des données : 34
2. Evaluation des indications de prescription : 34
3. Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du natalizumab : 35
4. Evaluation globale du traitement et de l'état de santé des patients : 36
a. Auto-évaluation des connaissances thérapeutiques des patients : 36
b. Evaluation globale de l'état de santé des patients traités par natalizumab : 37
*b.1- Qualité de vie sous natalizumab versus avant la mise en route du traitement :..... 37
*b.2- Retentissement médico-économique (situation familiale et professionnelle): 38
5. Analyses statistiques : 39

III- Résultats 40
1. Description épidémiologique de la cohorte et des indications de prescription : 40
a. Données démographiques sur la cohorte de patients et leur sclérose en plaques : 40
b. Indications de prescription du natalizumab : 42
c. Bilan pré-thérapeutique :..... 43
2. Efficacité et tolérance du natalizumab en comparaison aux études pivot : 44
a. Données d'efficacité thérapeutique : 45
*a.1- Evaluation à 6 mois de traitement : 45
*a.2- Evaluation à 1 an de traitement :..... 45
*a.3- Evaluation à 2 ans de traitement : 45
*a.4- Evaluation à 3 ans de traitement : 46
*a.5- Synthèse des données d'évaluation du score EDSS : 46

b. Données de tolérance : 47
c. Synthèse des données en comparaison à celles de l'étude AFFIRM : 48
3. Evaluation des connaissances des patients sur le natalizumab et sur le risque de LEMP :... 49
4. Qualité de vie sous natalizumab versus avant la mise en route du traitement : 51
5. Retentissement médico-économique de la sclérose en plaques et de la prescription du natalizumab :..... 52
a. Vie familiale et sociale, activités de la vie quotidienne : 53
b. Vie professionnelle et retentissement de la sclérose en plaques et du natalizumab : 54

IV- Discussion :..... 56
1. Indications de prescription et évaluation des pratiques professionnelles : 57
2. Efficacité et tolérance du natalizumab dans notre cohorte, en comparaison aux données de l'étude AFFIRM :..... 59
3. Auto-évaluation des connaissances des patients sur les bénéfices attendus du natalizumab et ses risques encourus (dont le risque de LEMP) :..... 60
4. Qualité de vie actuelle sous natalizumab, versus avant traitement : 62
5. Retentissement socio-économique de la SEP et du natalizumab : 64

Conclusion : 67

Bibliographie :..... 69
Annexes : 75
Serment d'Hippocrate : 96

Remerciements

Je tiens à remercier tous ceux qui m'ont aidée, soutenue ou encouragée dans la réalisation de ce travail.

A Sandra VUKUSIC,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Merci pour votre grande disponibilité et votre aide tout au long de la réalisation de ce travail.

A Olivier CASEZ,

Merci de m'avoir soutenue et guidée tout au long de ce travail. Un grand merci pour ton soutien sans limite, et tes conseils depuis mes premières lubies de neurologie. (étant, d'autant plus, loin d'être avare en questions et indécisions !).Merci pour ta bonne humeur et ton humour irremplaçables !

A Gérard BESSON,

Merci d'avoir accepté d'être présent pour juger ce travail et de tout ce que vous m'avez enseigné durant ces quelques années.

A Maurice DEMATTEIS,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de participer au jury.

A Philippe KAHANE,

Merci de ce que tu m'as apporté durant mon internat et d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci à l'ensemble du personnel médical et paramédical de la clinique de neurologie du CHU de Grenoble pour son aide précieuse dans ce travail. Merci à Amélie et Sébastien pour leur aide active en HDJ. Merci à l'ensemble de l'équipe lyonnaise coordonnant le projet TYSEDMUS, et tout particulièrement à Julie BORGETTO, pour leur aide dans ce travail. Merci à l'équipe clermontoise pour son aide.

A tous les médecins et personnels de santé, qui m'ont aidée, formée et passionnée pendant toutes ces années.

A tous mes amis, collègues de promotion, co-internes, assistants, merci.

Je tiens également à remercier toute ma famille et belle-famille pour tout ce qu'ils m'apportent au quotidien de si précieux, et sans qui je n'aurai jamais pu arriver là où j'en suis. Merci de votre patience à me supporter, même si la tâche ne doit pas toujours être aisée. Soyez assurés de l'amour et de la reconnaissance que je vous porte.

Merci à Matouska, pour sa participation active dans ce travail. Mais surtout, merci de faire et d'avoir toujours tout fait pour mon épanouissement et mon bonheur.
Merci à Ade, Nico, pour tous les moments formidables partagés et à venir.
Une pensée toute particulière à mes grands-parents, qui auraient été fiers de ce travail.
Merci à Jean-Louis, Albine, Irène et Jean-Philippe de m'avoir accueillie avec tant de gentillesse. Merci à Jean-Louis pour son aide dans la dernière ligne droite de ce travail.
Merci à Fred, qui compte tant, pour ta présence au quotidien, ton soutien, ton aide, tes encouragements, tes sacrifices, dans ce travail comme dans tout le reste.

A l'impossible, nul n'est tenu…

Traduction par un maître à penser de la locution latine « *Nullus tenetur ad impossibile »,*
Saint Thomas d'Aquin (v. 1224-1274)

Résumé

Introduction: La sclérose en plaques (SEP) est une maladie démyélinisante du système nerveux central, dont l'origine semble à la fois inflammatoire et neurodégénérative. L'arrivée du natalizumab (AMM obtenue en 2006), d'un grand confort d'emploi et dont l'efficacité est plus importante sur la prévention des récidives de poussées que celle des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs jusqu'alors utilisés, a considérablement modifié le paysage thérapeutique de la SEP dans sa forme rémittente-récurrente. Toutefois, ses risques rares mais graves, en particulier de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), posent des problèmes de sécurité d'emploi, et en ont fait restreindre les indications officielles. Les objectifs de notre travail étaient d'évaluer les indications de prescription, de comparer les données d'efficacité et de tolérance du traitement par rapport aux études pivot (AFFIRM et SENTINEL), chez les patients atteints de SEP suivis au CHU de Grenoble. Dans un second temps, ce travail a été centré sur l'évaluation des connaissances des patients sur leur traitement, sur leur qualité de vie et sur le retentissement médico-économique de cette prescription.

Matériels et méthodes: Les indications de prescription, l'efficacité, et la tolérance du natalizumab ont été évaluées au CHU de Grenoble, de manière rétrospective, depuis les premières inclusions en mai 2007 jusqu'en juillet 2012. L'évaluation des connaissances des patients sur leur traitement ainsi que du retentissement médico-économique de cette prescription ont été réalisées à l'aide de questionnaires que nous avons spécifiquement conçus à cet effet. L'évaluation de la qualité de vie actuelle a été réalisée grâce au questionnaire SEP-59 remplis par les patients sous traitement depuis au moins 18 mois, puis en leur demandant dans un second temps de répondre aux mêmes questions de manière rétrospective sur leur état avant l'instauration du natalizumab.

Résultats: Avec une bonne adéquation des prescriptions aux recommandations de l'AMM, notre étude a confirmé l'efficacité nette du natalizumab, d'une part clinique, sur la prévention des récidives de poussées (diminution de plus de 70% du taux annualisé de poussées à 1 an, se maintenant à 2 et 3 ans) et l'absence de progression de l'EDSS jusqu'à 3 ans, et d'autre part radiologique avec une stabilité de la charge lésionnelle en IRM pour au moins 75% des cas. Le profil de tolérance était satisfaisant. L'ensemble de ces données était relativement comparable à celles de l'étude AFFIRM. Par ailleurs, notre étude a montré une amélioration de la qualité de vie globale sous traitement, ainsi qu'une tendance du traitement à limiter les conséquences sociales et professionnelles de la SEP. Enfin, la connaissance des patients sur leur traitement était globalement bonne, même si elle était un peu plus inégale sur les effets indésirables, dont le lien entre virus JC et LEMP.

Conclusion: A court et moyen terme, le natalizumab est une molécule très efficace à la fois sur l'activité inflammatoire clinique et radiologique de la SEP rémittente-récurrente, ainsi que sur la qualité de vie des patients. Elle semble ainsi atténuer la fréquente détérioration de la vie sociale et professionnelle induite par la SEP, avec un profil de tolérance et possiblement un rapport coût-efficacité favorables.

Mots-clés: Sclérose en plaques, Natalizumab, Education thérapeutique du patient, Qualité de vie, Retentissement social et professionnel

Unités de rattachement : Service de neurologie générale et Hôpital de jour de neurologie, Clinique de Neurologie – Pôle de Psychiatrie et de Neurologie – Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble – BP 217 – GRENOBLE Cedex 09.

Abstract

Natalizumab treatment of multiple sclerosis: assessment of indications, efficacy, tolerance, quality of life and medico-economic effects in the Grenoble population.

Background: Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory disease affecting central nervous system, which origin appears to be both inflammatory and neurodegenerative. Natalizumab arrival (Marketing Authorization (MA) obtained in 2006), with a great comfort use, which is more effective on prevention of relapses than immunomodulator or immunosuppressant treatments used until now, considerably modified therapeutic strategies in the relapsing-remitting forms of multiple sclerosis. However, its rare but serious risks, particularly of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), raise problems of safety in use, which led to restrict the official indications. Objectives of our work were to assess prescription indications, to compare efficacy and tolerance data to those of pivotal studies (AFFIRM and SENTINEL), in patients with MS and followed at Hospital University Centre of Grenoble. In the second part, we focused on assessment of knowledge of patients on their treatment, quality of life, and medico-economic impact of this prescription.

Methodology: Prescriptions indications, efficacy, and tolerance of natalizumab were assessed in Grenoble University Hospital, retrospectively, since first inclusions in May 2007 till July 2012. Patients' knowledge assessment on treatment as well as social and professional impact was performed by using specific questionnaires, which we elaborated for this purpose. Assessment of current quality of life was analyzed by SEP-59 questionnaire, completed by patients treated for more than 18 months, then asking them to complete it about their previous status before treatment introduction.

Results: With an adequate correspondence with MA recommendations, our study confirmed efficacy of natalizumab, clinical on the one hand, on prevention of relapses (reduction of 70 per cent of annualized relapse rate at 1 year, also found at 2 and 3 years), and on lack of progression of EDSS score up to 3 years, and, on the other hand, radiological with stability in T2 lesion load in at least 80 per cent of cases. Natalizumab's tolerability profile seemed to be favorable. Our data were comparable to those of AFFIRM study. Moreover, our study indicates an improvement of general quality of life of patients undergoing natalizumab, as well as a treatment tendency to limit social and professional consequences of MS. Finally, knowledge of patients on their treatment was generally good, even if results were heterogeneous on adverse effects, included the link between JC virus and PML.

Conclusion: In short and medium term, natalizumab is an efficient molecule, both acting on clinical and radiological inflammatory activity of the relapsing-remitting forms of multiple sclerosis, but also on quality of life of patients. It also seems to minimize the frequent deterioration of social and professional life induced by MS, with a favorable tolerance profile, and possibly a relatively good cost-effectiveness.

Key words: Multiple Sclerosis, Natalizumab, Patient therapeutic education, Quality of life, social and professional impact

Affiliation units: General neurology unit and neurology day hospital, Department of neurology – Psychiatry and neurology department – Grenoble University Hospital –BP 217– GRENOBLE Cedex 09.

Glossaire

- ADL (*Activity of Daily Living Scale*): activités de la vie quotidienne
- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (ancienne ANSM)
- AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- BDI : *Beck Depression Inventory*
- BHE : Barrière hémato-encéphalique
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CIS : *Clinically Isolated Syndrome* = Syndrome Cliniquement Isolé
- EBV : Virus d'Epstein-Barr
- EDSS: *Expanded Disability Status Scale*
- ELISA : *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* = dosage immuno-enzymatique
- ET= écart-type
- FDA : *Food and Drug Administration*
- HAS : Haute autorité de Santé
- IADL (*Instrumental Activity of Daily Living Scale*): activités instrumentales de la vie quotidienne
- IDR: Intradermoréaction
- IRIS : *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome* = syndrome de reconstitution immunitaire
- IRM : Imagerie par résonnance magnétique
- LB/LT : Lymphocytes B, Lymphocytes T
- LCR : Liquide céphalo-rachidien
- LEMP : Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- MA : *Marketing Authorization*
- MS : *Multiple Sclerosis* = Sclérose en plaques
- MSRV : *Multiple Sclerosis Associated Retrovirus*
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PGR : Plan de gestion du risque
- PML : *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy* = Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- QoL : *quality of life* = qualité de vie
- Rép. = Réponse(s)
- SEP (SEP-RR, SEP-PP, SEP-SP, SEP-CD): Sclérose en plaques (SEP-RR = forme rémittente-récurrente de la SEP, SEP-PP = forme primaire progressive de la SEP, SEP-SP = forme secondairement progressive de la SEP, SEP-CD = SEP cliniquement définie)
- TAP : Taux Annualisé de Poussées
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Traitement de la sclérose en plaques par le natalizumab :
évaluation des indications, de l'efficacité, de la tolérance, de la qualité de vie et du retentissement médico-économique au sein de la cohorte grenobloise

I- Introduction et contexte scientifique

1. La sclérose en plaques :

a. Généralités épidémiologiques :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire du système nerveux central, dont l'origine semble à la fois inflammatoire et neurodégénérative, responsable de lésions démyélinisantes et axonales. L'incidence annuelle de nouveaux diagnostics, en France, varie entre 4 et 10 pour 100 000 habitants, où l'on estime que 80 000 à 100 000 patients (soit 1 personne sur 1000 en France) sont concernés (A Fromont et al., 2009, 2012; Vukusic and Confavreux, 2010). La sclérose en plaques affecte, au moment du diagnostic, préférentiellement les femmes (sex-ratio moyen en France : 2 femmes pour 1 homme (Alonso and Hernán, 2008), et sujets jeunes (début de maladie en moyenne entre 20 et 40 ans). Il s'agit de la 2ème cause de handicap chez l'adulte jeune après les accidents de la voie publique.

b. Expression clinique :

Les manifestations cliniques, très hétérogènes (comme les troubles moteurs, sensitifs, de l'équilibre, visuels, oculo-moteurs et/ou vésico-sphinctériens, sans signes corticaux associés initialement) sont la conséquence d'une destruction du système nerveux central par le système immunitaire hyperactivé. La symptomatologie est directement liée à la topographie des lésions inflammatoires, et témoigne de la dissémination spatiale et temporelle de celles-ci. Ces lésions sont la conséquence d'une destruction par le système immunitaire du système nerveux central, touchant à la fois la myéline (processus démyélinisant) mais aussi, dès le début de la maladie, les axones (processus lésionnel plus ou moins neurodégénératif, responsable d'une diminution de calibre axonal et de sections axonales)(Trapp et al., 1998).

Plusieurs formes cliniques de la maladie sont classiquement décrites: la forme la plus fréquente au moment du diagnostic (85% des modes de début) est la forme rémittente-récurrente (SEP-RR), évoluant typiquement par poussée ; les deux autres formes cliniques sont la forme secondairement progressive (SEP-SP) et la forme primaire progressive (SEP-PP) (environ 10 à 15 % des cas pour cette dernière) (Noseworthy et al., 2000) (***Figure 1***, *d'après* Alastair Compston and Coles, 2002).

Sur le plan histologique, dès le début de la maladie, les lésions sont mixtes, à la fois démyélinisantes et axonales. Classiquement, les atteintes inflammatoires démyélinisantes prédominent dans les formes RR, et plus la maladie évolue et plus la composante axonale et dégénérative préexistante devient majoritaire, se traduisant sur le plan clinique par une évolution progressive des symptômes.

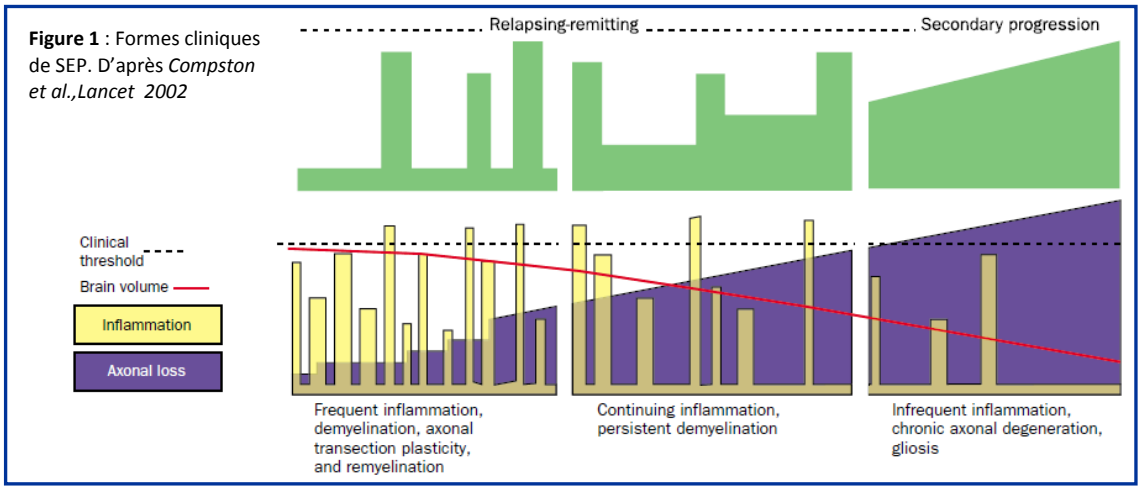


Figure 1 : Formes cliniques de SEP. D'après *Compston et al.,Lancet 2002*

Du fait de l'absence de biomarqueur spécifique, le diagnostic est porté sur un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et évolutifs. L'IRM, encéphalique et médullaire, est l'examen de choix dans le diagnostic de SEP, permettant la mise en évidence des plaques inflammatoires à la fois sus- et sous-tentorielles (sous la forme d'hypersignaux en pondération T2 ou FLAIR, de forme et de topographie particulières, présentant ou non une prise de contraste sur les séquences T1 injectées selon leur ancienneté) et plus ou moins de trous noirs (« black holes ») en pondération T1, témoins de la destruction matricielle et de la perte axonale (Tourdias et al., 2009). La topographie de ces lésions inflammatoires est le plus souvent péri-ventriculaire, tandis que les lésions les plus spécifiques sont juxta-corticales, atteignant les fibres en U. Il peut exister une atrophie cérébrale ou médullaire associée, surtout dans les formes évoluées. L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) peut montrer des stigmates d'inflammation du système nerveux central : une hyperprotéinorachie modérée (généralement inférieure à 1g/l), une lymphocytose (généralement inférieure à 20-50 éléments blancs/mm^3), une réaction immunitaire humorale (sécrétion intra-thécale de gammaglobulines) avec une distribution oligoclonale en immunofixation et/ou élévation de l'index IgG LCR/sérum au-delà de 0.7 (équivalant au rapport du dosage pondéral d'IgG sur Albumine dans le LCR divisé par le même rapport dans le sang après immuno-électrofocalisation). Le diagnostic ne peut être porté qu'en l'absence d'autre hypothèse diagnostique et étiologique spécifique. En cas de doute diagnostique, la réalisation de potentiels évoqués visuels, somesthésiques ou moteurs, peut aider à mettre en évidence une atteinte diffuse du système nerveux central. A noter, que les potentiels évoqués moteurs, lorsqu'ils sont répétés, peuvent également apporter une aide dans l'évaluation pronostique sur le handicap et dans l'aide au diagnostic des formes secondairement progressives (Leocani and Giancarlo Comi, 2008).

Différents critères diagnostiques ont été établis puis validés dans la sclérose en plaques, initialement pour la standardisation des inclusions dans les essais cliniques au niveau international, puis secondairement pour l'aide au diagnostic en tant que telle. Ces critères, essentiellement dominés par l'imagerie, recherchent une dissémination spatio-temporelle : critères clinico-

paracliniques de Poser en 1983 (Poser et al., 1983), puis radiologiques de Barkhof et Tintoré en 1997 (F Barkhof et al., 1997), puis clinico-paracliniques de McDonald en 2001, révisés en 2005 et 2010 (McDonald et al., 2001; Chris H Polman et al., 2005, 2011). L'ensemble de ces critères est basé sur la preuve par l'imagerie d'une dissémination spatio-temporelle, avec une place de moins en moins grande pour l'analyse du LCR, n'apportant plus d'argument de dissémination dans l'espace (ce qui apparaissait dans les critères de 2001 et 2005). L'évolution des critères vise à l'augmentation de leur sensibilité (71.8% pour les critères de 2010) sans en sacrifier la spécificité (87%) (Audoin et Casez, 2012). A noter, que le syndrome cliniquement isolé (CIS) se définit par un premier épisode neurologique démyélinisant (poussée) chez un patient qui ne présente par ailleurs pas les critères suffisants pour poser le diagnostic de SEP cliniquement définie (SEP-CD), selon les critères diagnostiques révisés en 2010 de McDonald (Chris H Polman et al., 2011). Seule une partie des patients (environ 60-65%) développeront une SEP cliniquement définie après un CIS, dont le diagnostic sera porté en cas de survenue d'une seconde poussée, ou en cas d'aggravation de leur IRM cérébrale, prouvant la dissémination spatio-temporelle. Le risque de conversion du CIS en une SEP cliniquement définie est nettement plus important lorsqu'il existe des bandes oligoclonales dans le LCR et/ou des lésions de topographies évocatrices à l'IRM (80% versus 20% en l'absence de lésion à l'IRM cérébrale)(Chard et al., 2011; Fisniku et al., 2008; 'Multiple sclerosis risk after optic neuritis', 2008; Tintoré et al., 2000). Ces études ont donc permis de développer un nouveau concept : celui de CIS à haut risque de conversion en SEP cliniquement définie, cadre dans lequel un immunomodulateur peut être actuellement prescrit. Les CIS considérés comme à haut risque (selon l'HAS) sont ceux ayant été suffisamment invalidants pour nécessiter d'être traités par corticoïdes par voie intraveineuse, en présence de certains éléments en particulier d'imagerie en faveur d'une atteinte probablement évolutive et après avoir éliminé les diagnostics différentiels possibles.

La sévérité du handicap est fréquemment cotée par l'échelle de Kurtzke ou EDSS (*Expanded Disability Status Scale*). L'EDSS (représenté dans sa forme simplifiée sur la ***Figure 2*** et disponible en version complète en ***annexe 1***) est mesuré d'un minimum de 0 à un maximum de 10, par paliers de 0.5 points (sauf entre 0 et 1), selon le degré d'atteinte neurologique, parmi 8 systèmes fonctionnels (syndrome pyramidal, syndrome cérébelleux, tronc cérébral, troubles sensitifs, vésico-sphinctériens, cognitifs, visuels et autres troubles) (Kurtzke, 1983).

Cette échelle est la plus couramment utilisée même si celle-ci pose plusieurs problèmes : en particulier, celui de sa faible reproductibilité inter-individuelle (voire même parfois intra-individuelle), celui de la part d'atteinte motrice prédominante dans la cotation du score, et enfin celui des difficultés à estimer le périmètre de marche (Brochet, 2009).

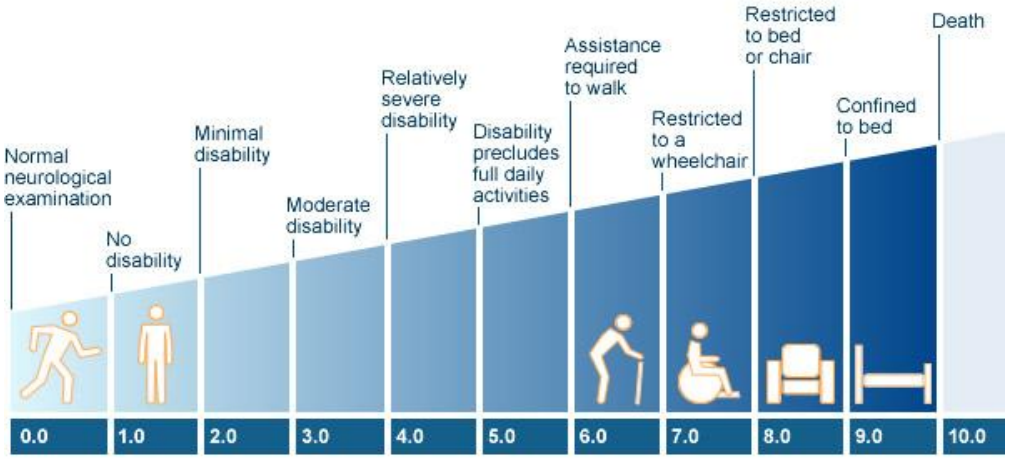


Figure 2 : Représentation schématique de la correspondance clinique des principaux scores EDSS

c. Evolution naturelle de la maladie :

La sclérose en plaques est une maladie chronique et évolutive. Comme rappelé précédemment, trois formes sont classiquement décrites : la forme récurrente-rémittente (RR) (évoluant par poussées), la forme primaire progressive (dont les symptômes neurologiques dès le début s'aggravent continuellement) et la forme RR devenue secondairement progressive (avec ou sans poussées). A noter qu'une fois la forme progressive installée, des poussées peuvent toujours se surajouter (chez environ 40% des patients). Des définitions standardisées ont d'ailleurs été proposées par Lublin et Reinglold en 1996, en particulier dans le but d'harmoniser les études épidémiologiques et essais cliniques sur la SEP (F D Lublin and S C Reingold, 1996).

Actuellement, on dispose de plus en plus d'études épidémiologiques de suivi longitudinal, permettant de mieux connaitre l'évolution de la maladie à une échelle de population. Les délais moyens pour atteindre un EDSS 4 (périmètre de marche limité mais restant supérieur à 500m), 6 (nécessité d'une aide unilatérale pour parcourir au moins 100m), et 7 (incapacité de marcher plus de 5 m ; patient essentiellement confiné au fauteuil) sont respectivement de 8, 20 et 30 ans (Vukusic and Confavreux, 2007). Même si certaines équipes associent le sexe masculin à un risque évolutif péjoratif, l'implication du sexe comme facteur pronostique d'évolution des formes rémittentes-récurrentes reste débattu (Langer-Gould et al., 2006; Zaffaroni and Ghezzi, 2000). De plus, il semble que le phénotype clinique et le mode d'évolution de la maladie soient dépendants de l'âge de début de celle-ci. Ainsi, les formes débutant plus précocement dans la vie (adolescence, adulte jeune), évolueraient plus lentement que celles débutant plus tardivement (scléroses en plaques, dites le plus souvent « à début tardif » lorsque les premiers symptômes surviennent après l'âge de 50 ans). Toutefois, l'âge de survenue du handicap reste plus précoce chez les formes à début plus jeunes. (***Figure 3***).

Par ailleurs, les signes sphinctériens inauguraux, la récupération incomplète après une première poussée, l'intervalle de temps court entre une première et une seconde poussée sont associés à un

pronostic de handicap à long-terme plus défavorable (Langer-Gould et al., 2006). Plus la fréquence initiale des poussées dans les premières années est importante, et plus le délai de survenue de la forme SP est court et le handicap précoce.

Enfin, les données épidémiologiques montrent que les formes RR évoluent dans au moins 80% des cas vers une forme SP (P. J. Young et al., 2006). Une fois la phase progressive installée, celle-ci semble évoluer pour son propre compte, indépendamment de l'histoire passée (fréquence des poussées…). Les formes primaires-progressives ne seraient alors que des formes de SEP, dont la phase rémittente-récurrente, pauci- ou asymptomatique est passée inaperçue, tandis que les formes RR seraient des formes exprimant la totalité du phénotype de la maladie mais n'ayant pas encore atteint le stade de conversion en forme progressive (Confavreux and Vukusic, 2006; Leray et al., 2010).

Ainsi, on peut retenir deux facteurs importants évolutifs de la maladie : l'âge de début de celle-ci, et probablement à moindre degré, la fréquence des poussées inflammatoires dans les premières années.

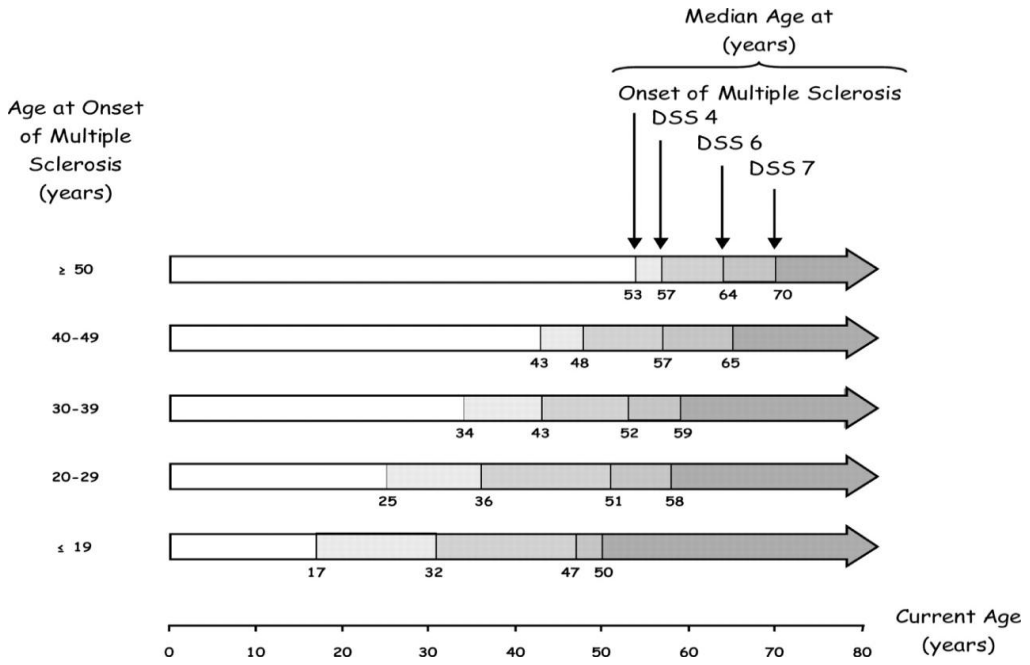


Figure 3 : Âges d'apparition de la SEP, et âges d'atteinte d'un score de handicap EDSS irréversible à 4, 6 et 7, parmi 1844 patients avec SEP. D'après *Confavreux et Vukusic, Brain, 2006*.

Toutefois, il faut souligner que, sur le plan individuel, l'évolution de la sclérose en plaques demeure très hétérogène et surtout imprévisible, même si le plus souvent la maladie garde un rythme stable au cours du temps, chez un même patient. Il n'existe à l'heure actuelle aucun marqueur biologique ou d'imagerie permettant de préciser le pronostic à l'échelle d'un individu.

d. Physiopathologie et neuropathologie :

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire caractérisée par une infiltration focale lymphocytaire au niveau du système nerveux central, conduisant à des lésions à la fois de la myéline et des axones. Initialement, la maladie prend un caractère focal plus inflammatoire et démyélinisant, détruisant la substance blanche et responsable cliniquement de poussées. Les phénomènes de remyélinisation font que le plus souvent il persiste peu ou pas de séquelles après ces poussées. Puis plus la maladie évolue, plus les lésions deviennent alors plus diffuses, axonales, dégénératives et localisées au niveau cortical, via une neurodégénérescence et une activation microgliale étendue, se traduisant cliniquement par l'aggravation progressive des symptômes et l'installation progressive du handicap (Kutzelnigg et al., 2005). Ainsi, la ***Figure 4***, montre sur le plan histologique une atteinte principalement démyélinisante de la substance blanche dans les formes rémittentes-récurrentes (inflammation très focalisée, en vert), puis l'évolution se fait avec la diffusion du processus inflammatoire devenant global au sein du système nerveux central et une activation microgliale majeure, se traduisant alors histologiquement par une nette augmentation de la proportion en lésions axonales et démyélinisantes diffuses au niveau de la substance blanche dite d' «apparence normale» (en imagerie) et en lésions de démyélinisation corticale (en orange). Ces lésions, lorsqu'elles sont majoritaires, sont alors la caractéristique histologique des formes primaires et secondaires.

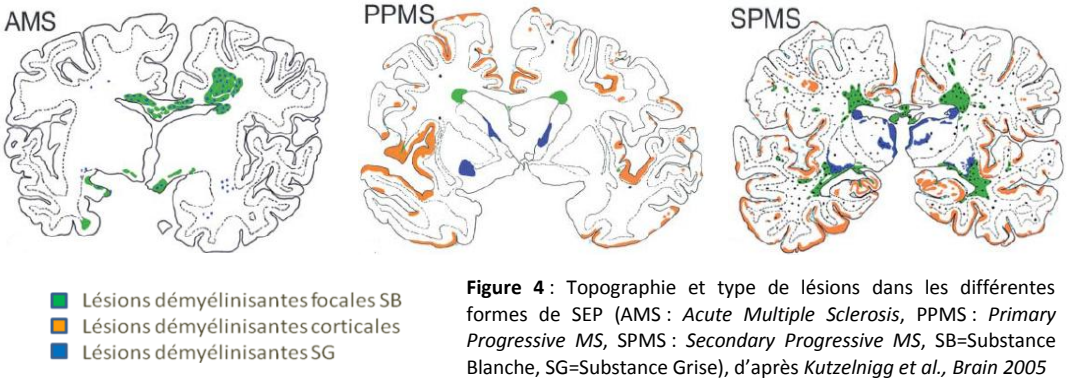


Figure 4 : Topographie et type de lésions dans les différentes formes de SEP (AMS : *Acute Multiple Sclerosis*, PPMS : *Primary Progressive MS*, SPMS : *Secondary Progressive MS*, SB=Substance Blanche, SG=Substance Grise), d'après *Kutzelnigg et al., Brain 2005*

Cependant, les bases immunitaires de cette pathologie restent actuellement encore mal connues, atteignant à la fois l'immunité cellulaire et humorale. Plusieurs anomalies de l'immunité, en particulier cellulaire, sont retrouvées chez les patients atteints de sclérose en plaques. Ainsi, la barrière hémato-encéphalique devient anormalement perméable aux cellules immunitaires. Il existe par ailleurs une orientation préférentielle des lymphocytes T (LT) CD4+ (dits *helpers*) vers les voies pro-inflammatoires Th1 et Th17, au détriment de la voie Th2 anti-inflammatoire ainsi qu'une dérégulation des lymphocytes T régulateurs et cytotoxiques (CD8+). Par ailleurs, les interactions entre lymphocytes T et B (LB) aboutissent à l'activation des cellules B, se transformant en plasmocytes, responsables de la sécrétion d'immunoglobulines, ce qui explique la présence d'une

sécrétion intra-thécale de gammaglobulines. L'ensemble des activations/recrutements de cellules inflammatoires (lymphocytes, monocytes/macrophages, cellules présentatrices d'antigène) et amplification de la réaction inflammatoire sont sous la dépendance d'un contexte cytokinique particulier (Hohlfeld and Wekerle, 2005; Vermersch, 2008) (***Figure 5***, *d'après* Hohlfeld and Wekerle, 2005). Très récemment, l'existence d'une réaction humorale dirigée contre les canaux potassiques KIR4.1, impliqués dans le maintien de l'homéostasie au sein du système nerveux central, a été suggérée (Srivastava et al., 2012). Ainsi, même si ces éléments de dysrégulation immunitaire sont décrits de manière de plus en plus précise, leur *primum movens* reste méconnu.

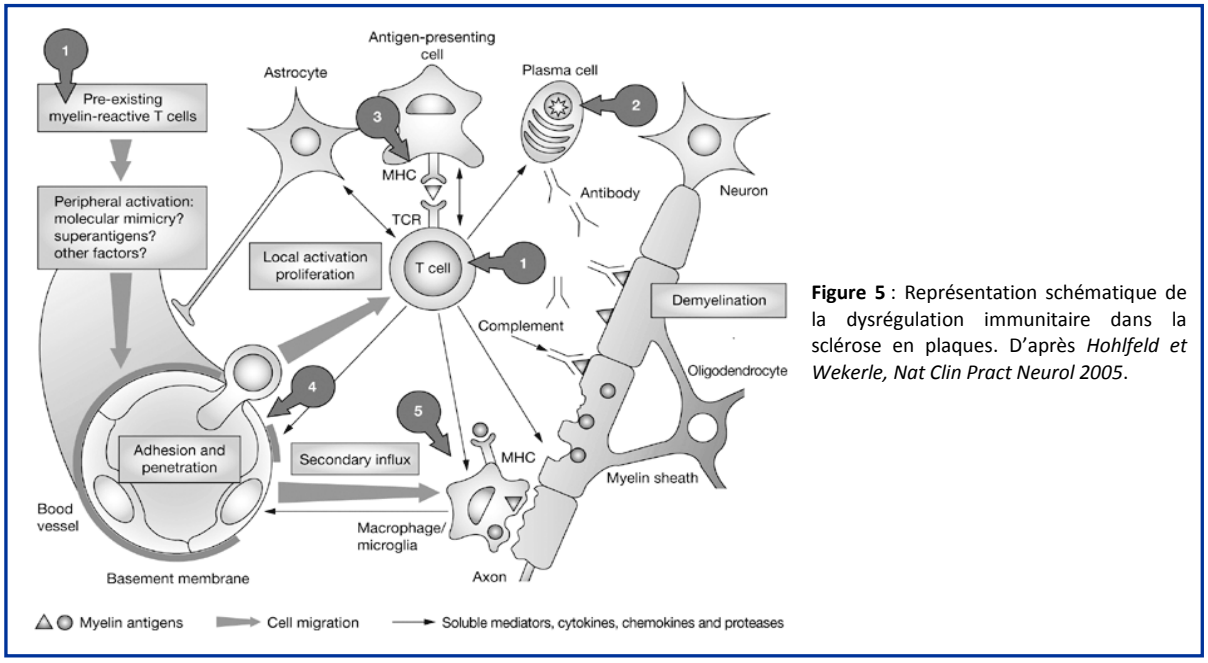


Figure 5 : Représentation schématique de la dysrégulation immunitaire dans la sclérose en plaques. D'après *Hohlfeld et Wekerle, Nat Clin Pract Neurol 2005*.

Cette dysrégulation immunitaire est manifestement déclenchée par des facteurs environnementaux encore mal connus, chez des sujets le plus souvent jeunes, génétiquement prédisposés (Noseworthy et al., 2000).

A noter qu'il s'agit bien d'une susceptibilité génétique, déterminée par l'association de plusieurs facteurs génétiques particuliers pouvant impliquer près d'une centaines de gènes différents qui sont tous fonctionnels, et non d'une hérédité (transmission mendélienne) de la maladie (Brassat, 2010). Les formes familiales représentent environ 15 à 20% des cas. Chez les apparentés du premier degré d'un patient atteint de SEP, le risque relatif de SEP est augmenté d'environ 10 fois par rapport à la population générale. Pour les apparentés du second et du troisième degré, ce risque est significativement plus faible mais reste environ 3 fois supérieur à celui de la population générale. Le risque de récurrence chez les enfants issus de parents atteints tous deux de SEP est 10 fois plus important que chez les enfants dont un seul des parents est atteint (Alastair Compston and Coles, 2008). D'autres études ont montré un degré de concordance plus élevé chez les jumeaux monozygotes, aux alentours de 25.3 % contre 5.4 % chez les jumeaux hétérozygotes (Willer et al., 2003). Certaines des régions génétiques possiblement impliquées sont connues comme, par

exemple, les gènes codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité *HLA-DR2*, le récepteur aux interleukines 2-7, la tyrosine kinase (TYK2), un récepteur du *tumor necrosis factor*…(Patsopoulos et al., 2011).

Par ailleurs, l'implication de certains facteurs environnementaux permettrait d'expliquer certaines données épidémiologiques. Ainsi, l'existence d'un gradient nord-sud, avec une augmentation de la prévalence de la maladie en s'éloignant de l'équateur, que ce soit vers le sud ou vers le nord a été décrite, au sein duquel se détachent certaines zones bien définies de faible ou de haut risque (Alastair Compston and Coles, 2008; Agnes Fromont et al., 2010). Toutefois, des facteurs génétiques pourraient également expliquer ce point (Alonso and Hernán, 2008). Un argument plus fort dans l'implication de facteurs environnementaux résulte des données issues des études sur les migrants (réalisées en Israël et en Grande-Bretagne en particulier) chez qui l'on observe une diminution de prévalence après migration en provenance d'un pays de forte prévalence vers un pays de basse prévalence. De plus, ces facteurs environnementaux semblent importants pendant la période de l'enfance : ainsi, les sujets émigrant avant l'âge de 15 ans acquièrent le taux de prévalence du pays d'accueil, alors que ceux émigrant après conservent la prévalence de la maladie de leur pays d'origine (Dean and Elian, 1997; Elian et al., 1990; Leibowitz et al., 1969). La nature virale de ces facteurs étiologiques est l'une des hypothèses majeures concernant la physiopathologie de la SEP. Ainsi, dès l'après-guerre (seconde guerre mondiale), l'existence de zones géographiques associées à une incidence très élevée (ex. Îles Féroé, Japon (1966-1972) ou Afrique du sud (1964-1970)) dans un contexte de migrations massives de populations de zones de forte prévalence (Europe et Amérique du Nord), vers les zones de faibles prévalences (Afrique du Sud et Japon) a suggéré l'hypothèse de la responsabilité d'un agent infectieux, sans qu'il n'ait pu être mis en évidence (Carlyle, 1997). Historiquement, deux grandes théories s'affrontaient (Ascherio and Munger, 2007): d'une part, « l'hypothèse de la prévalence », suggérant que la SEP était causée par un pathogène fréquemment retrouvé dans les zones de haute prévalence de la SEP, et d'autre part « l'hypothèse de la poliomyélite » (reprenant certains concepts de la théorie hygiéniste formulée dans plusieurs pathologies auto-immunes), qui semble la plus généralement admise par la communauté scientifique et selon laquelle il existerait un agent infectieux capable d'augmenter le risque de développer la maladie s'il est rencontré durant l'adolescence ou l'âge adulte, tandis qu'une infection par ce même germe plus tôt dans l'enfance serait moins néfaste et pourrait conférer une protection immunitaire. Plus particulièrement, il existe à l'heure actuelle des arguments scientifiques forts concernant l'implication du virus d'Epstein-Barr (EBV) et du *Multiple Sclerosis Associated Retrovirus (*MSRV) (Alvarez-Lafuente et al., 2008; Mameli et al., 2007) dans la constitution des lésions élémentaires de SEP. D'autres hypothèses virales, comme en particulier le HHV-6, semblent moins probables (Fillet et al., 1998; Vukusic and Confavreux, 2010). A noter, que la théorie hygiéniste avait été également évoquée lors de l'émergence des premiers cas diagnostiqués de SEP dans les Indes occidentales : ainsi, l'hypothèse formulée était que l'éradication des helminthiases intestinales, pouvait favoriser l'émergence d'une maladie dysimmune comme la SEP,

du fait d'une orientation cytokinique Th2, induite par les helminthiases, et qui est moins propice à l'expression de lésions dysimmunitaires inflammatoires (tolérance immunitaire) (Cabre, 2009). L'existence de discordances entre les différentes études portant sur la mise en évidence de liens entre certains agents infectieux et la SEP, a conduit plusieurs auteurs à suggérer l'implication d'éventuels autres facteurs environnementaux, tels le faible ensoleillement, le déficit en vitamine D, le tabac, des facteurs diététiques, ou encore l'exposition à des facteurs environnementaux toxiques (agents polluants atmosphériques, rayonnements radioactifs…) (Marrie, 2004). Ainsi, la vitamine D semble être l'un des candidats majeurs parmi ces éventuels facteurs environnementaux impliqués dans la SEP. En effet, des études épidémiologiques ont montré l'existence de zones géographiques de basse prévalence de la SEP (comme par exemple, en France, dans la région parisienne ou sur la cote méditerranéenne (Agnes Fromont et al., 2010), ou l'existence d'une relation entre un fort niveau d'ensoleillement reçu dans l'enfance se traduisant par une prévalence plus importante de kératoses actiniques et une réduction du risque de SEP (I. A. F. van der Mei et al., 2003). Plusieurs hypothèses étaient suggérées, tels l'origine ethnique, le mode de vie, le climat ou la latitude, avant d'évoquer le lien probable avec une hypovitaminose D, très souvent retrouvée à des dosages sériques insuffisants chez les patients atteints de SEP dès les stades précoces. Sur un terrain génétique particulier, l'hypovitaminose D, ayant physiologiquement une action anti-inflammatoire et antiproliférative sous-tendue par des mécanismes encore mal connus, pourrait entrainer le développement de lymphocytes T auto-réactifs et donc augmenter le risque de maladies dysimmunes (Agnes Fromont et al., 2010).

Le développement de futures stratégies diagnostiques et thérapeutiques repose sur l'identification du ou des facteur(s) étiologique(s) et des mécanismes aboutissant à la dysrégulation immunitaire, responsable des lésions observées dans la SEP.

2. Les traitements de la sclérose en plaques :

Les différents traitements, médicamenteux ou non, utilisés dans la sclérose en plaques ont pour objectif de limiter la fréquence et l'intensité des poussées pouvant laisser des séquelles neurologiques, ainsi que d'améliorer les symptômes invalidants. L'ensemble de ces traitements restent toutefois palliatifs et non curatifs au cours de cette maladie, qui demeure à l'heure actuelle chronique.

a. Le traitement des poussées :

La poussée est l'expression clinique d'une inflammation aigüe. Il s'agit de symptômes neurologiques persistant plus de 24 heures, en dehors de tout facteur susceptible d'entraîner des fluctuations de l'état neurologique séquellaire (infections, fatigue, chaleur…).
Le traitement, si cette poussée est invalidante ou le requiert, 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 » ou en « flash ». Les corticoïdes permettent d'accélérer la récupération neurologique post-poussée (donc de réduire la durée de la poussée) mais n'ont aucun effet sur la prévention des récidives de poussées ou sur le handicap à long terme (Myhr and Mellgren, 2009). Cependant, aucune étude n'a montré de différence statistiquement significative entre l'emploi des formes per os et intraveineuses (Burton et al., 2009; Gal et al., 2012; Etude COPOUSEP en cours à rennes).

b. Le traitement de fond de la SEP-RR :

L'efficacité du traitement de fond est jugée sur sa capacité à diminuer la fréquence et l'intensité des poussées, le plus souvent dans un délai de 3 à 6 mois après son instauration. Les premiers traitements de fond ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) sont apparus dans les années 90. Actuellement, deux grandes classes de traitements de fond sont disponibles : les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs.

*b.1- *Les traitements actuels et leurs modes d'action :*

Les différentes molécules de l'arsenal thérapeutique actuellement à disposition sont les suivantes :

- Les immunomodulateurs :
  - _ Interférons bêta 1-a (Avonex®, Rebif®) et beta 1-b (Betaferon®, Extavia®)
  - _ L'acétate de glatiramère (Copaxone®)
- Les immunosuppresseurs :
  - _ Le natalizumab (Tysabri®)
  - _ La mitoxantrone
  - _ Le fingolimod (Gilenya®)
  - _ Le mycophénolate mofétil (Cellcept®), l'azathioprine (Imurel®), le cyclophosphamide (Endoxan®) (prescriptions hors indications de l'AMM)

Du fait des hypothèses mécanistiques suggérées dans la physiopathogénie de la sclérose en plaques et décrites précédemment (*Cf. partie 1.d*), les différents traitements actuellement disponibles ciblent différents niveaux de cette cascade d'activation et de recrutement des cellules immunitaires. Ainsi, les interférons bêta permettent de diminuer la sécrétion d'interféron gamma et

de TNF (*Tumor Necrosis Factor*) impliqués dans la réponse inflammatoire, rétablissant donc un certain équilibre cytokinique dans le système immunitaire. L'acétate de glatiramère joue le rôle de leurre du système immunitaire en induisant une tolérance immunitaire du fait de son homologie structurelle avec la protéine basique de la myéline, suspectée comme une des cibles d'auto-réactivité immune. Le natalizumab empêche la pénétration des lymphocytes au travers de la barrière hémato-encéphalique (BHE), anormalement perméable. Le fingolimod, en tant qu'agoniste des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate présents à la surface des lymphocytes, provoque la séquestration de ceux-ci au niveau des ganglions lymphoïdes, empêchant ainsi leur migration vers le système nerveux central. Enfin, les autres immunosuppresseurs « analogues nucléosidiques », dits « classiques », inhibent la synthèse hématopoïétique des lymphocytes et polynucléaires (Papeix et al., 2010).

*b.2- *Les grands essais thérapeutiques dans la sclérose en plaques rémittente-récurrente :*

Les études pivot sur les interférons bêta ('Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group', 1993; Paty and Li, 1993) pour le Betaferon®, (Jacobs et al., 1996) pour l'Avonex®, ('Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group', 1998) pour le Rebif®, ont montré une relative homogénéité, avec une diminution du taux annualisé de poussées (TAP) de 30 à 35 % et une diminution du nombre de lésions rehaussées par le gadolinium d'environ 80%. Ces études ont permis l'obtention d'une AMM, selon les produits, entre 1995 et 1998.

L'acétate de glatiramère obtient son AMM en 2003, avec une réduction des TAP semblable à celle des interférons (29%) (Johnson et al., 1995).

Ces immunomodulateurs ont tous dans un second temps été étudiés pour des patients avec CIS à haut risque de conversion en SEP cliniquement définie (SEP-CD) (concept de haut risque défini précédemment) (Etude CHAMPS pour l'Avonex®(Jacobs et al., 2000), études ETOMS (G Comi et al., 2001) et REFLEX (Giancarlo Comi et al., 2012) pour le Rebif®, étude BENEFIT pour le Betaféron® (L Kappos et al., 2006) et étude PreCISe pour l'acétate de glatiramère (G Comi et al., 2009)), mettant en évidence une réduction du risque de conversion en SEP-CD de 35 à 50% par rapport au groupe placebo. Seul l'interféron bêta-1a en injections sous-cutanées (Rebif®) n'a, à ce jour, pas obtenu d'AMM dans cette indication.

Toutefois, l'effet de ces immunomodulateurs sur la progression du handicap à plus long terme est beaucoup plus incertain.

Les immunomodulateurs présentent un profil de tolérance favorable avec des effets indésirables rapportés relativement « bénins » à type de syndromes pseudo-grippaux (interférons) ou de réactions cutanées au point d'injection (très fréquentes pour l'acétate de glatiramère, possibles également pour les interférons en sous-cutané). Aucun effet indésirable grave ou cancer n'a été décrit avec ces produits.

Les immunosuppresseurs utilisés dans la SEP sont essentiellement la mitoxantrone, et depuis peu, le natalizumab et le fingolimod.

- La mitoxantrone a initialement été étudiée dans les formes progressives puis par plusieurs essais thérapeutiques sur des formes rémittentes-récurrentes de SEP, dans lesquels elle a montré son efficacité sur la réduction du taux annualisé de poussées et du nombre de lésions IRM actives, ainsi que sur la progression du handicap à 2 ans (Martinelli Boneschi et al., 2005). Sa cardiotoxicité et son risque de leucémies aiguës en font une molécule de deuxième intention réservée aux formes agressives de la maladie (AMM en 2003).
- Les essais cliniques pivots du natalizumab (Etudes AFFIRM et SENTINEL) seront abordés dans la partie spécifique à ce traitement (Paragraphes 3 et 4 de l'introduction).
- Le fingolimod, premier traitement per os, dont l'AMM a été obtenu en 2012, a permis de réduire le taux annualisé de poussées de 54% versus placebo (Ludwig Kappos et al., 2010) et de 52 % versus interférons (Jeffrey A Cohen et al., 2010), ainsi que de diminuer le nombre de nouvelles lésions T2 et le nombre de lésions prenant le contraste en IRM.

A noter que les résultats en particulier en termes d'efficacité (pourcentage de réduction du taux annualisé de poussées) obtenus dans ces différentes études, ne sont pas comparables deux à deux du fait de populations d'études hétérogènes.

*b.3- *Stratégie thérapeutique :*

Dans le cadre des SEP-RR, les interférons bêta ou l'acétate de glatiramère peuvent être proposés en première ligne. Ces deux classes thérapeutiques sont considérées comme d'efficacité et de tolérance globalement équivalentes. En cas d'inefficacité, après un traitement bien conduit (environ 1 an), un traitement de deuxième ligne peut être instauré par natalizumab ou fingolimod, dont l'efficacité est supérieure mais les risques encourus potentiellement très graves. Ces traitements peuvent aussi être instaurés d'emblée en cas de formes agressives, d'évolution rapide de la maladie. Enfin, les molécules dont la mise à disposition est la plus récente, sont le plus souvent indiquées en seconde ligne, pour des raisons de sécurité d'emploi.

Les avancées dans la compréhension des mécanismes impliqués dans l'initiation et la progression de cette maladie ont ainsi permis et permettent encore le développement de nouvelles cibles et stratégies thérapeutiques. Actuellement, plusieurs molécules sont déjà en cours d'essais thérapeutiques de phase III et viendront probablement modifier le paysage thérapeutique de la prise en charge actuellement proposée. On peut citer par exemple, le tériflunomide (Etude TEMSO), le BG-12/fumarate (Etude DEFINE), le laquinimod (Etudes ALLEGRO et TEMPO), les anticorps monoclonaux anti-CD25 (daclizumab, Etude DECIDE)/ anti-CD52 (alemtuzumab, Etude CARE-MS)/anti-CD20 (Ocrelizumab, Etude OPERA) dont l'arrivée est attendue à brève échéance pour certains.

c. Les autres moyens thérapeutiques : symptomatiques et non médicamenteux :

Plusieurs axes de prise en charge globale sont à associer aux traitements spécifiques de la maladie : la prise en charge symptomatique des différentes plaintes fonctionnelles (spasticité, douleurs…), la prise en charge rééducative, psychologique, et sociale.

Plusieurs symptômes sont fréquemment rencontrés et peuvent nécessiter une prise en charge spécifique. La fatigue doit faire rechercher une étiologie spécifique sous-jacente, telle un syndrome anxio-dépressif ; elle est parfois traitée par amantadine (prescription hors AMM). La spasticité est un symptôme modérément modifié par la prise en charge kinésithérapeutique et peut parfois justifier d'un traitement par toxine botulique (pour les formes focales) ou pour les formes diffuses d'un traitement par baclofène ou dantrolène. Les tremblements, en particulier d'origine cérébelleuse, sont parfois améliorés par des bêta-bloquants, des benzodiazépines, de la primidone (Mysoline®) ou du topiramate (traitements en utilisation hors AMM et souvent peu efficaces). Les douleurs neuropathiques, souvent invalidantes, peuvent nécessiter des traitements antalgiques spécifiques, tels la carbamazépine, l'amitryptiline, la gabapentine ou la prégabaline. Enfin, plusieurs stratégies peuvent être proposées en cas de troubles vésico-sphinctériens et en fonction du type d'atteinte : laxatifs en cas de constipation, anticholinergiques oraux et chlorure de trospium pour l'hyperréactivité vésicale, alpha-bloquants (hors AMM) 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). Cette prise en charge ne diffère pas ou peu de celle des patients avec lésions neurologiques mais tiendra compte de certaines spécificités de cette pathologie (fatigabilité, environnement, âge de survenue…).

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. Ainsi, les programmes de réentraînement à l'effort ont montré leur efficacité à la fois sur la capacité cardio-respiratoire et sur les paramètres de marche des patients, mais également sur leur fatigue et leur qualité de vie (Dalgas et al., 2008; Gallien et al., 2007).

Enfin, comme pour toute pathologie chronique, la prise en charge psychologique et sociale est primordiale.

3. Le natalizumab (Tysabri®) : mode d'action et AMM :

Le natalizumab est le premier agent immunoactif disponible de la classe des anticorps monoclonaux pour la SEP. Il s'agit d'un anticorps humanisé recombinant se fixant à la sous-unité α4

des intégrines. Les intégrines α4β1 et α4β7 sont fortement exprimées par les leucocytes, à l'exception des polynucléaires neutrophiles. En tant que protéines transmembranaires, elles permettent l'adhésion leucocytaire aux cellules endothéliales de la BHE, via les récepteurs endothéliaux VCAM-1. Le natalizumab inhibe cette interaction α4β1 / VCAM-1, empêchant ainsi la pénétration des leucocytes au travers de la BHE vers le tissu cérébral, et donc le déclenchement et l'auto-entretien d'une cascade de réaction inflammatoire locale.

Ce traitement a obtenu une AMM en juin 2006 et est disponible au CHU de Grenoble depuis mai 2007. Le natalizumab doit être prescrit (commission de transparence de l'HAS du 17 janvier 2007) par un médecin spécialiste hospitalier ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques, puis est injecté, en milieu hospitalier, par voie intraveineuse sur une heure à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines.

Le natalizumab est indiqué en monothérapie dans les formes actives de SEP-RR :

- Soit en deuxième ligne, chez les patients non répondeurs à un traitement bien conduit par interférons pendant au moins un an ; c'est-à-dire les patients présentant, malgré le traitement par interférons, une poussée au cours de l'année précédente et à l'IRM, soit 9 lésions hyperintenses en T2, soit 1 lésion rehaussée après injection de gadolinium,
- Soit en première ligne, chez des patients présentant des formes très agressives de SEP-RR, à savoir l'existence d'au moins deux poussées invalidantes dans l'année précédente associées à l'IRM, soit à 1 ou plusieurs lésions rehaussées par le gadolinium, soit à une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à des clichés antérieurs récents.

Les effets indésirables potentiels du natalizumab sont les suivants :

- des réactions allergiques cutanées et/ou systémiques (4% des patients traités), survenant dans la majorité des cas lors des premières perfusions, et pendant ou dans l'heure suivant la perfusion,
- l'acquisition d'anticorps anti-natalizumab, responsables d'une perte d'efficacité du produit,
- des troubles hépatiques
- un risque accru d'infections, en particulier opportunistes, dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), secondaire à la réactivation du virus JC
- et enfin, un risque théorique accru de néoplasies solides et lymphomes du fait du caractère immunosuppresseur du traitement, même si aucun cas imputable directement au natalizumab n'a été rapporté à ce jour.

Le traitement est donc contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la molécule ou à l'un de ses excipients, en cas d'immunodépression à risque accru d'infections opportunistes (quelle qu'en soit l'origine), en cas de LEMP, en cas de processus néoplasique évolutif, chez l'enfant et l'adulte jeune de moins de 18 ans, et en association aux interférons ou à l'acétate de glatiramère.

Le bilan pré-thérapeutique minimal comprend donc :

- l'évaluation de l'atteinte spatio-temporelle de la SEP par une IRM cérébrale et médullaire datant de moins de 3 mois, qui servira d'IRM de référence pour le suivi sous traitement,
- la vérification de l'absence d'immunodépression par la réalisation d'un bilan biologique comprenant une NFS, une numération des lymphocytes B et des lymphocytes T CD4/CD8, un dosage pondéral des immunoglobulines et une sérologie VIH,
- l'élimination d'une tuberculose latente ou en cours d'évolution par une radiographie thoracique, une intradermoréaction à la tuberculine et si nécessaire un test spécifique (Quantiféron®, Elispot®),
- et enfin, un bilan hépatique en cas de facteurs de risque de troubles hépatiques.

Du fait de ses risques potentiellement graves, le natalizumab a donc été associé à l'introduction d'un nouveau concept dans la gestion des traitements de fond de la SEP : celui de plan de gestion du risque (PGR). Ainsi, un plan de gestion de risque européen et aux Etats-Unis a été mis en place afin d'optimiser sa sécurité d'emploi. C'est d'ailleurs la première fois en neurologie qu'un tel PGR n'est pas confié à la compagnie pharmaceutique qui commercialise le produit mais à une structure médicale et scientifique indépendante. Ce plan de gestion du risque est composé de plusieurs éléments :

- des études d'extension des deux essais de phase III (ces études de cohorte de phase IV, après l'obtention de l'AMM, ont pour objectif d'apprécier les risques encourus par une thérapeutique de façon dynamique et sur des longues périodes (Etude STRATA ou *Safety of Tysabri Re-dosing And Treatment*),
- une étude prospective observationnelle de sécurité à travers les registres TYGRIS (*Tysabri Global Observational Program in Safety*), TOP et TOUCH,
- des études visant à évaluer l'effet précis du natalizumab sur le système immunitaire.

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

-un suivi national de pharmacovigilance (dont le centre coordinateur est situé à Nice) ;

- la mise en place depuis 2007 de l'étude épidémiologique TYSEDMUS (à partir des bases de données EDMUS (*European Database for Multiple Sclerosis*)), coordonnée par le CHU de Lyon, et qui est un observatoire visant à mieux déterminer le profil de sécurité d'emploi du natalizumab à court, moyen et long terme ;
- et enfin, 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 pour toutes les questions relatives à l'instauration ou au suivi du traitement.

Ces différentes études visent à préciser, en particulier à long terme, les niveaux de risque de réactions allergiques, d'infections (y compris opportunistes), et de cancers.

Tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié au natalizumab doit faire arrêter le traitement, en attente des explorations spécifiques, et être déclaré aux autorités.

4. Etudes « AFFIRM » et « SENTINEL » :

Deux grands essais thérapeutiques de phase III ont permis de mettre en évidence l'efficacité du natalizumab, l'une versus placebo (Etude AFFIRM (Chris H Polman et al., 2006)), l'autre versus traitement de référence : les interférons bêta-1a (Etude SENTINEL (Richard A Rudick et al., 2006)).

- L'étude AFFIRM, publiée en 2006 dans le *New England Journal of Medicine* par Polman et al., rapportait les résultats d'une étude de phase III comparant le natalizumab à un placebo, chez des patients atteints de SEP de forme récurrente-rémittente, non traités depuis au moins 6 mois à 1 an par l'un des traitements habituels à disposition (interférons, mitoxantrone, acétate de glatiramère, immunosuppresseurs…). 942 patients (660 femmes et 282 hommes), âgés de 18 à 50 ans (moyenne d'âge : 36 ans ± 8.3) ont été inclus au sein de 99 centres dans le monde puis appariés et randomisés soit dans le groupe natalizumab (N=627), soit dans le groupe placebo (N=315). L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du natalizumab en comparant, entre les deux groupes, le taux annualisé de poussée à un an et le taux de progression du handicap à deux ans (mesuré par l'EDSS). Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la charge lésionnelle (IRM séquences T2) et l'activité inflammatoire de la maladie en imagerie (nombre de lésions prenant le contraste après injection de gadolinium).
  Cet essai clinique a montré une efficacité nette du produit avec une réduction significative de 68% du taux annualisé de poussées, en comparaison au groupe placebo, ainsi qu'une réduction du risque de progression du handicap à 2 ans de 42% (la progression du handicap ayant été définie comme une augmentation irréversible de l'EDSS d'au moins 1 point en cas d'EDSS initial ≥1 ou d'au moins 1.5 points lorsque l'EDSS de base était de 0). Cette amélioration clinique était associée à une réduction de 83 % du nombre de nouvelles lésions T2 en IRM ou du nombre de lésions prenant le contraste, par rapport au groupe placebo.
  A noter que cette étude a fait suite aux résultats positifs de l'essai clinique de phase II de l'utilisation du natalizumab chez les patients atteints de SEP-RR (David H Miller et al., 2003).

- La même année et dans le même journal, ont été publiés par Rudick et al., les résultats de l'étude SENTINEL, comparant le natalizumab en association aux interférons bêta-1a versus les interférons seuls. 1171 patients, ayant présenté au moins une poussée dans les 12 derniers mois malgré un traitement par interférons bien conduit, ont été randomisés pour recevoir soit l'interféron plus un placebo (N=582), soit un traitement combiné interféron/natalizumab (N=589). Le taux annualisé de poussées ainsi que la probabilité de progression du handicap évité ont été évalués à 2 ans. L'association interféron bêta-1a/natalizumab a montré une réduction de 24% du risque relatif de progression du handicap et de 54% du taux annualisé de poussées, à 2 ans, en comparaison au groupe interféron seul. Le nombre de nouvelles lésions T2 ou de lésions prenant le contraste était diminué de 83%

avec le traitement combiné. 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 description de 2 cas de LEMP, l'un pendant l'étude en elle-même, l'autre après avoir achevé la phase de suivi de SENTINEL et avoir débuté une étude en ouvert d'évaluation du natalizumab.

5. Natalizumab et risque de LEMP :

Le natalizumab est associé à un risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une infection du système nerveux central secondaire à la réactivation puis à la pénétration cérébrale d'une forme pathogène du virus JC. Cette affection démyélinisante de la substance blanche peut être sévèrement handicapante voire fatale. La LEMP appartient au groupe des infections opportunistes survenant habituellement du fait d'une immunodépression sévère, quelle qu'en soit son origine. Elle a été décrite, par exemple, dans le cadre d'affections malignes, de transplantations d'organes, mais le plus fréquemment dans le cadre d'immunodépressions sévères associées à une infection par le VIH (prévalence de 3 à 5%). 55% de la population générale est porteuse saine du virus JC dans sa forme asymptomatique.

C'est en février 2005, que les 2 premiers cas de LEMP (dont un décès) ont été décrits au cours de l'étude SENTINEL (chez 2 patients traités de manière combinée par l'interféron bêta-1a et le natalizumab), puis rapidement un troisième cas a été relaté chez un patient traité par natalizumab dans le cadre d'une maladie de Crohn. La commercialisation du produit a alors été suspendue pour en évaluer les risques précisément. Après une enquête de la *Food and Drug Administration* (FDA) sur les plus de 3000 patients traités dans les différents essais thérapeutiques et concluant à une estimation de risque d'1 cas pour 1000, le natalizumab a été réintroduit sur le marché en avril 2006, avec deux conditions : la mise en place d'un plan de gestion de risque de grande ampleur et la modification de l'AMM aux Etats-Unis le restreignant à une prescription en monothérapie. Au 26 janvier 2012, 193 cas dans le monde ont été rapportés, 20 (dont 6 létaux) en France.

L'analyse rétrospective des différents cas de LEMP associés au natalizumab a permis de mettre en évidence trois facteurs de risque indépendants de cette affection : avoir reçu un traitement immunosuppresseur avant le natalizumab, une durée de traitement de plus de 18-24 mois et, le principal facteur de risque, le portage du virus JC (détecté par sérologie). Ainsi, une des hypothèses physiopathogéniques de la LEMP serait qu'elle serait causée par la pénétration rapide au sein du système nerveux central d'une forme pathogène du virus JC, dont la différence par rapport aux formes bénignes quiescentes des porteurs sains serait que le génome du virus a été muté, en particulier sur les loci codant pour l'expression de protéines d'enveloppe majeures, telles la VP1 (Sunyaev et al., 2009). Ces mutations pourraient être en particulier favorisées par des traitements

immunosuppresseurs. Le natalizumab, empêchant la traversée des cellules immunitaires au travers de la barrière hémato-méningée serait alors responsable d'une réponse immunitaire cellulaire T spécifique du virus JC déficiente et favoriserait donc la progression rapide et la réplication virale au sein du système nerveux central (Major, 2010; Sunyaev et al., 2009). Plusieurs LEMP sont par ailleurs survenues dans un contexte d'association à un syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS), se manifestant à l'arrêt du traitement ou lors de son élimination par échanges plasmatiques, et pouvant aggraver la symptomatologie clinique de la LEMP. En effet, la LEMP induit probablement une réponse immunitaire inflammatoire dirigée contre le virus JC, pouvant favoriser la survenue concomitante d'un IRIS. L'IRIS peut survenir dans un délai de quelques jours à quelques semaines après l'arrêt, et justifier l'introduction d'une corticothérapie afin de limiter la réponse inflammatoire excessive (Gheuens et al., 2012; Kleinschmidt-Demasters et al., 2012).

Un test de détection fiable et reproductible du virus JC par double détection des anticorps anti-virus JC par technique ELISA (Gorelik et al., 2010) a été mis à disposition à partir de mai 2011. Il est financé par le laboratoire BiogenIdec® et réalisé de manière centralisée au laboratoire UNILABS au Danemark. 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 natalizumab, JC négatif et n'ayant jamais reçu d'autres immunosuppresseurs auparavant est estimé à 0.11/1000 grâce à des modèles statistiques tenant compte à la fois du risque de LEMP si un cas se déclarait dans ce contexte (ce qui n'a jamais eu lieu à ce jour) et du pourcentage de faux positifs de la technique (environ 2,5 à 3.2%). Le risque est plus élevé, environ 20 fois supérieur, soit de 2/1000 dans le groupe de patients positifs en virus JC (sans antécédent de traitement immunosuppresseur autre), sans que le natalizumab 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 7.8/1000 (Per Soelberg Sørensen et al., 2012). 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). A noter que l'existence d'une sérologie négative doit être contrôlée une fois par an du fait de la possibilité de séroconversion, estimée à 1 à 2 % par an. Pour les patients séropositifs, aucun contrôle n'est nécessaire et une IRM cérébrale doit être réalisée au moins une fois par an, à la recherche de signes radiologiques de LEMP, et devant toute suspicion clinique.

6. Objectifs du travail :

L'arrivée du natalizumab, ayant prouvé une efficacité nette sur la sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente, à la fois en terme de réduction de l'activité inflammatoire clinique et radiologique, mais également en terme de réduction du risque de progression du handicap à moyen terme, a considérablement modifié le paysage thérapeutique de cette maladie. Toutefois, l'existence d'effets indésirables potentiellement graves, et en particulier de LEMP, en a fait restreindre les indications officielles, avec une surveillance rapprochée de la sécurité d'emploi de ce produit dont le confort d'utilisation est certain, par un plan de gestion du risque, européen et aux Etats-Unis, de grande ampleur.

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

- D'une part, d'évaluer les indications de prescription (évaluation des pratiques professionnelles) au sein de la cohorte de patients traités par natalizumab au CHU de Grenoble, et d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement en comparaison aux études pivot,
- Et, d'autre part, d'évaluer le traitement et la maladie de manière plus globale :
  - En évaluant les connaissances des patients sur le bénéfice attendu et les risques encourus (dont la LEMP) de leur traitement
  - En évaluant leur qualité de vie globale après au moins 18 mois sous natalizumab, en comparaison à la période avant la mise en route du traitement
  - Et enfin, en évaluant le retentissement médico-économique de la maladie et/ou de cette prescription sur leur situation familiale et professionnelle.

II-Matériels et méthodes

1. Population d'étude et recueil des données :

Ce travail est centré sur l'ensemble des patients atteints de sclérose en plaques, rémittente-récurrente, ayant eu ou étant actuellement en cours de traitement par natalizumab au CHU de Grenoble.

Les données médicales nécessaires ont été recueillies de manière rétrospective sur l'ensemble des éléments disponibles dans les dossiers médicaux informatisés et manuscrits depuis la première prescription de natalizumab au CHU de Grenoble en mai 2007 jusqu'à fin juillet 2012. Nous avons recueilli des données épidémiologiques (âge, sexe, antécédents) et des données anamnestiques concernant la sclérose en plaques et les différents traitements administrés chez ces patients.

Les différents questionnaires utilisés (détaillés ci-dessous) ont été distribués à chaque patient à l'hôpital de jour de neurologie, à l'occasion de leur perfusion mensuelle de natalizumab. Les quelques patients suivis et traités de manière conjointe entre le CHU de Grenoble et un hôpital périphérique de la région (Annecy, Chambéry, St-Julien en Genevois) ont été contactés par courrier pour le questionnaire concernant l'évaluation des connaissances sur le traitement. Les questionnaires d'évaluation des connaissances sur le traitement ont été distribués entre août 2011 et avril 2012 ; ceux portant sur la qualité de vie et le retentissement socio-professionnel entre juin 2012 et juillet 2012.

L'ensemble des données (données médicales et réponses aux questionnaires ont été anonymisées puis colligées avec le logiciel Microsoft Office Excel® 2007.

2. Evaluation des indications de prescription :

L'évaluation des indications de prescription a consisté en l'étude de manière rétrospective des paramètres suivants :

- âge, sexe, antécédents des patients (en particulier carcinologiques évolutifs et antécédents à risque d'infections opportunistes)
- caractéristiques de la sclérose en plaques : forme de SEP, activité inflammatoire clinique (nombre de poussées dans l'année précédant l'instauration du traitement), et paraclinique (nombre de lésions en hypersignal T2 et/ou prenant le contraste après injection de gadolinium sur une IRM cérébrale datant de moins de 3 mois)

- antécédent ou non de traitement par interférons bêta, par l'acétate de glatiramère ou par un immunosuppresseur (et date d'arrêt pour les immunosuppresseurs)
- type et résultats du bilan pré-thérapeutique réalisé, afin d'éliminer une immunodépression, ou une tuberculose latente ou patente (Cf. détail du bilan pré-thérapeutique dans la partie I-3 : natalizumab : mode d'action et AMM)
- dosage de la sérologie détectant le virus JC

Après le recueil de ces paramètres, ils ont été comparés aux recommandations données par la commission de transparence du 17 janvier 2007 de l'HAS (Critères de l'AMM), afin de pouvoir analyser si les indications de prescription dans notre cohorte étaient en accord avec l'AMM du produit.

3. Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du natalizumab :

Une étude de cohorte, descriptive, rétrospective longitudinale a été construite afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du natalizumab.

Les paramètres utilisés pour évaluer l'efficacité du traitement étaient :

- Evaluation clinique de l'activité inflammatoire de la maladie par le taux annualisé de poussée (TAP), calculé à 6 mois, à 1 an, à 2 ans puis à 3 ans de traitement, en comparaison au TAP de l'année précédant la mise en route du natalizumab. A noter que le TAP moyen était calculé en faisant la moyenne des TAP calculés pour chaque patient (correspondant au nombre de poussées pour chaque sujet divisé par le nombre d'années de suivi dans l'étude pour ce sujet).
- Evaluation paraclinique de l'activité inflammatoire de la maladie par la recherche d'une éventuelle augmentation du nombre de lésions en hypersignal T2 en IRM et de lésions prenant le contraste après injection en gadolinium à 1 an puis à 2 ans de traitement, en comparaison aux résultats de l'IRM cérébrale réalisée dans les 3 mois précédant la mise en route du natalizumab
- Evaluation du handicap par l'EDSS à 1 an, à 2 ans puis à 3 ans de traitement, en comparaison à la cotation EDSS avant la mise en route du natalizumab (cotation en période stable, hors poussée aigue).

La tolérance a été évaluée par recueil de l'ensemble des évènements indésirables graves ou non graves survenus sous traitement, rapportés dans les dossiers médicaux. Se définit comme évènement indésirable « grave » ou « non grave », toute manifestation nocive, non désirée, potentiellement imputable au traitement. Ils sont dits « graves » lorsqu'ils mettent en jeu le pronostic vital, lorsqu'ils entraînent une malformation congénitale, une hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation), une incapacité ou handicap, voire le décès. Parmi ces effets indésirables, en particulier ont été recueillis tous les évènements infectieux (dont les éventuelles

LEMP), allergiques (dont l'acquisition d'éventuels anticorps anti-natalizumab), ou carcinologiques survenus sous natalizumab. Par ailleurs, les causes d'un éventuel arrêt de traitement ont été colligées.

Les données d'efficacité et de tolérance obtenues ont été comparées aux données publiées de l'étude pivot AFFIRM.

4. Evaluation globale du traitement et de l'état de santé des patients :

a. Auto-évaluation des connaissances thérapeutiques des patients :

Après une recherche *Pubmed* (mots-clés « questionnaire and multiple sclerosis » ou « questionnaire and education »), nous n'avons pas trouvé de questionnaire d'évaluation des connaissances des patients sur leur connaissance de leur traitement : sur son mode d'action en général, ses bénéfices attendus et ses risques encourus. Il existe essentiellement des questionnaires sur des connaissances médicales précises sur certaines pathologies dont l'enjeu de santé publique est important, comme par exemple des questionnaires d'évaluation des connaissances sur les symptômes d'AVC, de cancer, sur les facteurs de risque cardio-vasculaires ou encore sur le VIH.

Nous avons donc construit un questionnaire dont l'objectif était double :

- une évaluation objective des connaissances de nos patients sur leur traitement, concernant son mode d'action, ses bénéfices attendus et ses risques encourus, afin d'évaluer la compréhension des informations reçues (toutes délivrées selon les mêmes modalités par les Dr O. Casez et O.Véran, responsables de l'hôpital de jour de neurologie du CHU de Grenoble)
- puis une évaluation plus subjective du sentiment de menace ou non par la LEMP

Le questionnaire est constitué de 9 questions (pour la plupart à choix simple) réparties en 3 grandes parties. La première est centrée sur le traitement lui-même : sur son niveau de validation (traitement récent mais assez bien étudié, traitement en cours de protocole de recherche, traitement ancien et bien connu), son mode d'action, ses effets indésirables principaux et ses bénéfices attendus sur la maladie. La seconde partie aborde des connaissances générales sur la LEMP ainsi que l'autoévaluation par le patient de son sentiment de menace ou non par cette affection. Enfin, la troisième partie est une auto-évaluation par le patient du niveau d'information reçue grâce à une échelle numérique de 0 à 10. Ce questionnaire est donné en ***annexe 2***.

Les résultats seront interprétés par question, puis un score global numérique a été défini pour une interprétation plus objective. Le score global est coté sur 84 : 12 points par réponse juste aux questions à choix simple, 3 points par réponse juste à la question 3 (soit un maximum de 12 points pour cette question) et 4 points par réponse juste à la question 8 (soit un maximum de 12 points). Cette cotation a été établie de façon à pondérer chaque question par le même coefficient. Un score

global rapporté sur 100 a ensuite été calculé par facilité de lecture et d'interprétation. Les questions 6 (sentiment de menace par la LEMP) et 9 (auto-évaluation du niveau d'informations reçues), sont présentées sous forme d'échelles visuelles analogiques et seront donc analysées séparément du score global par une cotation numérique de 0 à 10.

b. Evaluation globale de l'état de santé des patients traités par natalizumab :

La santé est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé depuis 1946 (*Actes officiels de l'OMS n°2, p.100, signé le 22 juillet 1946 et entré en vigueur le 7 avril 1948*) comme un état complet de bien-être physique, psychique et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité physique. Nous avons donc souhaité évaluer, après l'effet du natalizumab en termes d'efficacité et de tolérance, son éventuel impact, ainsi que celui de leur sclérose en plaques, sur la santé globale de nos patients.

*b.1- *Qualité de vie sous natalizumab versus avant la mise en route du traitement :*

La qualité de vie (QoL) peut-être évaluée par une échelle générique, telle l'échelle SF-36 (*Short-Form*-36) initialement développée aux Etats-Unis (McHorney et al., 1993) et ayant ensuite été traduite en version française (Perneger et al., 1995), applicable quels que soient l'âge, le sexe des patients et leur maladie. Le SF-36 explore huit dimensions de la qualité de vie (QoL) perçue : l'activité physique, les limitations liées à la santé physique, celles liées à la santé mentale, le bien-être social, la douleur, le bien-être émotionnel, l'énergie et la santé générale. Toutefois, la spécificité de la sclérose en plaques dans ses symptômes (par exemple, la fatigue, les troubles sphinctériens) compromettant précocement la qualité de vie, a conduit à l'élaboration de questionnaires plus spécifiques, combinant les questions génériques du SF-36 et des items plus spécifiques sur la SEP. Ce type de questionnaires mixtes a été initialement disponible sous une forme anglo-saxone : le MS-QOL 54 (Vickrey et al., 1995). Il a été validé dans sa version française et complété de quelques items afin de préciser l'exploration du sommeil, du support social et l'axe santé générale, par Vernay et collaborateurs en 2000 (Vernay et al., 2000). Cette version française, la SEP-59, explore 16 dimensions, à travers 21 questions comportant un ou plusieurs items (questionnaire donné en ***annexe 3***). Les 16 dimensions évaluées sont les suivantes : l'activité physique, les limitations liées à la santé physique, celles liées à la santé mentale, le bien-être social, la douleur, le bien-être émotionnel, l'énergie, la santé générale, la détresse, le sommeil, la fonction cognitive, la fonction sexuelle, la satisfaction sexuelle, le support social, les troubles sphinctériens et le bien-être général. Chaque item est côté de 0 à 100, puis les items sont combinés dans les 16 différentes dimensions, aboutissant à l'évaluation d'un score moyen par dimension de 0 (mauvaise qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie)(Cotation donnée en ***annexe 3bis***). Nous avons ensuite pour chaque patient établi un score global, calculé en établissant la moyenne des scores obtenus pour chaque dimension. Les résultats de chaque dimension et ceux globaux définissant l'état actuel des patients sous

traitement ont été comparés aux scores obtenus lorsqu'on demande aux patients de les évaluer a posteriori en se plaçant dans la situation où ils étaient avant le début du traitement.

A noter que l'évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée que chez les patients de la file active de traitement au moment de la distribution des questionnaires et qui bénéficiaient du natalizumab depuis au moins 18 mois. En effet, notre volonté d'évaluer la QoL actuelle sous traitement versus avant la mise en route du traitement de manière comparative, ne pouvait être réalisée qu'avec une certaine durée de traitement afin d'être pertinente.

Afin de ne pas méconnaitre un éventuel biais de confusion dans l'évaluation de la QoL, en particulier lié à l'état psychique de nos patients, un auto-questionnaire de dépistage de syndrome dépressif leur a été remis en parallèle, comprenant 21 questions : la Beck 21 ou BDI (*Beck Depression Inventory*). Ce questionnaire a été publié en 1961 dans sa version originale (Beck et al., 1961), révisée en 1978. Une version française validée est disponible depuis 1982 (Bourque et al. 1982). Chaque question comporte 4 réponses possibles selon la présence ou non d'un symptôme, avec une gradation d'intensité croissante. Ces réponses sont cotées de 0 à 3 (0 : absence du symptôme ; 3 : symptôme majeur et invalidant), soit un score total allant de 0 à 63. Un score de 0 à 9 est normal, de 10 à 18 en faveur d'un syndrome dépressif léger à modéré, de 19 à 29 en faveur d'un syndrome dépressif modéré à sévère, et, de 30 à 63 en faveur d'un syndrome dépressif grave (questionnaire donné en ***annexe 4***). L'évaluation de la Beck 21 a également été réalisée chez les patients traités depuis au moins 18 mois par natalizumab, et appartenant à la file active.

*b.2- *Retentissement médico-économique (situation familiale et professionnelle):*

Une recherche *Pubmed* avec les mots-clés « multiple sclerosis and work », « multiple sclerosis employment » ou « multiple sclerosis and work and questionnaire » n'a pas permis de trouver un questionnaire validé, en langue française, de passation simple et rapide, permettant d'évaluer le retentissement socio-professionnel de la sclérose en plaques et du natalizumab. En effet, seul un questionnaire a été trouvé, en version anglo-saxonne, de publication récente : le *Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire* (MSWDQ) (Honan et al., 2012). Ce questionnaire n'existe actuellement pas en version française, est de passation relativement longue du fait de ses 50 questions et n'aborde que les difficultés professionnelles. Or, notre objectif était d'évaluer à la fois les difficultés professionnelles et familiales de la SEP et du natalizumab.

Nous avons donc construit un questionnaire spécifique, semblant proche des problématiques exposées par tous nos patients présentant une SEP, dont certaines parties ciblent l'évaluation de l'incapacité dans les activités quotidiennes se rapprochent des échelles déjà existantes, telles les ADL (*Activity of Daily Living Scale*) (Katz and Akpom, 1976) et IADL (*Instrumental Activity of Daily Living Scale*) (Lawton and Brody, 1969) largement utilisées en gériatrie dans l'évaluation de la dépendance. D'autres parties sur l'évaluation du handicap professionnel rejoignent les points abordés par des questionnaires plus spécifiques comme le MSWDQ ou certaines parties du MOS-HIV (*Medical*

Outcomes Study-HIV Health Survey) (Henderson et al., 2010). Enfin, aucun questionnaire n'a été trouvé permettant d'évaluer le retentissement familial de la maladie (Seul un questionnaire d'évaluation du « fardeau » émotionnel et psychologique d'une pathologie chronique supporté par les aidants proches a été trouvé : la *caregiver burden scale* (Elmståhl et al., 1996)).

Notre questionnaire (donné en ***annexe 5***) comporte deux grandes parties. La première est centrée sur l'activité professionnelle à travers 6 questions : le type d'activité et le temps de travail, les difficultés rencontrées, la reconnaissance du handicap, et, le retentissement éventuel de la SEP et/ou du natalizumab sur le travail. La seconde partie en 4 questions s'intéresse à la situation familiale, au retentissement de la SEP sur celle-ci et aux limitations éventuelles dans les activités quotidiennes de la vie familiale et sociale. Une évaluation de la qualité de vie globale avant la mise en route du traitement et actuelle sous natalizumab a été ajoutée à ce questionnaire, afin de disposer d'une estimation de ce paramètre chez les patients bénéficiant du traitement depuis moins de 18 mois.

5. Analyses statistiques :

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé avec le logiciel R Version 2.13.2. Les graphiques illustrant les résultats obtenus ont été réalisés grâce à l'utilisation des logiciels « R » et Microsoft Office Excel® 2007.

La plupart des analyses statistiques ont nécessité la réalisation de tests de comparaison de moyennes, soit de tests adaptés aux groupes indépendants, soit adaptés aux séries appariées, selon le type de données analysées. Lorsque les effectifs étaient importants et que les conditions statistiques nécessaires étaient remplies, des tests paramétriques (test de Student ou-t-test) ont été utilisés. Lorsque les effectifs étaient trop faibles ou que les critères nécessaires à l'application de tests paramétriques n'étaient pas remplis, des tests non paramétriques, en particulier le test des rangs signés de Wilcoxon ou test de Wilcoxon apparié, ont été réalisés. La recherche d'éventuelles corrélations statistiques entre deux variables a été réalisée à l'aide du test du coefficient de corrélation de Pearson, lorsque les effectifs étaient suffisants et les paramètres statistiques nécessaires à son application remplis. Le cas échéant, la recherche d'une corrélation statistique était réalisée grâce au test du coefficient de corrélation de Spearman.

III- Résultats

1. Description épidémiologique de la cohorte et des indications de prescription :

a. Données démographiques sur la cohorte de patients et leur sclérose en plaques :

La cohorte grenobloise compte 98 patients au total traités par natalizumab depuis la mise à disposition au CHU de Grenoble de ce traitement, c'est-à-dire depuis mai 2007 jusqu'à fin juillet 2012. L'âge minimum d'instauration du traitement était de 18 ans, celui maximum de 63 ans. Parmi ces 98 patients, 60 sont encore régulièrement traités et suivis au CHU de Grenoble (File active) et 18 sont traités et suivis dans un autre centre hospitalier (avec soit un suivi conjoint entre CHU de Grenoble et un autre centre hospitalier (Annecy, Chambéry, Valence, St Julien en Genevois), soit la totalité du traitement et du suivi assuré dans un autre centre hospitalier suite à un déménagement, soit une initiation du traitement réalisé au CHU de Grenoble puis un suivi complet par un autre centre hospitalier). Parmi ces 18 patients suivis dans d'autres centres hospitaliers, beaucoup de données sont manquantes, en particulier sur leur évolution, la poursuite ou non du traitement… . A notre connaissance, 20 patients ont arrêté le traitement : 10 pour inefficacité (dont 9 ont développé une forme secondairement progressive), 8 pour évènements indésirables graves (dont les allergies et acquisitions d'anticorps anti-natalizumab) qui seront détaillés dans le paragraphe suivant, et 2 sur décision personnelle (dont l'un pour phobie des piqûres). Enfin, 3 patientes ont actuellement leur traitement suspendu, du fait d'un désir de grossesse.
Les caractéristiques démographiques de la cohorte complète et de la file active sont résumées dans le ***tableau 1***.

97 patients, soit 99% de ceux-ci, avaient une forme RR à l'instauration du traitement. Un seul patient avait une forme déjà secondairement progressive, mais dont l'activité très inflammatoire clinique et radiologique de la maladie a conduit à l'essai du natalizumab. Parmi les 97 patients initialement de forme RR, 9 (soit 9,3%) ont évolué vers une forme SP, justifiant l'arrêt du traitement par natalizumab (en moyenne 13,9 mois après son instauration). L'âge moyen de survenue de la forme SP était de 39,6 ans (Médiane=38 ; Ecart-type=5,9). Le délai moyen de survenue de la forme SP était de 11,3 ans (Médiane=8,5 ; Ecart-type=8,2), par rapport aux premiers symptômes de SEP.

Les traitements de fond pour la SEP reçus par les patients avant l'introduction de natalizumab étaient les suivants :

- Interférons : 67 patients
- Acétate de glatiramère : 33 patients

- Immunosuppresseurs : 9 patients (1 mitoxantrone, 1 tériflunomide en essai thérapeutique, 6 azathioprine seule, 1 ayant reçu plusieurs immunosuppresseurs dans le cadre de l'association de la SEP à deux autres maladies auto-immunes (maladie de Crohn et Spondylarthrite ankylosante) : azathioprine, méthotrexate et léflunomide.
- 28 patients, soit 28,6 % ont reçu plusieurs de ces classes thérapeutiques avant l'introduction du natalizumab.

Le dernier traitement avant l'introduction du natalizumab était des interférons pour 49 patients (50%), de l'acétate de glatiramère pour 27 (27,5%) et des immunosuppresseurs pour 4 (4,1%). Pour ceux qui ont reçu juste avant le natalizumab des immunosuppresseurs, ils ont été arrêté au minimum 3 mois avant l'introduction du natalizumab et en moyenne 15,5 mois avant.
18 patients, soit 18,4 %, ont été traités par natalizumab en première ligne.

L'EDSS lors de l'introduction du natalizumab était en moyenne de 3,9 (Médiane=4 ; Ecart-type=1,7). Le périmètre de marche était illimité et sans aide uniquement pour 34 patients, soit 37,8%, et inconnu pour 8 de ceux-ci (8,2%).

	Cohorte complète : 98 patients			**File active : 60 patients**		
Sex ratio	70 femmes	28 hommes	2,5	42 femmes	18 hommes	2,33
Antécédents significatifs						
- Maladies auto-immunes	- 1 maladie de Crohn associée à une spondylarthrite ankylosante ; 1 érythème noueux sans étiologie retrouvée			- 1 maladie de Crohn associée à une spondylarthrite ankylosante		
- Allergies	- Allergies médicamenteuses : 7/77 (9,1%) Allergies alimentaires : 2/77 (2,6%) Allergie aux hyménoptères : 1/77 (1,3%)			- Allergies médicamenteuses : 5/60 (8,3%) Allergies alimentaires : 2/60 (3,3%) Allergie aux hyménoptères : 1/60 (1,7%)		
- Atopies (asthme allergique, pollens, acariens…)	- 8 atopies (10,4%) dont 3 avec atopies multiples			- 6 atopies (10 %) dont 2 avec atopies multiples		
- Cancers	- aucun cancer			- aucun cancer		
- Antécédents familiaux de SEP	- 4 antécédents familiaux de SEP (3 au 1er degré, 1 au 2nd degré)			- 1 antécédent familial de SEP au 1er degré		
Tabac	35/77 (45,4%) (Non connu pour 21 patients)			21/50 (42 %) (Non connu pour 10 patients)		
	Moyenne	**Médiane**	**Ecart-type**	**Moyenne**	**Médiane**	**Ecart-type**
Âge des premiers symptômes de SEP (en années)	28,6	28,5	7,9	28,7	29	7,9
Âge lors de l'instauration du natalizumab (en années)	36,6	37	9,2	37,6	37	8,6
Nb d'années d'évolution de la SEP jusqu'à la date d'instauration du natalizumab (en années)	8,0	6,5	6,8	7,6	5,5	6,1
EDSS	3,9	4,0	1,7	3,9	4,0	1,7

Tableau 1 : Résumé des données démographiques de la cohorte (Cohorte complète ou file active de traitement)

Enfin, à noter, que la sérologie virus JC a été réalisée chez 75 patients, soit avant le début du traitement, soit une fois le traitement débuté, en fonction de la date de début par rapport à la mise sur le marché du test biologique spécifique. 50,7% (38 patients) étaient positifs pour le virus JC.

b. Indications de prescription du natalizumab :

Comme vu précédemment, 97 patients (99%) avaient une forme RR au moment de l'instauration du natalizumab. Un seul patient avait une forme déjà secondairement progressive avec poussées surajoutées, mais dont l'activité très inflammatoire clinique et radiologique de la maladie, ainsi que l'inefficacité des autres thérapeutiques (dont l'azathioprine pendant 8 ans, les interférons beta 1b puis beta 1a pendant 4 ans) ont conduit à l'essai du natalizumab.

Le taux annualisé de poussées moyen évalué sur les 12 mois précédant l'introduction du natalizumab était de 2,13 poussées/an avec un écart-type de 1,43 (Minimum : 0 ; Maximum 10).

L'IRM cérébrale a été réalisée dans les 3 mois précédant la première perfusion de natalizumab pour 86 patients (91,5%). Elle a été réalisée avant ces 3 mois ou lors de la première perfusion pour 8 patients (au maximum 6 mois plus tôt). 100% des patients présentaient des lésions supra-tentorielles en hypersignal sur les séquences T2/FLAIR, dont 50% se rehaussaient après injection de gadolinium. Des lésions infra-tentorielles étaient présentes chez 84,8% (dont 16,7% prenant le contraste). Nous ne disposons pas des données d'IRM cérébrales pré-thérapeutiques pour 4 des patients du fait d'un suivi dans d'autres centres hospitaliers. Pour 45,7% (43 patients), l'IRM cérébrale a été complétée d'une exploration médullaire. 88,4% des patients pour qui l'on disposait d'une IRM médullaire présentaient une ou plusieurs lésions à ce niveau, et prenant le contraste chez 26,3% d'entre eux (injection de gadolinium sur l'imagerie médullaire non réalisée pour 3 patients soit 7,9%).

Le natalizumab a été utilisé en seconde intention pour 81 patients, du fait de l'inefficacité clinique soit des interférons pour 68 patients (83,9 %), soit de l'acétate de glatiramère pour 12 patients (15 %), soit d'autres immunosuppresseurs pour la patiente présentant une maladie de Crohn et une spondylarthrite ankylosante. 79 patients soit 97,5 % ont présenté au moins une poussée dans l'année précédente sous traitement bien conduit (dernière poussée survenue 1 an et 3 mois avant l'instauration du natalizumab et 1 an et 8 mois avant pour les 2 derniers patients), 67 patients (85,9%) présentaient au moins 9 lésions en hypersignal T2/FLAIR sur l'IRM cérébrale, et 44 (56,4%) présentaient au moins une lésion cérébrale et/ou médullaire prenant le contraste après injection de gadolinium (L'IRM cérébrale n'était pas disponible pour 3 patients). Ainsi, l'AMM était respectée chez 72 patients sur 78 (92,3%). Pour les 6 patients « hors-AMM », une patiente présentait une SEP associée à d'autres pathologies auto-immunes (maladie de Crohn et Spondylarthrite

ankylosante), dont le dossier a été discuté avec l'équipe spécialisée dans les pathologies inflammatoires du CHU de Lyon. Une patiente avait présenté sa dernière poussée 1 an et 3 mois avant l'instauration du natalizumab et avait une charge lésionnelle importante avec plusieurs prises de contraste en IRM, et enfin, 4 patients avaient des formes actives à prédominance médullaire (mais ayant moins de 9 hypersignaux encéphaliques, donc ne respectant pas strictement les critères de l'AMM). Pour l'un des patients à forme médullaire active, un syndrome dépressif majeur était survenu sous interféron, tandis qu'une urticaire généralisée était survenue sous acétate de glatiramère, contre-indiquant tous les immunomodulateurs actuellement disponibles sur le marché.
Il s'agissait d'un traitement de première ligne pour 17 patients, dont 15 (soit 88,2%) ont présenté au moins 2 poussées dans l'année précédente ainsi qu'au moins une lésion cérébrale ou médullaire prenant le contraste après injection de gadolinium et/ou une aggravation de la charge lésionnelle par rapport à une IRM précédente récente. Deux patients n'avaient pas présenté les deux poussées requises dans l'AMM, mais présentaient des formes inflammatoires actives avec prise de contraste après injection de gadolinium, à prédominance d'atteinte infra-tentorielle et médullaire, très invalidantes, responsables d'une dégradation importante de l'autonomie avec limitation du périmètre de marche.
L'initiation du natalizumab n'a été possible pour les patients ne remplissant pas strictement les critères de l'AMM qu'après discussion lors de réunions de concertation pluridisciplinaires régionales avec avis favorable de l'ensemble des neurologues présents, hospitaliers ou libéraux.

c. Bilan pré-thérapeutique :

La recherche d'une éventuelle immunodépression se faisait par le dosage biologique de la NFS, des immunoglobulines (immunoélectrophorèse des protéines sériques), des sous-populations lymphocytaires T (CD4+, CD8+ et rapport 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 couplée à une intradermoréaction (IDR) à la tuberculine ou, en cas d'IDR douteuse en particulier, par un test de détection de l'interféron γ (QuantiFERON® ou Elispot®). A noter que le diagnostic de tuberculose-infection latente chez une personne cliniquement asymptomatique avec une radiographie thoracique normale est porté lors d'une positivité supérieure à 15 mm chez un sujet vacciné par le BCG, et lors d'une positivité de plus de 10 mm chez un sujet non vacciné (selon la Société de Pneumologie de Langue Française). Le bilan pré-thérapeutique réalisé est résumé dans le ***tableau 2***.

Sur les 92 patients pour lesquels le bilan biologique était disponible de manière complète, aucune immunodépression n'a été détectée. Pour la totalité des patients, la radiographie pulmonaire ne montrait pas de signe évocateur d'une tuberculose latente (disponible pour 80 patients). Toutefois, l'interprétation de l'IDR chez 12 patients était difficile, notamment du fait de possibles

réactions croisées avec une vaccination antérieure par le BCG (pouvant avoir été réalisée au cours des 10 années précédentes). Le test Elispot®, de meilleure spécificité que l'IDR, était positif dans 3 cas (négatif dans 14 cas) : 2 patients ont été traités par Rifampicine-Isoniazide (Rifinah®) pendant 3 mois ; le dernier patient, après avis infectiologique spécialisé, n'a pas reçu de traitement antituberculeux en particulier du fait d'une positivité de l'Elispot® aux limites des valeurs seuils.
Les données non disponibles sont a priori liées à des examens réalisés soit en ambulatoire, soit dans d'autres centres hospitaliers lorsque le suivi initial n'était pas réalisé au CHU de Grenoble (et pour lesquels aucune copie n'était disponible dans le dossier médical du CHU de Grenoble).

	Recherche d'une immunodépression				**Recherche d'une tuberculose latente**	
Total (bilan complet)	Aucune immunodépression détectée sur 92 patients (0%)				- Suspicion pour 12 patients sur 69 (17,4%) - Elispot positif pour 2 sur 69 (2,9%)	
	NFS	**Sérologie VIH**	**Dosage pondéral des immunoglobulines**	**Dosage des sous-populations lymphocytaires (CD4+, CD8+, rapport CD4/CD8)**	**IDR**	**Radiographie pulmonaire**
Normaux	91 (93,8%)	92 (100%)	84 (86,6%)	78 (83,9%)	64 (84,2%)	75 (93,8%)
Anormaux	- 3 anémies modérées - 1 hyperéosinophilie (0,7 G/l) - 2 thrombopénies modérées - Aucune leucopénie / aucune neutropénie	0	- 1 hyperprotéinémie - 10 élévations diffuses de la zone gamma - 2 zones beta basses	15 (augmentation soit des CD4+, soit des CD8+ mais rapport CD4/CD8 normal)	12	5 (syndromes bronchiques sans signe de tuberculose)
Non réalisés ou données non disponibles	1	6	1	5	22	18

Tableau 2 : Résumé des résultats du bilan pré-thérapeutique dans le but de rechercher une éventuelle immunodépression ou tuberculose latente

2. Efficacité et tolérance du natalizumab en comparaison aux études pivot :

La cohorte de patients connus du CHU de Grenoble a reçu en moyenne 24,1 perfusions (Médiane=19,5 ; Ecart-type=17,3), soit une durée de traitement moyenne de l'ordre de 2 ans. Les données d'efficacité et de tolérance sont analysées pour les 80 patients (sur 98 au total) dont le suivi a été assuré par le CHU de Grenoble, et sur les données éventuellement disponibles sur les patients suivis de manière conjointe par le CHU et un autre centre hospitalier.

a. Données d'efficacité thérapeutique :

*a.1- *Evaluation à 6 mois de traitement :*

88 patients ont reçu au moins 6 perfusions. Ces patients ont présenté en moyenne durant ces 6 mois 0,32 poussées (Ecart-type=0,56).

*a.2- *Evaluation à 1 an de traitement :*

66 patients ont reçu au moins 12 perfusions. Nous ne disposons pas des éléments de suivi à 1 an pour un seul patient (suivi dans un autre centre hospitalier). On trouve, comme précédemment, un nombre moyen de poussée, survenues entre le $6^{ème}$ et le $12^{ème}$ mois de traitement à 0,32 (Ecart-type=0,56). Le taux annualisé de poussées moyen calculé pour les 12 premiers mois de traitement par natalizumab était de 0,61 poussées/an, soit une réduction de 71,4 % par rapport au TAP de l'année précédant le traitement. Cette différence de TAP à 1 an de traitement versus avant traitement est statistiquement significative selon le test de Student bilatéral pour séries appariées (p-value=$2,31x10^{-13}$, IC95%=[-1,88 ;-1,20]). Le score EDSS moyen à 1 an était de 3,5 (Médiane=3,5 ; Ecart-type=2,1). L'EDSS était statistiquement différent de celui avant traitement (Test de Student bilatéral en séries appariées : t=-3,73 ; IC95%=[-0,85;-0,26] ; p-value=0,00037). De façon globale, à 1 an, en termes de handicap, 7,6% des patients (5) ont eu une progression de leur handicap, défini comme une augmentation persistante d'au moins 1 point d'EDSS lorsque l'EDSS initial était ≥1 ou d'au moins 1,5 points pour les EDSS initiaux inférieurs (Critères d'après Chris H Polman et al., 2006). L'IRM cérébrale de contrôle était stable pour 49 patients (74,2%), s'est aggravée pour 5 patients (7,6%) (augmentation de la charge lésionnelle en T2 pour 4, augmentation du nombre et apparition de lésions prenant le contraste pour 1) et améliorée pour 5 d'entre eux (7 ,6%). Elle n'était pas disponible pour 7 patients (10,6%).

*a.3- *Evaluation à 2 ans de traitement :*

44 patients ont reçu au moins 24 perfusions, soit deux ans de traitement. Le nombre moyen de poussées survenues pendant la deuxième année était de 0,43 (Ecart-type=0,62). Le taux annualisé de poussées moyen pour la deuxième année de traitement était donc de 0,43 poussées/an (soit une réduction de 79,8% par rapport au TAP l'année précédant le traitement, qui reste statistiquement significative selon un test de Student bilatéral (p-value=$1,37x10^{-9}$; IC95%=[-2,34;-1,36]). La comparaison du TAP à 2 ans versus à 1 an montrait une différence statistiquement significative lors d'un test de Student en séries appariées, bilatéral (t=-2,23 ; IC95%=[-0,54 ;-0,03] ;p-value=0,03). Le TAP estimé, en prenant en compte le suivi cumulé des deux premières années de traitement, était de 0,56. Le score EDSS moyen à 2 ans était de 3,5 (Médiane=3,6 ; Ecart-type=2,2). L'EDSS était statistiquement différent de celui avant traitement (Test de Student bilatéral en séries appariées : p-value=0,002) mais n'était pas différent du score EDSS moyen à 1 an (test de Student bilatéral : p-value=0,25). 11,4% des patients (5) ont présenté une progression du handicap, comme défini

précédemment. L'IRM cérébrale à 2 ans était stable pour 38 patients (86,5%), s'est aggravée pour 2 patients (4,5%) sous forme d'une augmentation de la charge lésionnelle en T2, et s'est améliorée pour 2 patients (4,5%); elle n'était pas disponible pour 2 d'entre eux (4,5%).

*a.4- *Evaluation à 3 ans de traitement :*

27 patients ont été traités pendant au moins 3 ans (soit au moins 36 perfusions). Durant la troisième année, en moyenne chaque patient a présenté 0,36 poussée (Ecart-type=0,69). Le TAP la troisième année était de 0,36 poussées/an, soit une diminution de 83,1% par rapport au TAP l'année précédant l'instauration du natalizumab. Le TAP moyen calculé en cumulant le nombre de poussées survenues pendant les 3 ans de suivi était de 0,5. Le TAP à 3 ans était différent de celui avant traitement de manière statistiquement significative selon un test de Wilcoxon apparié (p-value=$3,45x10^{-5}$). Par contre, la comparaison du TAP à 3 ans versus à 2 ans ne permet pas de mettre en évidence de différence statistiquement significative (Test de Wilcoxon apparié :p-value=0,44). Le score EDSS moyen à 3 ans était de 4,2 (Médiane=4,2 ; Ecart-type=2,4) ; celui-ci n'était pas statistiquement différent de celui avant traitement (Test de Wilcoxon apparié : p-value=0,34), ni de celui à 2 ans (p-value=0,62). Une progression du handicap existait chez 7 patients, soit 25,9%. Nous n'avons pas recueilli les données concernant la réalisation ou non d'une IRM de contrôle à 3 ans de traitement.

*a.5- *Synthèse des données d'évaluation du score EDSS :*

Le ***tableau 3*** résume l'évolution qualitative des scores EDSS à moyen terme (à 1 an, 2 ans puis 3 ans). Une stabilité correspondait à une fluctuation du score de plus ou moins 0,5 point au maximum. L'aggravation du score EDSS correspondait à une augmentation persistante d'au moins 1 point lorsque le score initial était ≥1 ou d'au moins 1,5 points pour les EDSS initiaux inférieurs (comme défini dans l'étude AFFIRM). Une amélioration correspondait à une diminution d'au moins 1 point du score EDSS.

Scores EDSS	**stable**	**amélioration**	**aggravation**	**Nombre total de patients dont le suivi est disponible**
A 1 an	41 (53,2%)	28 (36,4%)	8 (10,4%)	77
A 2 ans	25 (50%)	20 (40%)	5 (10%)	50
A 3 ans	12 (42,9%)	9 (32,1%)	7 (25%)	28

Tableau 3 : Synthèse de l'évolution des scores EDSS à 1 an, 2 ans puis 3 ans

b. Données de tolérance :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

- Réactions allergiques (17,3%):
  - Réactions d'intolérance cutanée : 12 (prurit, eczéma, érythème), survenant en moyenne à la cure numéro 6,6 (12,2%)
  - Réactions allergiques graves (conduisant à l'arrêt à vie du traitement) : 1 éruption cutanée avec bronchospasme, 2 éruptions cutanées graves (2 sont survenues à la 3ème cure, 1 à la 2ème cure) (3,1%)
  - Développement d'anticorps anti-natalizumab (dont la persistance a été contrôlée à 6 semaines) : 3 (3,1%)
- Cancers : 1 cas de néoplasie gynécologique (néoplasie cervicale intra-épithéliale), dont le diagnostic a été porté quelques jours après la première cure lors d'un suivi gynécologique habituel (1,0%)
- Infections :
  - 68 patients ont présenté au moins un épisode infectieux durant leur période sous natalizumab, soit 69,4% des patients de la cohorte. 181 épisodes infectieux au total ont été rapportés (décrits dans le ***tableau 4***), soit en moyenne 2,7 épisodes par patients, survenant en moyenne vers la 14,4ème perfusion (Ecart-type=11,7).
  - Aucune LEMP n'a été détectée. Aucun épisode infectieux grave n'est survenu, nécessitant l'arrêt du natalizumab.

Sphère ORL	73	Bactérien	70
Respiratoire	33	Viral	97
Abdominal	17	Parasitaire	1
Uro-génital	42	Mycologique	5
Fièvre sans point d'appel infectieux retrouvé	13	Type de germe inconnu	8
Autres localisation infectieuse	3		
Total : 181 épisodes		Total : 181 épisodes	

Tableau 4 : Topographie et type de germes des épisodes infectieux survenus sous natalizumab

- Troubles hématologiques (2,0%) :
  - 1 lymphocytose avec hyperéosinophilie
  - 1 hémolyse avec cryoglobulinémie positive
- Plaintes neuropsychiatriques ressenties par les patients (troubles de l'humeur, mnésiques): 25 (25,5%)

- Autres troubles :
    - Asthénie dans les 5 premiers jours post-natalizumab : 56 (57,1%)
    - Céphalées : 37 (37,7%), Douleurs diffuses : 13 (13,3%) (dans les 5 premiers jours post-natalizumab)
    - Troubles du sommeil : 8 (8,2%)
    - Troubles gastro-intestinaux (nausées, constipation, diarrhées, douleurs abdominales) : 30 (30,6%)
    - Vertiges : 4 (4,1%), arthralgies : 3 (3,1%)
    - 1 cas rapporté pour chacun des effets indésirables rapportés suivants : dyspnée, douleur thoracique, dysménorrhée, crampes, amaigrissement, alopécie, convulsions.

Au total, 8 patients (8,2%) ont arrêté le traitement pour effet indésirable grave : 3 pour réactions allergiques sévères, 3 pour acquisition d'anticorps anti-natalizumab, 2 pour troubles hématologiques (l'imputabilité directe du natalizumab était difficile à affirmer pour ces deux derniers cas). Une patiente parmi ces 8 patients avait d'ailleurs suspendu le traitement après la première cure et pendant 6 mois du fait de la découverte lors d'un suivi habituel d'une néoplasie gynécologique, traitée par conisation puis nécessitant une surveillance rapprochée avant discussion de possibilité de reprise de l'immunosuppresseur. Cette patiente a déclaré une réaction allergique grave justifiant cette fois-ci un arrêt définitif du natalizumab après la 2ème cure suivant la reprise du traitement.

c. <u>Synthèse des données en comparaison à celles de l'étude AFFIRM :</u>

Le ***tableau 5*** résume les principales données issues de notre cohorte, en comparaison à celles publiées lors de l'étude AFFIRM, comparant un groupe traité par natalizumab versus placebo.

	Cohorte de notre étude	**Etude AFFIRM**
Nombre de patients inclus	98	627
Moyenne d'âge	36,6 (ET=9,2)	36 ans ± 8,5
Pourcentage de femmes	71,4%	72%
Nombre de poussées l'année précédant le natalizumab	Au moins une : 94,9% 2 ou plus : 69,4% 3 ou plus : 26,5%	Au moins une : 59% 2 ou plus : 31% 3 ou plus : 9%
EDSS avant natalizumab	3,9 ± 1,7	2,3 ± 1,2
TAP l'année précédant le natalizumab	2,13 (ET=1,43)	1,53 ± 0,91
TAP à 1an	0,61 (ET=0,82)	0,27 (0,21 à 0,33)
IRM à 1 an: - **Pas de nouvelle lésion T2** - **Pas de prise de contraste**	 - 81,8% - 98,3%	 - 61% - 96%
EDSS moyen à 1 an	3,5 (ET=2,1)	Données non disponibles

TAP à 2 ans	0,43 (ET=0,62)	0,23 (0,19-0,28)
IRM à 2 ans: - **Pas de nouvelle lésion T2** - **Pas de prise de contraste**	- 90,9% - 100%	- 57% - 97%
EDSS moyen à 2 ans	3,5 (ET=2,2)	Données non disponibles
Progression du handicap à 2 ans	11,4%	17%
TAP à 3 ans	0,36 (ET=0,73)	Non réalisé (suivi de 2 ans)
EDSS moyen à 3 ans	4,2 (ET=2,4)	Non réalisé (suivi de 2 ans)
Effets indésirables significatifs : - **Infections** - **Cancers** - **Allergies graves** - **Anticorps anti-natalizumab** - **Fatigue**	 69,4% 1% 3,1% 2% 57,1%	 65% < 1% 4% 6% 27%

Tableau 5 : Synthèse comparative des données obtenues dans notre cohorte et de celles de l'étude AFFIRM

La **figure 6** compare les TAP et EDSS de notre cohorte à ceux de l'étude AFFIRM avant natalizumab, à 1 an, à 2 ans et à 3 ans de traitement.

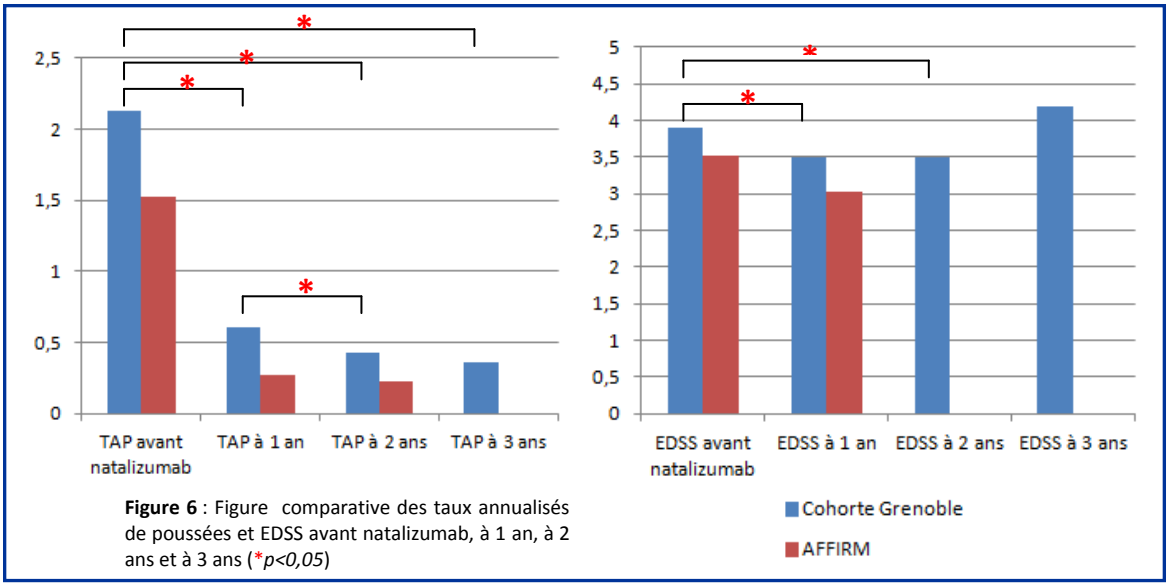


Figure 6 : Figure comparative des taux annualisés de poussées et EDSS avant natalizumab, à 1 an, à 2 ans et à 3 ans (**p<0,05*)

3. Evaluation des connaissances des patients sur le natalizumab et sur le risque de LEMP :

Sur les 98 patients de l'ensemble de la cohorte grenobloise depuis la première prescription de natalizumab, 74 patients (soit 75,5%) ont accepté de répondre au questionnaire et l'ont rendu. 2 de ces patients ont été exclus des analyses statistiques car ayant répondu à moins de la moitié du questionnaire. Parmi les 24 patients restant, le questionnaire n'a pas été proposé à l'un des patients du fait d'un syndrome dépressif majeur, à 20 patients car ayant arrêté le traitement ou n'étant plus

suivis au CHU de Grenoble, et à 2 patients d'origine étrangère parlant très mal le français n'étant pas accompagnés. Enfin, un seul patient a refusé de le remplir.

L'ensemble des résultats obtenus concernant le test des connaissances sur le natalizumab est résumé dans le ***tableau 6***, ci-dessous (questionnaire disponible en **Annexe 2**).

La validité des réponses données aux questions portant sur les connaissances sur le natalizumab (pourcentage de patients répondant l'item correct, répondant à un des items incorrects, ou ne répondant pas à la question), est représentée sous forme graphique dans l'histogramme ci-dessous (***Figure 7***).

74 patients	Q1 concernant le type de traitement	Q2 concernant le mécanisme d'action	Q3 concernant les effets indésirables	Q4 concernant les effets attendus	Q5 concernant la question « qu'est-ce que la LEMP ? »	Q7 concernant le risque en fonction du nombre de perfusions	Q8 concernant les facteurs de risque de LEMP
Réponse(s) attendue(s)	Item 2	Item 2	Item 1,3,4,7	Item 2	Item 2	Item 3	- Séropositivité du virus JC - Antécédent de traitement immunosuppresseur - Durée de traitement > 18-24 mois
Rép. Vraies	56 (75,7%)	47 (63,5%)	- ≥ 1 rép. : 65 (87,8%) - ≥ 2 rép. : 48 (64,9%) - ≥ 3 rép. : 23 (31,1%) - ≥ 4 rép. : 3 (4%)	62 (84%)	51 (68,9%)	42 (56,8%)	- Virus JC : 13 (17,6%) - Immunosuppresseurs : 2 (2,7%) - Durée>18-24mois : 2 (2,7%)
Rép. Fausses	16 (21,6%)	22 (29,7%)	Non adapté Pas d'effet indésirable : 1	8 (11%)	15 (20,3%)	16 (21,6%)	- Aucun : 7 - Tysabri lui-même : 3 - Pas d'idée : 3 - Hasard : 2 - Stress, fatigue, dépression:2 - Infection mal soignée : 2 - Terrain génétique : 2 - Interactions médicamenteuses : 2 - Manque de suivi médical : 1 - Contact avec enfants : 1
Pas de réponse	2 (2,7%)	5 (6,8%)	6	4 (5%)	8 (10,8%)	16 (21,6%)	38
Cotation sur 84	12	12	3 points par réponse vraie	12	12	12	4 points par réponse vraie

Tableau 6 : Synthèse des réponses données au questionnaire d'auto-évaluation des connaissances sur le natalizumab

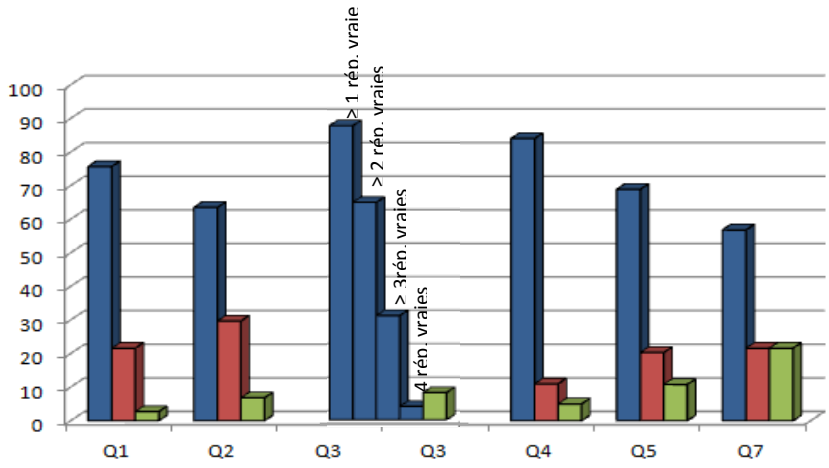


Figure 7 : Validité des réponses données (pourcentage de patients ayant répondu vrai/faux ou non répondu) en fonction des questions du questionnaire d'auto-évaluation des connaissances sur le natalizumab

Le score global moyen obtenu était de 49,94/84 (Médiane= 51,5; Ecart-type=14,97). En rapportant ce score global sur 100, on obtient une moyenne à 59,46/100 (Médiane=61,31 ; Ecart-type=17,82). Le score minimal obtenu était de 0/100, le maximal de 91,67/100. La distribution des scores globaux obtenus est représentée par la ***figure 8***.

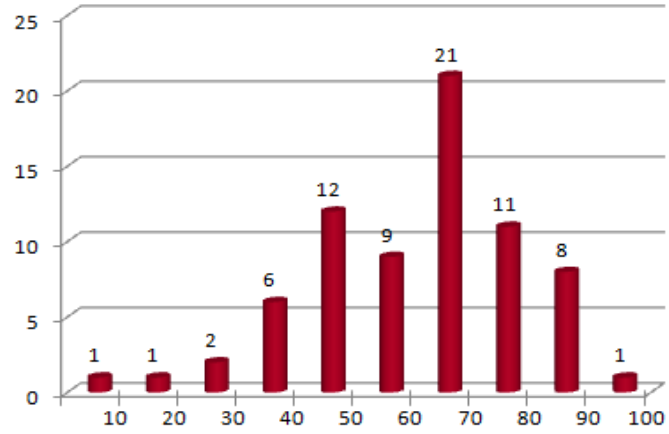


Figure 8 : Nombre de patients en fonction du score global obtenu sur 100 (scores donnés par tranche de 10)

Sur une échelle visuelle analogique, dont la réponse est exprimée par un score de 0 à 10, les patients estiment leur risque de contracter une LEMP à 3,6/10 en moyenne (Médiane=3 ; Ecart-type=2,6). 2 patients sur 74 n'ont pas donné de réponse à cet item. Il n'y a pas de corrélation statistique entre l'importance du risque de menace de LEMP ressenti et le niveau de connaissances sur le natalizumab et la LEMP (Test de corrélation par évaluation du coefficient de Pearson : r=0,13 ne tendant pas vers 1).

Enfin, l'auto-évaluation par les patients du niveau d'information reçue sur leur traitement (sur une échelle visuelle analogique) est en moyenne de 7,4/10 (Médiane=8 ; Ecart-type=2,6).

4. Qualité de vie sous natalizumab versus avant la mise en route du traitement :

22 patients de la file active et ayant plus de 18 mois de traitement (en moyenne 36 mois) ont accepté de remplir le questionnaire de qualité de vie (SEP-59), ainsi que le questionnaire de dépistage d'un éventuel syndrome dépressif (Beck 21).
Les scores sur 100 des 16 dimensions du questionnaire de qualité de vie sont donnés dans le tableau suivant (***tableau 7)*** et schématisés dans la ***figure 9*** :

Num. de dimension	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Avant natalizumab	26,8	35	59,3	53,3	61,9	59 ,4	37,7	41 ,7	45	49,3	65,4	66,4	55	61,8	65,3	54
Actuellement sous traitement	56,3	45	70,4	64,5	65	70,8	52,7	57,2	62	50	71,4	58,6	60	63,6	69,4	73,3

Tableau 7 : Moyenne des scores obtenus à chaque dimension du questionnaire de qualité de vie (SEP-59)

Un score global moyen sur 100 (moyenne des 16 dimensions) a été calculé par facilité de lecture des résultats, dont les résultats sont les suivants : 53,3/100 en moyenne avant traitement versus

60,8/100 actuellement. Le test de Wilcoxon apparié unilatéral ne montre pas de supériorité statistiquement significative des scores SEP-59 actuels versus ceux antérieurs au traitement (p-value=0, 052), mais est aux limites de la significativité, possiblement du fait d'effectifs faibles.

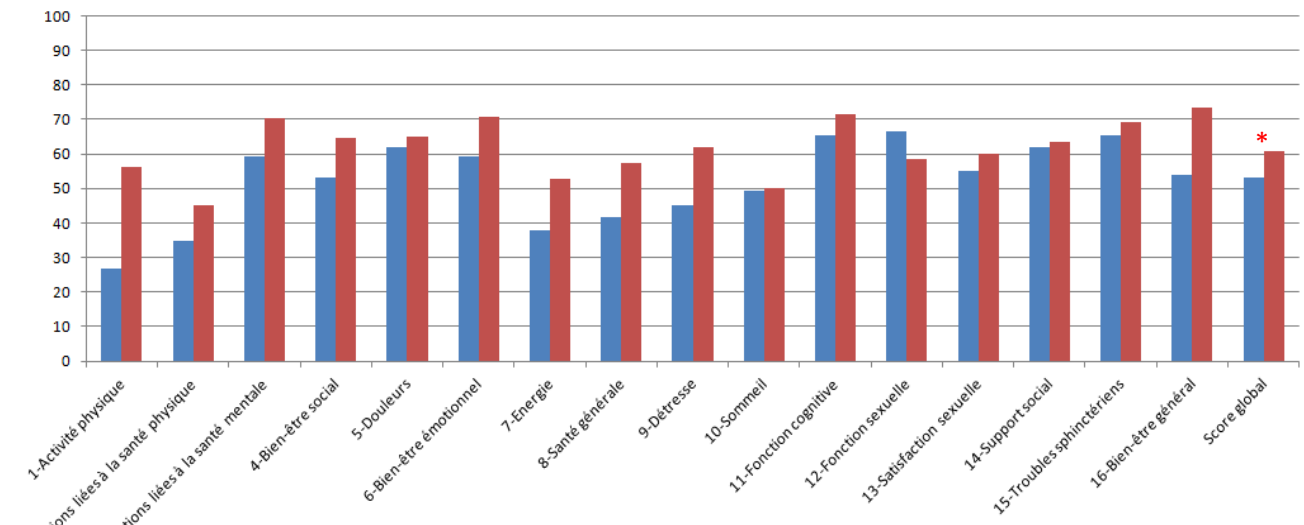


Figure 9 : Synthèse des scores obtenus au questionnaire SEP-59 comparant les résultats avant traitement et actuellement sous natalizumab (*$p=0,052$)

Le score final obtenu à la Beck 21, était en moyenne de 11,2 (Ecart-type=8,1). Les résultats sont présentés sous forme de graphique en secteurs en fonction de la correspondance avec un score normal, un syndrome dépressif léger, modéré ou sévère (***Figure 10***). Les résultats obtenus à la *Beck Depression Inventory* ne semblent pas influencer ceux obtenus au questionnaire SEP-59 d'évaluation de la qualité de vie (Coefficient de corrélation des rangs de Spearman n'approchant pas 1 ou -1 : r_s=-0,64).

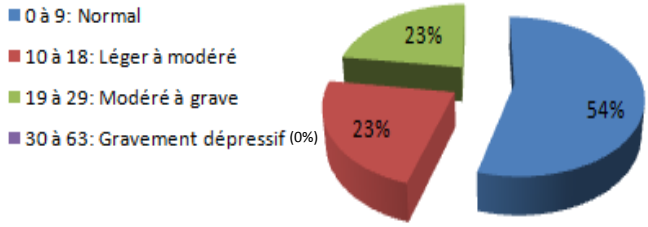


Figure 10 : Interprétation des scores obtenus au questionnaire de dépistage d'un éventuel syndrome dépressif (Beck21)

5. Retentissement médico-économique de la sclérose en plaques et de la prescription du natalizumab :

Parmi les 60 patients de la file active, 41 (30 femmes, 11 hommes), âgés en moyenne de 40 ans (Ecart-type=9,59) ont accepté de remplir le questionnaire.

L'évaluation de la qualité de vie globale actuelle versus avant la mise en route du natalizumab sous forme d'une EVA a été réalisée chez 32 patients ayant reçu le natalizumab depuis au moins 6 mois (Nombre moyen de perfusions reçues=26,5 ; Médiane=22,5 ; Ecart-type=17,3). La moyenne du score

sur 10 obtenue avant traitement était de 4,25/10 (Médiane=4,25, Ecart-type=2,06). Actuellement sous traitement, la moyenne a été évaluée à 6,77/10 (Médiane=7, Ecart-type=2,28). Globalement, parmi ces 32 patients ayant reçu le natalizumab pendant au moins 6 mois, 25 (78,1%) patients décrivent une amélioration de leur qualité de vie socioprofessionnelle globale, 3 patients sur 32 (soit 9,4%) estiment que cette qualité de vie est globalement stable, et 4 sur 32 (12,5%) qu'elle s'est aggravée. Le test de Student en séries appariées montre une différence statistiquement significative entre le score actuel obtenu et celui avant traitement (t=4,71 ; IC95%=[1,43-3,61];p-value=$4,95x10^{-5}$).

a. Vie familiale et sociale, activités de la vie quotidienne :

24 patients (58,5%) vivaient en couple (concubinage, PACS ou mariage), 15 étaient célibataires (36,6%), et 2 patients n'ont pas répondu à cette question. 24 patients (58,5%) avaient un ou plusieurs enfants (en moyenne, 1,5 enfants par patient, âgés en moyenne de 11,4 ans). 7 patients (17,1%) n'avaient pas d'enfant. 10 (24,4%) n'ont pas répondu à cette question.
Pour 20 patients (48,8%), la SEP n'a pas affecté leur vie familiale, tandis qu'elle a été modifiée pour 19 (46,3%) d'entre eux (pas de réponse donnée par 2 patients). Lorsque la SEP a eu un impact, elle a entraîné soit une séparation (5), soit des tensions et disputes au sein du couple (2), soit une nécessité d'aménagement de la vie quotidienne sur le plan matériel ou une intervention d'aides extérieures au domicile pour palier aux tâches quotidiennes (7), soit un retentissement sur les enfants avec difficultés scolaires (1), soit une diminution des activités de loisirs en famille (1).

Les activités et relations sociales (par exemple, voir des amis, sortir au restaurant/cinéma) ne sont pas limitées pour 8 patients (19 ,5%) ou rarement pour 13 (31,7%). Elles sont souvent limitées pour 14 (34,1%), ou en permanence pour 5 (12,2%) (pas de réponse donnée par un patient).

Une évaluation comparative de la capacité à effectuer certaines activités de la vie quotidienne sous traitement versus avant la mise en route du natalizumab a été réalisée, via une cotation sur une échelle numérique allant de 0 (situation actuelle nettement aggravée par rapport à auparavant) à 10 (situation actuelle nettement meilleure que celle avant natalizumab), en passant par 5, traduisant une situation inchangée. On trouve globalement une amélioration des capacités à réaliser l'ensemble des activités de la vie quotidienne. Ainsi, la réalisation d'activités sportives (marche, loisirs..) est côtée en moyenne à 5,5 (Ecart-type : 1,9), de l'entretien de la maison (repas, vaisselle, lessive…) à 6,4 (Ecart-type : 2,0), des courses à 6,1 (Ecart-type : 2,0), d'activités motrices élémentaires (se lever, s'accroupir, se pencher…) à 7,1 (Ecart-type : 2,0), et enfin de l'hygiène personnelle (toilette, habillage) à 7,3 (Ecart-type : 2,1) (***Figure 11***). 11 patients n'ont pas répondu à une ou plusieurs de ces questions. 30 à 35 % des patients nécessitent une aide pour réaliser l'entretien de la maison ou les courses. Seuls 6 % nécessitent une aide pour l'hygiène personnelle. A

noter que 65,8% (27/41) effectuent leurs déplacements sans aide, 11 (26,8%) avec une canne et 3 (7,3%) avec un fauteuil roulant.

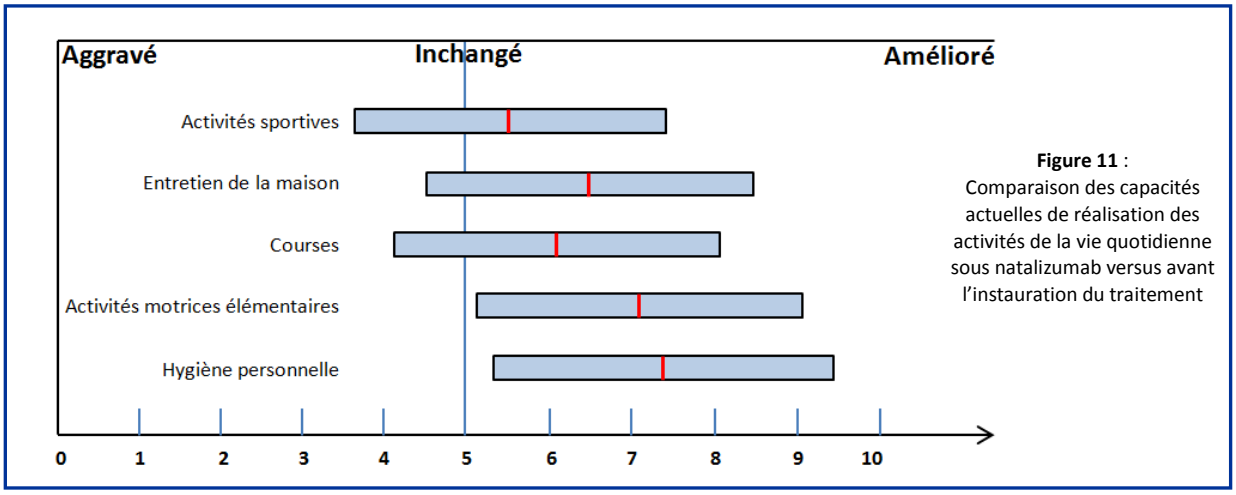


Figure 11 : Comparaison des capacités actuelles de réalisation des activités de la vie quotidienne sous natalizumab versus avant l'instauration du traitement

b. <u>Vie professionnelle et retentissement de la sclérose en plaques et du natalizumab :</u>

Le niveau d'études réalisées par les patients appartenant à notre filière active et ayant accepté de répondre au questionnaire sont résumés dans la ***figure 12***.

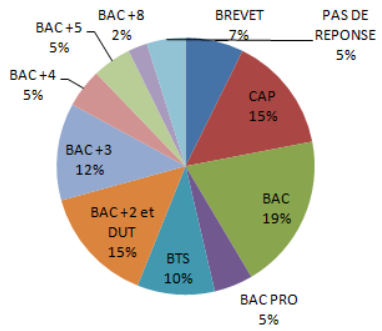


Figure 12 : Niveau d'études des patients de la file active

Parmi les 41 patients, 15 (36,6%) sont employés, 9 (22%) sont cadres ou ayant des professions intellectuelles supérieures, 6 (14,6%) sont artisans, commerçants ou chefs d'entreprise, 3 appartiennent à des professions intermédiaires (7,3%), 3 (7,3%) sont ouvriers et 1 patient (2,4%) n'a pas répondu à la question (Classification Insee des catégories socioprofessionnelles principales, 2003). Par ailleurs, 3 (7,3%) sont étudiants, un patient (2,4%) est de profession religieuse, comme représenté dans la ***figure 13***.

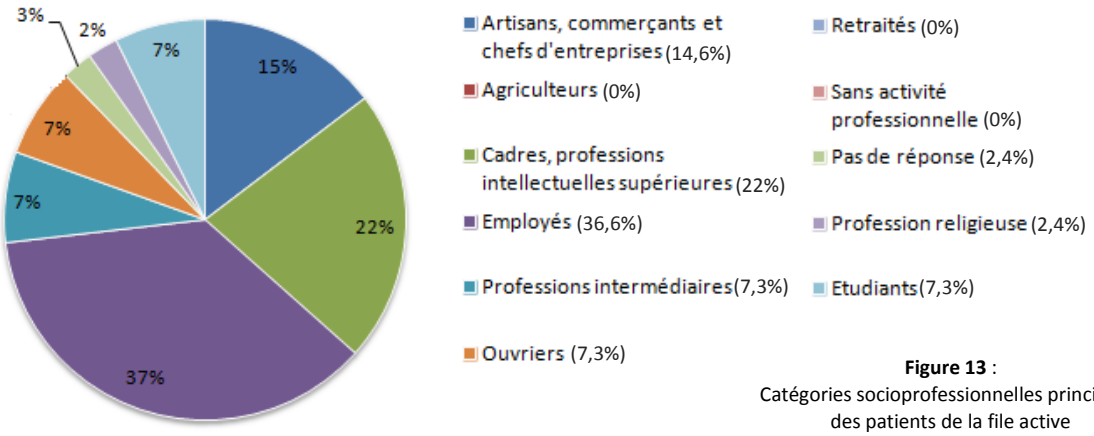


Figure 13 : Catégories socioprofessionnelles principales des patients de la file active

33 patients (80,5%) ont vu leur profession affectée par la SEP, soit du fait d'un changement de poste (6), d'un changement de profession (7), d'un changement de revenu (10), d'un changement d'horaires (11), et/ou d'un arrêt de travail temporaire ou définitif (21). 4 patients (9,8%) font un lien entre la SEP et leur licenciement ou mise au chômage. Pour 10 patients (24,4%), le natalizumab a eu un impact sur l'activité professionnelle, permettant une reprise d'une activité à temps partiel voire complet, ou une réalisation du travail tout simplement plus facile. 25 patients (61%) ne décrivent pas de modification du statut professionnel, qui serait liée au natalizumab.

Plus précisément sur le temps de travail, 16 patients (39,1%) ont du cessé toute activité professionnelle à cause de la sclérose en plaques, 5 (12,2%) l'ont diminuée d'un temps complet à un 80%, et 9 (21,9%) d'un temps complet à un 50%. Pour 11 patients (26,8%), le temps de travail n'a pas été affecté par la SEP. Dans la grande majorité des cas, selon les patients, le natalizumab n'a pas modifié le temps de travail. Toutefois, 6 patients disent qu'il a pu être impliqué dans la réduction du temps de travail ou l'arrêt (sans précision donnée par les patients dans ce cas sur la cause éventuelle de ce lien). 4 patients notent qu'il a permis une reprise du travail, 2 qu'il permet au travail d'être au moins plus facilement réalisable.

Les difficultés rencontrées au travail sont multiples pour la majorité des patients (90,2%). Seuls 2 patients ne présentent aucune difficulté dans la réalisation de leur activité professionnelle. Les difficultés les plus fréquemment rencontrées sont les suivantes : fatigue (87,8% des patients), troubles de l'équilibre (64,6%), déficit moteur (56,1%), troubles attentionnels ou de mémoire (43,9%), troubles sphinctériens (31,7%), douleurs (24,4%), et/ou gêne du regard des autres (21 ,9%). Des troubles visuels ou des difficultés pour écrire sont décrits plus rarement (par un patient pour chaque). Les difficultés au travail sont jugées comme minimes pour 9,7% des patients (4/41), modérées pour 46,3% (19/41), importantes pour 21,9% (9/41) et très invalidantes pour 14,6% (6/41) (3 patients n'ont pas défini le niveau de difficultés ressenties).

Enfin, 24 patients (58,5%) bénéficient d'une reconnaissance de leur handicap, de type reconnaissance travailleur handicapé (12 patients) et/ou allocation adulte handicapé/invalidité (16). 14 patients n'ont pas de reconnaissance de leur handicap (données non disponibles pour 3 patients).

IV- Discussion :

La compréhension de plus en plus précise de la physiopathologie de la sclérose en plaques, même si elle reste encore incomplète, ouvre le champ au développement de nouvelles thérapeutiques de fond, dont l'action est de plus en plus ciblée. Les années 2000 ont été marquées par l'arrivée du natalizumab dans le paysage thérapeutique de la SEP-RR (AMM obtenue en 2006), premier anticorps monoclonal disponible dans cette indication, et dont l'efficacité sur les études pivot semblait contraster avec les prises en charge thérapeutiques antérieures, du fait en particulier d'un profil de tolérance très favorable. Toutefois, cette efficacité majeure et ce confort d'utilisation, ont été pondérés par la survenue d'évènements rares mais potentiellement graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients ; Le principal risque de ce type était la survenue d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive. En effet, les 2 premiers cas ont été déclarés au cours de l'étude SENTINEL et ont conduit à un arrêt d'utilisation du produit le temps de l'enquête menée par la *Food and Drug Administration*. Des mesures officielles en ont alors restreint les indications de prescription aux formes de SEP particulièrement actives, en monothérapie, et y ont associé un plan de gestion du risque de grande ampleur, dès sa remise sur le marché, afin de contrôler de manière très rapprochée ces éventuels effets indésirables sévères.
L'objectif de notre travail a donc été d'évaluer les bonnes pratiques de prescription du natalizumab, et de comparer les données d'efficacité et de tolérance de ce traitement chez les patients atteints de SEP suivis au CHU de Grenoble par rapport aux données de l'étude pivot AFFIRM. Dans un second temps, ce travail a été centré sur l'évaluation des connaissances de nos patients sur le bénéfice attendu et les risques encourus de leur traitement, ainsi que sur leur qualité de vie sous traitement. Enfin, nous avons tenté d'approcher un éventuel retentissement médico-économique de cette prescription.

Au sein de cette cohorte d'un effectif relativement important, l'exhaustivité de collection des données n'a pu être obtenue, du fait du caractère rétrospectif d'une partie de notre étude et du fait qu'un certain nombre de patients connus par le CHU de Grenoble lors de leurs premières perfusions de natalizumab, ont ensuite été suivis dans d'autres centres hospitaliers régionaux de proximité. Par ailleurs, la collection de telles données au niveau national, en particulier grâce à la base de données EDMUS (Etude TYSEDMUS) a permis depuis la mise sur le marché du natalizumab de connaître de plus en plus précisément le bénéfice obtenu et le profil de tolérance et donc de sécurité d'utilisation du traitement. Ainsi, grâce à cette étude observationnelle, prospective, multicentrique, et coordonnée par le CHU de Lyon, nous disposons actuellement d'un certain nombre de données de suivi sur les effets de ce traitement à court, moyen et maintenant relativement plus long terme.

1. Indications de prescription et évaluation des pratiques professionnelles :

La cohorte grenobloise présente des caractéristiques démographiques similaires à celles connues des patients atteints de SEP de forme rémittente-récurrente, à savoir la survenue des premiers symptômes à un âge jeune (le plus souvent entre 20 et 40 ans) et un sex-ratio de l'ordre de 2 femmes pour 1 homme (Noseworthy et al., 2000). Certains de nos patients avaient à l'inclusion soit un âge supérieur à 50 ans, soit un EDSS > 5, ce qui constituait des critères d'exclusion dans l'étude AFFIRM (Chris H Polman et al., 2006). Par ailleurs, l'âge et le sex-ratio de nos patients était concordant avec la population incluse dans l'étude AFFIRM. Toutefois, notre population présentait une maladie plus « inflammatoire » et plus sévèrement handicapante que celle des patients inclus dans AFFIRM avec un taux annualisé de poussées l'année précédant la mise en route du traitement nettement plus important, ainsi qu'un EDSS moyen à l'inclusion supérieur. Par contre, le TAP était concordant avec les données d'autres cohortes traitées par natalizumab, comme par exemple celle française de la région Nord-Pas de calais/Alsace (Olivier Outteryck et al., 2010).

Dans l'étude AFFIRM, les patients ayant reçu des interférons, de l'acétate de glatiramère, de la ciclosporine, de l'azathioprine, du méthotrexate ou des immunoglobulines intraveineuses dans les 6 mois précédents ou ayant reçu du cyclophosphamide ou de la mitoxantrone dans l'année précédente ont été exclus. Lorsque nos patients avaient été traités préalablement par un immunomodulateur ou un immunosuppresseur, seuls les immunosuppresseurs devaient être arrêtés au moins 3 mois avant l'instauration du natalizumab, puisque comme le stipule l'AMM un délai d'arrêt suffisant de l'immunosuppresseur, nécessaire à la reconstitution immunitaire, doit être respecté afin de diminuer le risque de LEMP. Moins de 20% de nos patients ont été traités par natalizumab en première ligne, sans aucune thérapeutique antérieure. Dans l'étude AFFIRM, on peut considérer que la majorité des patients étaient « naïfs » de tout traitement bien conduit pendant une durée suffisante pour en évaluer son efficacité ou non. En effet, dans l'étude AFFIRM, tous les patients ayant reçu dans le passé des interférons, de l'acétate de glatiramère, ou les deux pendant plus de 6 mois (quelque soit le délai d'arrêt par rapport à la première perfusion de natalizumab) ont également été exclus (pourcentage de patients ayant reçu ce type de traitement non précisé). Ainsi, la très grande majorité de nos patients (82,6%) a reçu le natalizumab en seconde ligne devant la persistance de signes d'activité inflammatoire de la maladie (TAP=2,13 poussées/an et prise de contraste en IRM chez un peu plus de 50% d'entre eux) malgré d'autres thérapeutiques immunomodulatrices ou immunosuppressives bien conduites. En seconde ligne, plus de 90% des patients (72/78) avaient présenté au moins une poussée l'année précédente avec présence à l'IRM d'au moins 9 lésions hyperintenses en T2 et/ou d'une lésion rehaussée après injection de gadolinium. Pour les 6 patients restants (hors AMM), une patiente présentait une association de plusieurs maladies dysimmunes, une avait présenté sa dernière poussée 1 an et 3 mois avant l'instauration du natalizumab avec une charge lésionnelle importante (dont plusieurs lésions actives) en IRM, et enfin,

4 patients avaient des formes actives à prédominance médullaire. En première ligne, le natalizumab a été utilisé strictement selon l'AMM également pour près de 90% des patients (15/17). Pour les deux patients hors AMM en première ligne, la sévérité des poussées, à prédominance médullaire mais espacées de plus d'un an (en moyenne tous les ans et demi), et associée à une activité inflammatoire importante en terme de prises de contraste en gadolinium (et après élimination d'une éventuelle neuromyélite optique), a conduit à l'initiation du natalizumab. Ces décisions ont fait l'objet d'une discussion spécifique pour chacun de ces patients (en première ou seconde ligne) en réunions de concertation pluridisciplinaires. Ainsi, ces réunions ont proposé une prescription hors AMM, dans certains cas, comme des poussées sévères survenues sur un peu plus d'un an, des poussées répétées sans franche modification des IRM, des aggravations cliniques en « marches d'escalier » faisant discuter une évolution progressive ou une évolution par poussées rapprochées avec séquelles, ou enfin, parfois, la combinaison d'un syndrome dépressif grave sous interférons et d'une allergie à l'acétate de glatiramère.

Le bilan pré-thérapeutique à la recherche d'une immunodépression (NFS, sérologie VIH, dosage pondéral des immunoglobulines, et dosage des sous-populations lymphocytaires) était disponible de manière complète pour 94% des patients. Celui permettant d'éliminer une éventuelle tuberculose latente était disponible dans plus de 80% des cas. Le manque de données concernant le bilan pré-thérapeutique est en grande partie lié au fait que celui-ci a été réalisé dans d'autres centres hospitaliers périphériques, ayant adressé le patient pour l'initiation thérapeutique puis ayant poursuivi la suite des injections, le plus souvent à partir de la 3ème à la 6ème perfusion. Dans ce cas, les examens n'avaient pas toujours été copiés dans notre propre dossier médical. Toutefois, la découverte non rare (2%) d'une tuberculose latente justifiant un traitement antituberculeux avant la mise en route du natalizumab afin d'éviter toute réactivation une fois l'immunodépression constituée, doit inciter à plus de vigilance dans la consigne des informations médicales dans le dossier des patients. Du fait des risque rares mais sévères du natalizumab, il conviendrait de veiller pour ce type de patients bénéficiant d'un suivi partagé entre deux structures de consigner un double des résultats des examens pré-thérapeutiques réalisés, afin d'avoir la certitude complète que celui-ci ait bien été réalisé et qu'il soit normal, et de ne pas courir le risque d'un examen manquant avant l'initiation du traitement par éventuelle erreur de retranscription d'informations orales reçues du patient lui-même ou d'un des médecins intervenants dans sa prise en charge.

Enfin, l'ensemble des données recueillies et analyses statistiques réalisées dans le cadre de cette évaluation des pratiques professionnelles montre une bonne adéquation de la prescription du traitement par natalizumab par rapport au cadre des recommandations de l'AMM formulées par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), anciennement AFSSAPS.

2. Efficacité et tolérance du natalizumab dans notre cohorte, en comparaison aux données de l'étude AFFIRM :

Au sein de notre cohorte, la diminution du taux annualisé de poussées à 1 an de plus de 70%, se poursuivant à 2 ans, puis se maintenant à 3 ans, avec une stabilité des lésions en IRM dans plus de 80% des cas, confirme l'efficacité nette du natalizumab sur l'activité clinique et radiologique inflammatoire de la SEP, comme montrée initialement par l'étude AFFIRM et confirmée par d'autres études de cohorte. En particulier le taux annualisé de poussées à 1 an (0,61 poussées/an versus 2,13 avant natalizumab) est concordant avec les données de l'étude AFFIRM et des autres études de cohorte, où le TAP avant traitement (en moyenne entre 2,1 et 2,6/an) diminuait nettement pour atteindre des valeurs entre 0,2 et 0,7 poussées/an (Kallweit et al., 2012; Krysko and P. W. O'Connor, 2011; Melin et al., 2012; Oturai et al., 2009; Olivier Outteryck et al., 2010; Putzki et al., 2010). Toutefois, la diminution légèrement inférieure de 70% du TAP à 1 an (soit un TAP à 1 an à 0,61poussées/an) dans notre cohorte versus 83% (soit un TAP à 1 an de 0,27) dans la cohorte AFFIRM s'explique probablement par un profil de maladie moins sévère dans l'étude AFFIRM par rapport à notre cohorte. Le handicap (mesuré par l'EDSS) était globalement stable à 1 an, 2 ans, et 3 ans de traitement, sans progression de celui-ci pour près de 90% des patients à 1 an et à 2 ans, et près de 75% à 3 ans. Il existe même une diminution de l'EDSS de manière statistiquement significative à 1 an et à 2 ans de traitement en comparaison à avant son instauration. Cette différence dans notre cohorte n'est plus retrouvée à 3 ans versus avant traitement, possiblement du fait d'un manque de puissance statistique lié à un effectif faible de moins de 30 patients à ce stade de suivi. Ces résultats sont également concordants avec ceux décrits au sein des autres cohortes citées précédemment, même si la plupart de ces cohortes a une durée de suivi plus limitée que la nôtre, généralement à 1 ou 2 ans. Toutefois, ce résultat est à pondérer, du fait d'un possible biais induit par la non inclusion dans ces tests statistiques des patients ayant arrêté le traitement entre ces points de suivis (1 an, 2 an, ou 3 ans) soit à cause d'une inefficacité soit à cause d'un effet indésirable grave, dont l'acquisition d'anticorps anti-natalizumab, responsable d'une non-réponse au traitement. De plus, l'existence de données manquantes dans le suivi à moyen terme des patients de la cohorte doit faire rationnaliser ce résultat. D'autre part, il faut rappeler la délicate interprétation d'un score EDSS moyen, du fait du caractère non linéaire de cette échelle et de sa faible reproductibilité inter-individuelle dans les scores bas. Comme nous le reverrons plus tard, l'amélioration des capacités à réaliser les activités de la vie quotidienne est probablement un marqueur d'évolution favorable du handicap et de l'autonomie plus informatif que le score EDSS, qui lui, est surtout centré sur l'atteinte motrice et la marche. Lorsque l'on évalue de manière qualitative l'évolution du score EDSS, celui-ci était stable dans 40 à 55% des cas (fluctuation maximale de 0,5 points), s'était amélioré (diminution d'un point minimum) dans 30 à 40% des cas et s'était dégradé (augmentation d'au 1 à 1,5 point(s) selon l'EDSS initial respectivement supérieur ou égal à 1, ou inférieur) dans 10 à 25% des cas. L'interprétation de cette amélioration d'EDSS est peut-être à mettre sur le compte de l'arrêt de l'activité inflammatoire permettant « enfin » au patient de récupérer. Les améliorations observées se

sont globalement faites entre les 5-6èmes mois et le 18ème mois. Enfin, la confirmation d'une telle efficacité se maintenant à long-terme du natalizumab est donc importante du fait du risque potentiellement grave de LEMP induit par cette prescription. Il est donc nécessaire de poursuivre le suivi de cette cohorte, dans le but d'augmenter les effectifs de suivi à long-terme et de préciser ces résultats, et *in fine* de nous aider à mieux apprécier pour chaque patient le rapport bénéfice/risques à poursuivre le natalizumab ou non au-delà de 2 ans.

Les données de tolérance au sein de notre cohorte sont similaires à celles de l'étude AFFIRM et des autres cohortes décrites précédemment, confirmant un profil de tolérance relativement favorable du natalizumab, dont la plupart des effets indésirables sont de gravité mineure. Dans notre cohorte, seule la fatigue apparait beaucoup plus fréquente (57,1% versus 27% dans AFFIRM). Toutefois, l'imputabilité de ce symptôme au traitement plus qu'à la maladie en elle-même et *vice versa* est très difficile à établir. On pourrait expliquer la forte prévalence de la fatigue dans notre cohorte par le fait que le profil de maladie était plus sévère que celui des patients de l'étude AFFIRM ; or la prévalence de la fatigue dans la SEP est bien connue et importante, de l'ordre de 53% par exemple dans les travaux de Wood et al. (Wood et al., 2012). Par ailleurs, la prévalence d'allergies graves et cancers était similaire. Mais là encore, l'imputabilité au natalizumab de certains cancers fréquents dans la population générale, est difficile à établir ; *a fortiori* dans notre cohorte où le seul cas de cancer (utérin) a été diagnostiqué au décours de la première perfusion lors d'un frottis cervico-vaginal systématique annuel. La prévalence d'anticorps anti-natalizumab persistants était inférieure à celle publiée par le groupe AFFIRM (2% versus 6%); ce résultat s'explique possiblement par le fait qu'il n' a pas été réalisé dans notre cohorte de prélèvement systématique lors de la survenue d'allergie grave, potentiellement associée à la présence d'anticorps acquis anti-natalizumab ; la recherche de ces anticorps dans notre cohorte a été réalisée surtout devant la survenue d'une ou plusieurs poussées sous traitement, ou de manifestations atypiques possiblement évocatrices d'allergies. La prévalence d'infections bénignes, sans conséquence, était similaire. Aucune infection opportuniste n'a été rapportée dans la cohorte de patients suivis uniquement par notre centre. Nous ne disposons pas des données d'une partie des patients qui ont changé de lieu de suivi (en termes de poursuite ou non du traitement ou d'effets indésirables).

3. Auto-évaluation des connaissances des patients sur les bénéfices attendus du natalizumab et ses risques encourus (dont le risque de LEMP) :

Le natalizumab semble donc un traitement efficace sur l'activité inflammatoire de la SEP-RR, à la fois clinique (en réduisant le nombre de poussées) et radiologique (stabilisation de la charge lésionnelle et réduction de l'inflammation située au sein de ces lésions), confortable d'utilisation (une injection par mois), et majoritairement bien toléré avec moins d'effets secondaires en

comparaison à ceux des interférons (syndrome pseudo-grippal) ou à ceux de l'acétate de glatiramère (réactions cutanées). Toutefois, ceci ne doit pas faire oublier le risque potentiellement grave de LEMP, même s'il est rare (0,11/1000 à 7,8/1000), et impose de rester vigilant dans l'initiation et la surveillance de cette thérapeutique et de l'adapter au cas par cas, en connaissance des facteurs connus pour augmenter ce risque.

L'auto-évaluation des connaissances sur le natalizumab fait ressortir un niveau de connaissance générale relativement bon de nos patients sur leur traitement. L'analyse des résultats obtenus montre tout d'abord un taux de réponse fort de nos patients, avec une réponse favorable pour remplir le questionnaire chez 98,7% des patients (74 patients sur 75) à qui il a été proposé. L'existence de nombreux perdus de vue, soit à la suite de l'arrêt du traitement, soit du fait d'un suivi ailleurs, fait que l'évaluation des connaissances n'a pu concerner que 75,5% (74 patients sur 98) de l'ensemble de la cohorte ayant été connue par le CHU de Grenoble (pour les 25% de patients restant, tout contact postal ou direct était impossible).

L'analyse de ces résultats met en évidence l'existence de certains points forts dans les connaissances de nos patients et d'autres points plus faibles. Ainsi, on note une bonne connaissance de nos patients sur le type de traitement, son mécanisme d'action et ses effets attendus sur la maladie. Par contre, la connaissance des effets indésirables est beaucoup plus hétérogène. En effet, la connaissance des effets indésirables fréquents, tels les infections, les allergies, ou la fatigue, est connue de la plupart des patients, même si ce taux de réponse reste insuffisant (autour de 50% pour chaque effet secondaire potentiel). Le risque potentiel hépatique n'est lui connu que de 20% des patients environ. Cette connaissance moyenne reste de plus très parcellaire : seule une minorité de patients (<5 %) connait l'ensemble de ces effets. Quant au risque de LEMP en tant que tel, il semble être bien connu (environ 70% des patients), mais son lien établi avec le virus JC et les facteurs favorisants cette affection est bien moins clair pour nos patients. En effet, moins de 20% des patients font le lien entre la présence du virus JC (sans se souvenir forcément du nom du virus) et le développement d'une LEMP (en réponse à une question ouverte). Moins de 3% des patients savent que l'association d'un antécédent de traitement immunosuppresseur et d'une durée supérieure à 18-24 mois de traitement augmente le risque de LEMP. Cette réponse contraste avec celle donnée majoritairement juste concernant l'augmentation du risque de LEMP avec le nombre de perfusions (question n°7 à choix simple). Enfin, peu de patients se sentent menacés par le risque de LEMP, évalué selon eux en moyenne à 3,6 sur une échelle sur 10. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre l'importance du sentiment de menace par la LEMP et le niveau de connaissances sur celle-ci et le natalizumab en général.

A notre connaissance, ce type de travail n'a jusqu'alors jamais été publié dans la littérature. Il souligne l'importance de mieux organiser notre prise en charge éducative de nos patients, même si

eux et nous-mêmes avons l'impression que les informations données ont bien été comprises (auto-évaluation du niveau d'informations reçues à 7,4 sur 10 en moyenne). On peut penser que les points faibles des patients sur la connaissance des effets indésirables et du risque de LEMP sous natalizumab pourraient être améliorés par une éducation organisée sous d'autres modalités : sous forme de réunions d'information en groupe (par exemple organisées au sein de réunions d'associations de malades) et/ou d'entretiens infirmiers, en plus de l'information délivrée lors des consultations de suivi et lors des hospitalisations pour la délivrance du traitement. Ce mode d'information permettrait d'une part d'augmenter le temps et les moyens consacrés à l'information des patients, et d'autre part de soulever certaines questions et discussions, qui ne sont pas forcément suscitées au niveau individuel. Enfin, le caractère routinier des hospitalisations mensuelles est à risque de conforter à tort, à la fois les patients et le personnel médical et paramédical, que toutes les informations et tous les risques potentiels sont bien connus, pouvant conduire à le mésestimer, en particulier pour les patients traités depuis au moins 18 à 24 mois, population pourtant chez qui ce risque est augmenté.

4. Qualité de vie actuelle sous natalizumab, versus avant traitement :

La détermination d'une définition consensuelle de la qualité de vie est difficile. L'OMS propose en 1994 de la définir comme la « *perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement* ». On pourrait donc décrire la qualité de vie comme un état de santé global, ressenti, sur le plan physique, psychique et social, c'est-à-dire comme la perception plus ou moins satisfaisante que l'on a de sa vie au quotidien en général. Ce paramètre est de plus en plus étudié dans la plupart des maladies chroniques, dont la SEP. L'échelle générique SF-36 (traduction française de l'échelle américaine MOS-36), utilisable quelque soit la pathologie chronique, a été développé par Pernegger et collaborateurs en 1995. La spécificité des symptômes de la SEP a conduit à l'élaboration d'une échelle plus adaptée mêlant les items du SF-36 à des items plus spécifiques sur la SEP : le MS-QOL-54. Une version française avec quelques questions supplémentaires pour préciser certains axes a été validée par Vernay et collaborateurs en 2000. Nous avons donc utilisé cette échelle, explorant 16 dimensions (Cf. Matériels et Méthodes, paragraphe 4-b), et adaptée à notre population française de patients atteints de SEP. Ainsi, plusieurs études ont déjà montré que la qualité de vie était altérée dans la SEP, et ce, dès les stades précoces de la maladie, où le handicap est encore modéré, avec un score global SEP-59 de l'ordre de 70/100 lors d'un diagnostic dans les 6 mois précédents à 60/100 lors d'un diagnostic dans les 6 à 18 mois précédents (Clavelou et al., 2009). Les dimensions de ces

tests les plus souvent atteintes aux stades précoces de la maladie sont l'«énergie », le « sommeil », les « limitations liées à la santé physique » et la « santé générale ». Aux stades plus tardifs, les dimensions de « santé physique » et « activité physique» sont surtout dégradées. Ainsi, ces données suggèrent fortement un impact négatif de la sclérose en plaques sur la vie de tous les jours et le bien-être général des patients.

Dans notre cohorte, on note un score lors de la passation du SEP-59 au moins stable voire amélioré pour l'ensemble des dimensions, à l'exception de la fonction sexuelle, qui est la seule dimension légèrement diminuée par rapport à avant la mise en route du traitement ; les dimensions semblant les plus améliorées (score augmenté d'au moins 15 points entre le score avant la mise en route du natalizumab et le score actuel) sont l' «activité physique », l'« énergie », la « santé générale », la « détresse » et le « bien-être général ». Le score général semble tendre vers une amélioration sous traitement, même si la différence est aux limites du seuil statistiquement significatif (p=0,052), possiblement du fait d'effectifs faibles et de la répétition des tests statistiques. L'analyse statistique en sous-dimension n'a pas été réalisée du fait de ces effectifs trop faibles. Ces résultats ne semblent pas influencés par l'existence d'un syndrome dépressif sous-jacent (test de corrélation non significatif) ; en effet la grande majorité des patients inclus ne présentaient pas de syndrome dépressif ou une humeur faiblement altérée (77% des cas avaient un score à la *Beck Depression Inventory* inférieur ou égal à 18). Ce résultat est concordant avec les quelques études de la littérature explorant, comme dans notre cohorte, l'impact du natalizumab sur la qualité de vie (Krysko and P. W. O'Connor, 2011; Richard A Rudick et al., 2007). Une de ces études retrouvait une augmentation statistiquement significative sous natalizumab du score de qualité de vie SF-36, en particulier des dimensions physiques, dès 6 mois et se maintenant à 2 ans, et du score de santé mentale à 2 ans (Richard A Rudick et al., 2007). Notre étude confirme ces résultats, et apporte une précision supplémentaire du fait de l'utilisation du questionnaire SEP-59 à la place du SF-36, qui est un questionnaire plus générique de qualité de vie, ne prenant pas en compte les caractéristiques spécifiques de la SEP. Par ailleurs, notre étude présente la limite d'évaluer rétrospectivement la qualité de vie avant traitement ; il serait donc intéressant de compléter ces résultats d'une étude prospective, évaluant la qualité de vie juste avant la mise en route du natalizumab, puis de refaire une évaluation avec le même questionnaire lors du suivi à long terme sous traitement. Enfin, lors de l'utilisation d'une échelle type EVA pour l'évaluation de la qualité de vie globale, on notait dans notre étude une amélioration statistiquement significative du score depuis la mise en route du traitement avec près de 80% des patients se disant améliorés par la natalizumab, tandis qu'environ 10% se disaient stables et 12,5% aggravés. Ce point souligne la difficulté d'utilisation du questionnaire SEP-59, souvent considéré par nos patients comme trop long et complexe, et l'intérêt probable d'utiliser des échelles plus simples et rapides de passation, au détriment de la précision des informations obtenues, mais ayant l'avantage d'être plus facilement réalisables pour les patients, avec une meilleure coopération.

Enfin, dans la sclérose en plaques, la qualité de vie dépend d'un certain nombre de facteurs, dont des facteurs liées à la SEP (EDSS élevé, délai écoulé depuis la dernière poussée, troubles cognitifs, le fait de recevoir ou non un traitement), le statut socioprofessionnel (célibataire, niveau d'éducation, activité professionnelle ou non), ou des facteurs psychosociaux (fatigue, dépression, aides sociales humaines et matérielles)… (Oscar Fernández et al., 2011). Nous n'avons pu analyser les réponses obtenues en fonction de ces facteurs du fait du faible effectif des patients ayant répondu de manière complète au questionnaire.

Ces résultats montrent donc que l'évaluation de la qualité de vie est intéressante et pourrait compléter les évaluations classiques d'efficacité et de tolérance réalisées dans les essais thérapeutiques habituels, par un outil qui, comme nous l'avons vu, reste à déterminer. En effet, son amélioration suite à une intervention médicale thérapeutique (médicamenteuse ou non), constitue un bon indicateur de l'intérêt pour le patient de cette prise en charge thérapeutique par rapport aux moyens qu'elle impose. Ainsi, l'amélioration de la qualité de vie peut être liée à différents types d'interventions médicales : les interventions permettant d'améliorer l'humeur, le réentranement à l'effort, le suivi médical, le traitement médicamenteux, et les médecines parallèles et complémentaires (Kuspinar et al. 2012). Enfin, il convient de rester humble quant à l'interprétation d'une amélioration de la qualité de vie sous natalizumab. En effet, le traitement lui-même peut rendre compte de certains aspects mais l'organisation de la prise en charge autour de ce traitement (visites mensuelles, espaces de parole, entretiens avec tous les partenaires de santé (infirmiers, assistantes sociales, médecins rééducateurs, neurologues,…), échanges avec les autres patients…) peut elle aussi concourir à l'amélioration de la qualité de vie ressentie par nos patients. L'effet « prise en charge » peut donc introduire un possible facteur confondant dans l'évaluation de la qualité de vie ressentie sous natalizumab.

5. Retentissement socio-économique de la SEP et du natalizumab :

La sclérose en plaques est la première cause non traumatique de handicap chez l'adulte jeune. Le handicap et l'éventuelle dépendance qui peut en découler peuvent donc avoir un retentissement majeur sur la vie quotidienne familiale et/ou professionnelle des patients. Ce handicap peut être visible (déambulation, troubles de l'équilibre…) ou invisible (fatigue, fatigabilité, douleurs, troubles cognitifs, urologiques…).

Notre étude montre que quasi la moitié des patients de cette cohorte ont vu leur situation familiale modifiée du fait de la SEP. La maladie a été responsable, selon eux, en particulier de séparations conjugales pour 12,2% ou de tensions/disputes conjugales pour 5%. La vie quotidienne a été par ailleurs modifiée du fait de la dépendance, des difficultés à gérer les tâches du quotidien, ou

de la nécessité d'aménagements de la vie quotidienne pour palier aux déficiences rencontrées (mise en place d'adaptations matérielles ou d'aides humaines au domicile). Par ailleurs, près de 50% des patients ont dû diminuer fréquemment leurs activités et relations sociales du fait de la SEP.
D'autre part, la situation professionnelle a été affectée par la SEP pour plus de 80% des patients, dont environ 10% d'entre eux font un lien entre leur licenciement ou mise au chômage, et leur SEP. L'activité professionnelle a par ailleurs le plus souvent été modifiée, soit sous forme d'un changement de profession (17,1%), de poste (14,6%), de revenus (24,4%) ou d'horaires (26,8%), soit sous forme d'un arrêt temporaire ou définitif (51,2%) de celle-ci, soit enfin, souvent du fait de la combinaison de plusieurs de ces facteurs (31,7%). Les difficultés au travail étaient multiples pour la très grande majorité des patients (plus de 90%), dominées par la fatigue, citée chez 87,8% d'entre eux.
Nos résultats sont concordants avec les autres études sur le retentissement familial et professionnel de la SEP, dont les conséquences sur le risque de divorce sont majeures (C C H Pfleger et al., 2010), tout comme sur le niveau de difficultés financières et sur l'activité professionnelle (Fragoso et al., 2010; Claudia Christina Hilt Pfleger et al., 2010), y compris dans les premières années de survenue de la SEP (Créange and Labauge, 2009). Ainsi, le versant socioprofessionnel joue un rôle important dans la maladie et dans la qualité de vie qui en découle. L'accompagnement social et professionnel ne doit donc en aucun cas être négligé dans la prise en charge globale des patients atteints de sclérose en plaques. Un score a même récemment été établi au Royaume-Uni pour aider à dépister les patients atteints de SEP à risque d'absences récurrentes et de perte d'activité professionnelle, afin d'anticiper la mise en place de mesures préventives et de soutien dans la poursuite d'une activité professionnelle (E. McFadden et al., 2012).

Dans ce contexte, notre objectif était d'évaluer si le natalizumab avait pu avoir un effet sur certains paramètres sociaux et professionnels. D'après notre enquête, il semble exister sous traitement une amélioration globale des capacités à réaliser les activités de la vie quotidienne, telles l'entretien du domicile, les tâches ménagères, ou l'hygiène personnelle quotidienne (Cf. ***Figure 11***). Le natalizumab a par ailleurs eu un impact sur la vie professionnelle chez un quart des patients (10 sur 41), en leur permettant, selon eux, la reprise d'une activité professionnelle au moins à temps partiel voire complet, ou en leur facilitant la réalisation du travail. Aucune étude à notre connaissance n'avait jusqu'alors évalué l'impact du natalizumab sur les activités de la vie quotidienne. Ces constatations, si elles se confirment sur des effectifs de patients plus importants, peuvent avoir un impact médico-économique majeur. En effet, la dimension d'économie de santé prend actuellement dans nos systèmes de santé une place de plus en plus importante, où toutes les dépenses économiques engagées doivent être justifiées. Ainsi, le choix thérapeutique doit non seulement être guidé par l'efficacité sur l'état de santé global (y compris sur la qualité de vie) du traitement prescrit, mais aussi par son profil de tolérance qui doit être satisfaisant, avec des risques encourus ne devant pas dépasser les bénéfices attendus, et enfin, également, par son coût

raisonnable par rapport à d'autres thérapeutiques équivalentes en termes d'efficacité et de tolérance. Ainsi, si en plus de son efficacité clinique de réduction du nombre de poussée et de stabilisation du handicap, le natalizumab a un effet dans l'amélioration des capacités à effectuer les activités de la vie quotidienne et professionnelles, alors son impact médico-économique pourrait être fort. Cela limiterait les dépenses de santé liées aux hospitalisations répétées pour poussées, et à la compensation des déficiences et du handicap (diminutions des aides humaines, matérielles et financières) comparé au coût du traitement par natalizumab… Des études débutent dans ce sens (Chiao and Meyer, 2009; Gani et al., 2008) et nécessitent d'être poursuivies pour que le développement des nouvelles molécules dans l'arsenal thérapeutique à disposition dans la sclérose en plaques rémittente-récurrente soient efficaces sur la maladie, tout en respectant un profil de tolérance satisfaisant et les exigences médico-économiques imposées par chacune de nos sociétés actuelles.

Conclusion :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie démyélinisante du système nerveux central, dont l'origine semble à la fois inflammatoire et neurodégénérative. L'hypothèse physiopathogénique la plus couramment admise est celle d'une dysrégulation immunitaire déclenchée par des facteurs environnementaux encore assez mal connus, chez des sujets génétiquement prédisposés. Les traitements « classiques » ont comporté depuis les années 1990 des traitements immunomodulateurs (interférons bêta, acétate de glatiramère), et certains traitements immunosuppresseurs (en particulier l'azathioprine), dont l'effet préventif sur la récidive de poussées est modéré et l'effet sur la progression du handicap plus incertain. Dans les formes très agressives de la maladie, des traitements immunosuppresseurs plus lourds étaient proposés (mitoxantrone ou cyclophosphamide). Les deux plus récentes molécules, le natalizumab puis le fingolimod, ayant respectivement obtenu l'AMM en juin 2006 et en mars 2011, et été disponibles au CHU de Grenoble à partir de mai 2007 et décembre 2011, ont modifié le paysage thérapeutique grâce à leur efficacité plus importante sur les poussées et leur confort d'utilisation. Elles posent toutes deux des problèmes de sécurité d'emploi, qui en ont fait restreindre les indications officielles.

L'objectif de notre travail était d'évaluer les bonnes pratiques de prescription du natalizumab, et de comparer les données d'efficacité et de tolérance du traitement chez les patients atteints de SEP suivis au CHU de Grenoble par rapport aux données des études pivot. Dans un second temps, ce travail a été centré sur l'évaluation des connaissances de nos patients sur le bénéfice attendu et les risques encourus de leur traitement, sur leur qualité de vie sous traitement puis sur une approche du retentissement médico-économique de cette prescription.

L'évaluation des pratiques professionnelles a montré une bonne adéquation de la prescription du traitement par natalizumab par rapport aux recommandations de l'AMM, respectant l'indication de monothérapie dans la SEP de forme rémittente-récurrente active sur le plan clinique et radiologique, en prescription de seconde ligne voire de première ligne.

Les données d'efficacité et de tolérance recueillies étaient globalement comparables à celles obtenues dans les études pivot du natalizumab et confirmaient l'efficacité du traitement, avec une réduction du taux annualisé de poussées, ainsi que son profil de tolérance relativement favorable.

L'évaluation des connaissances des patients sur leur traitement (bénéfices attendus, risques encourus, connaissance du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)) montrait une bonne connaissance sur le mécanisme d'action et les effets attendus, mais un niveau de connaissances plus hétérogène et parfois des erreurs sur les effets indésirables possibles. De plus, leur sentiment de risque de survenue de la LEMP était faible, et le lien entre ce risque, le virus JC, et leur traitement était mal établi. Ces insuffisances survenaient malgré un niveau d'information reçu jugé par eux-mêmes et par nous-mêmes globalement satisfaisant.

Enfin, l'étude de la qualité de vie préalable et postérieure à la mise en route du natalizumab, ainsi que l'étude du retentissement social et professionnel de la SEP, ont montré, d'une part la relative amélioration de la qualité de vie globale sous natalizumab chez la majorité des patients, et d'autre part, l'importance des conséquences de la SEP sur la situation familiale et/ou professionnelle des patients, même aux stades précoces de celle-ci, et ce, indépendamment du handicap moteur.

Ce travail souligne donc la nécessité, en parallèle des thérapeutiques médicamenteuses, d'une prise en charge plus globale des patients, en leur proposant d'une part des programmes d'éducation thérapeutique qui permettront une décision thérapeutique éclairée et partagée, et, d'autre part, en prenant en compte précocement le retentissement social et professionnel de leur maladie, afin de les accompagner au mieux tout au long de cette pathologie chronique. Enfin, l'effet préventif sur les récidives de poussées par des thérapeutiques nouvelles, mais souvent onéreuses, devra être complété d'une évaluation médico-économique à l'échelle de notre pays. En effet, cette dimension économique prend actuellement dans nos systèmes de santé une place de plus en plus importante, tout en se devant de respecter un équilibre satisfaisant entre bénéfices attendus et risques encourus de toute thérapeutique engagée, comme classiquement admis par tous.

Vu et permis d'imprimer

Grenoble, le 16/7/2012

Le Doyen,
Monsieur le Professeur J-P. ROMANET

Pr. Jean-Paul ROMANET
Doyen UFR Médecine
Université Joseph Fourier

Le président de thèse,
Madame le Professeur S.VUKUSIC

GROUPEMENT HOSPITALIER EST
Hôpital Neurologique Pierre WERTHEIMER
Professeur Sandra VUKUSIC
Neurologie
59, boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex
Tél. 04 72 35 75 22

9 juillet 2012

Bibliographie :

Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. Neurology 2008; 71: 129–135.

Alvarez-Lafuente R, García-Montojo M, De Las Heras V, Domínguez-Mozo MI, Bartolome M, Benito-Martin MS, et al. Herpesviruses and human endogenous retroviral sequences in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. Mult. Scler. 2008; 14: 595–601.

Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. Ann. Neurol. 2007; 61: 288–299.

Audoin B, Casez O. Critères diagnostiques de la sclérose en plaques : l'IRM et la clinique. Neurologies 2012; 144 Vol 15 : 18-26.

Barkhof F, Filippi M, Miller D H, Scheltens P, Campi A, Polman C H, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain 1997; 120 (Pt 11): 2059–2069.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch. Gen. Psychiatry 1961; 4: 561–571.

Bourque P, Beaudette D. Psychometric study of the Beck Depression Inventory on a sample of French-speaking university students. Canadian Journal of Behavioural Science 1982 ; Vol 14(3) : 211-218.

Brassat D. [Pathophysiology of multiple sclerosis]. Presse Med 2010; 39: 341–348.

Brochet B. [Assessing incapacity at early stages of Multiple sclerosis using the EDSS]. Rev. Neurol. (Paris) 2009; 165 Suppl 4: S173–179.

Brodsky M, Nazarian S, Orengo-Nania S, Hutton GJ, Buckley EG, Massey EW, et al. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. Arch. Neurol. 2008; 65: 727–732.

Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2009: CD006921.

Cabre P. Environmental changes and epidemiology of multiple sclerosis in the French West Indies. J. Neurol. Sci. 2009; 286: 58–61.

Carlyle IP. Multiple sclerosis: a geographical hypothesis. Med. Hypotheses 1997; 49: 477–486.

Chard DT, Dalton C M, Swanton J, Fisniku LK, Miszkiel K A, Thompson A J, et al. MRI only conversion to multiple sclerosis following a clinically isolated syndrome. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 2011; 82: 176–179.

Chiao E, Meyer K. Cost effectiveness and budget impact of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. Curr Med Res Opin 2009; 25: 1445–1454.

Clavelou P, Auclair C, Taithe F, Gerbaud L. [Quality of life in multiple sclerosis]. Rev. Neurol. (Paris) 2009; 165 Suppl 4: S123–128.

Cohen Jeffrey A, Barkhof Frederik, Comi Giancarlo, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban Xavier, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 402–415.

Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet 2001; 357: 1576–1582.

Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated

syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009; 374: 1503–1511.

Comi Giancarlo, De Stefano N, Freedman Mark S, Barkhof Frederik, Polman Chris H, Uitdehaag BMJ, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Neurol 2012; 11: 33–41.

Compston Alastair, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2002; 359: 1221–1231.

Compston Alastair, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2008; 372: 1502–1517.

Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. Brain 2006; 129: 606–616.

Créange A, Labauge P. [Social handicap at the onset of the multiple sclerosis]. Rev. Neurol. (Paris) 2009; 165 Suppl 4: S167–172.

Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. Mult. Scler. 2008; 14: 35–53.

Dean G, Elian M. Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1997; 63: 565–568.

Ebers GC. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Lancet 1998; 352: 1498–1504.

Elian M, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1990; 53: 906–911.

Elmståhl S, Malmberg B, Annerstedt L. Caregiver's burden of patients 3 years after stroke assessed by a novel caregiver burden scale. Arch Phys Med Rehabil 1996; 77: 177–182.

Fernández Oscar, Baumstarck-Barrau K, Simeoni M-C, Auquier P. Patient characteristics and determinants of quality of life in an international population with multiple sclerosis: assessment using the MusiQoL and SF-36 questionnaires. Mult. Scler. 2011; 17: 1238–1249.

Fillet AM, Lozeron P, Agut H, Lyon-Caen O, Liblau R. HHV-6 and multiple sclerosis. Nat. Med. 1998; 4: 537; author reply 538.

Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel K A, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. Brain 2008; 131: 808–817.

Fragoso YD, Finkelsztejn A, Giacomo MCB, Russo L, Cruz WS. The effect of multiple sclerosis on the professional life of a group of Brazilian patients. Arq Neuropsiquiatr 2010; 68: 914–917.

Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T. [Epidemiology of multiple sclerosis: The special situation in France]. Rev. Neurol. (Paris) 2009; 165: 671–675.

Fromont A, Binquet C, Sauleau E, Fournel I, Despalins R, Rollot F, et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001-2007). Mult. Scler. 2012; 18: 1108–1115.

Fromont Agnes, Binquet Christine, Sauleau EA, Fournel Isabelle, Bellisario A, Adnet J, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. Brain 2010; 133: 1889–1899.

Gal RL, Vedula SS, Beck R. Corticosteroids for treating optic neuritis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 4: CD001430.

Gallien P, Nicolas B, Robineau S, Pétrilli S, Houedakor J, Durufle A. Physical training and multiple sclerosis. Ann Readapt Med Phys 2007; 50: 373–376, 369–372.

Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with

highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. Pharmacoeconomics 2008; 26: 617–627.

Gheuens S, Smith DR, Wang X, Alsop DC, Lenkinski RE, Koralnik IJ. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. Neurology 2012; 78: 1390–1393.

Gorelik L, Lerner M, Bixler S, Crossman M, Schlain B, Simon K, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. Ann. Neurol. 2010; 68: 295–303.

Henderson WA, Schlenk EA, Kim KH, Hadigan CM, Martino AC, Sereika SM, et al. Validation of the MOS-HIV as a measure of health-related quality of life in persons living with HIV and liver disease. AIDS Care 2010; 22: 483–490.

Hohlfeld R, Wekerle H. Drug insight: using monoclonal antibodies to treat multiple sclerosis. Nat Clin Pract Neurol 2005; 1: 34–44.

Honan CA, Brown RF, Hine DW, Vowels L, Wollin JA, Simmons RD, et al. The multiple sclerosis work difficulties questionnaire. Mult. Scler. 2012; 18: 871–880.

Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 898–904.

Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick R A, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann. Neurol. 1996; 39: 285–294.

Johnson KP, Brooks BR, Cohen J A, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1995; 45: 1268–1276.

Kallweit U, Jelcic I, Braun N, Fischer H, Zörner B, Schreiner B, et al. Sustained efficacy of natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis independent of disease activity and disability at baseline: real-life data from a Swiss cohort. Clin Neuropharmacol 2012; 35: 77–80.

Kappos L, Polman C H, Freedman M S, Edan G, Hartung HP, Miller D H, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology 2006; 67: 1242–1249.

Kappos Ludwig, Radue E-W, O'Connor P, Polman Chris, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 387–401.

Katz S, Akpom CA. A measure of primary sociobiological functions. Int J Health Serv 1976; 6: 493–508.

Kleinschmidt-Demasters BK, Miravalle A, Schowinsky J, Corboy J, Vollmer T. Update on PML and PML-IRIS Occurring in Multiple Sclerosis Patients Treated With Natalizumab. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2012; 71: 604–617.

Krysko KM, O'Connor PW. The toronto observational study of natalizumab in multiple sclerosis. Can J Neurol Sci 2011; 38: 422–428.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33: 1444–1452.

Kuspinar A, Rodriguez AM, Mayo NE. The effects of clinical interventions on health-related quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. Multiple Sclerosis Journal 2012; 0(0)1-19.

Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. Brain 2005; 128: 2705–2712.

Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. Arch. Neurol. 2006; 63: 1686–1691.

Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969; 9: 179–186.

Leibowitz U, Kahana E, Alter M. Multiple sclerosis in immigrant and native populations of Israel. Lancet 1969; 2: 1323–1325.

Leocani L, Comi Giancarlo. Neurophysiological markers. Neurol. Sci. 2008; 29 Suppl 2: S218–221.

Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain 2010; 133: 1900–1913.

Lublin F D, Reingold S C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology 1996; 46: 907–911.

Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. Annu. Rev. Med. 2010; 61: 35–47.

Mameli G, Astone V, Arru G, Marconi S, Lovato L, Serra C, et al. Brains and peripheral blood mononuclear cells of multiple sclerosis (MS) patients hyperexpress MS-associated retrovirus/HERV-W endogenous retrovirus, but not Human herpesvirus 6. J. Gen. Virol. 2007; 88: 264–274.

Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. Lancet Neurol 2004; 3: 709–718.

Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD002127.

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin F D, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann. Neurol. 2001; 50: 121–127.

McFadden E, Horton MC, Ford HL, Gilworth G, McFadden M, Tennant A. Screening for the risk of job loss in multiple sclerosis (MS): development of an MS-specific Work Instability Scale (MS-WIS). Mult. Scler. 2012; 18: 862–870.

McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Med Care 1993; 31: 247–263.

van der Mei IAF, Ponsonby A-L, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. BMJ 2003; 327: 316.

Melin A, Outteryck O, Collongues N, Zéphir H, Fleury MC, Blanc F, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in a French cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J. Neurol. 2012; 259: 1215–1221.

Miller David H, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GPA, Libonati MA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 15–23.

Myhr KM, Mellgren SI. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand., Suppl.c 2009: 73–80.

Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker B G. Multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 938–952.

Oturai AB, Koch-Henriksen N, Petersen T, Jensen PEH, Sellebjerg F, Sorensen PS. Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study. Eur. J. Neurol. 2009; 16: 420–423.

Outteryck Olivier, Ongagna J-C, Zéphir H, Fleury M-C, Lacour A, Blanc F, et al. Demographic and clinic characteristics of French patients treated with natalizumab in clinical practice. J. Neurol. 2010; 257: 207–211.

Papeix C, Lubetzki Catherine, Lyon-Caen Olivier. [Current treatment for multiple sclerosis]. Presse Med 2010; 39: 381–388.

Patsopoulos NA, Esposito F, Reischl J, Lehr S, Bauer D, Heubach J, et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci. Ann. Neurol. 2011; 70: 897–912.

Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1993; 43: 662–667.

Perneger TV, Leplège A, Etter JF, Rougemont A. Validation of a French-language version of the MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) in young healthy adults. J Clin Epidemiol 1995; 48: 1051–1060.

Pfleger C C H, Flachs E M, Koch-Henriksen Nils. Social consequences of multiple sclerosis. Part 2. Divorce and separation: a historical prospective cohort study. Mult. Scler. 2010; 16: 878–882.

Pfleger Claudia Christina Hilt, Flachs Esben Meulengracht, Koch-Henriksen Nils. Social consequences of multiple sclerosis (1): early pension and temporary unemployment--a historical prospective cohort study. Mult. Scler. 2010; 16: 121–126.

Polman Chris H, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos Ludwig, Miller David H, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 899–910.

Polman Chris H, Reingold Stephen C, Banwell B, Clanet M, Cohen Jeffrey A, Filippi Massimo, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann. Neurol. 2011; 69: 292–302.

Polman Chris H, Reingold Stephen C, Edan Gilles, Filippi Massimo, Hartung H-P, Kappos Ludwig, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald Criteria'. Ann. Neurol. 2005; 58: 840–846.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann. Neurol. 1983; 13: 227–231.

Putzki N, Yaldizli O, Mäurer M, Cursiefen S, Kuckert S, Klawe C, et al. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries. Eur. J. Neurol. 2010; 17: 31–37.

Rudick Richard A, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. Ann. Neurol. 2007; 62: 335–346.

Rudick Richard A, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue E-W, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 911–923.

Sørensen Per Soelberg, Bertolotto A, Edan Gilles, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. Mult. Scler. 2012; 18: 143–152.

Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, Schirmer L, Buck D, Tackenberg B, et al. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2012; 367: 115–123.

Sunyaev SR, Lugovskoy A, Simon K, Gorelik L. Adaptive mutations in the JC virus protein capsid are associated with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). PLoS Genet. 2009; 5: e1000368.

The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1993; 43: 655–661.

Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol 2000; 21: 702–706.

Tourdias T, Brochet B, Petry KG, Dousset V. [Magnetic resonance imaging of central nervous system inflammation]. Rev. Neurol. (Paris) 2009; 165 Suppl 3: S77–87.

Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 1998; 338: 278–285.

Vermersch P. [The immunology of multiple sclerosis: changing concepts]. Rev. Neurol. (Paris) 2008; 164 Spec No 2: F138–146.

Vernay D, Gerbaud L, Biolay S, Coste J, Debourse J, Aufauvre D, et al. [Quality of life and multiple sclerosis: validation of the french version of the self-questionnaire (SEP-59)]. Rev. Neurol. (Paris) 2000; 156: 247–263.

Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. Qual Life Res 1995; 4: 187–206.

Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. Curr. Opin. Neurol. 2007; 20: 269–274.

Vukusic S, Confavreux C. [Natural history of multiple sclerosis]. Presse Med 2010; 39: 359–362.

Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2003; 100: 12877–12882.

Wood B, van der Mei I, Ponsonby A-L, Pittas F, Quinn S, Dwyer T, et al. Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis [Internet]. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2012[cited 2012 Aug 19] Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22729988

Young PJ, Lederer C, Eder K, Daumer M, Neiss A, Polman C, et al. Relapses and subsequent worsening of disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology 2006; 67: 804–808.

Zaffaroni M, Ghezzi A. The prognostic value of age, gender, pregnancy and endocrine factors in multiple sclerosis. Neurol. Sci. 2000; 21: S857–860.

Commission de la transparence de l'HAS: "Tysabri", 17 janvier 2007.

ANNEXES

Annexe 1 : Echelle EDSS : p.76

Annexe 2 : Questionnaire d'auto-évaluation des connaissances des patients SEP sur le natalizumab : p.77

Annexe 3 : Questionnaire SEP-59 d'évaluation de la qualité de vie : p.79

Annexe 3 bis : Tableau de cotation du questionnaire SEP-59 : p.87

Annexe 4 : Questionnaire d'évaluation de la dépression : *Beck Depression inventory* (Beck 21) : p.88

Annexe 5 : Questionnaire d'évaluation du handicap social et professionnel des patients atteints de SEP : p.91

Serment d'Hippocrate : p.96

Annexe 1 : Echelle EDSS

Cotation	Caractéristiques
0	Examen neurologique normal (tous scores à 0).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'une des fonctions (cf. la définition des fonctions).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'au moins 2 fonctions.
2.0	Handicap fonctionnel minime dans une des fonctions (1 fonction, score 2 ; les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap fonctionnel minime dans 2 fonctions (2 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap fonctionnel modéré dans une fonction ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions, mais malade totalement ambulatoire (1 fonction score 3, les autres 0 ou 1 ; ou 3 ou 4 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
3.5	Totalement ambulatoire ; comme 3.0, mais atteintes combinées différentes (1 fonction score 3 et 1 ou 2 score 2, ou 2 fonctions score 3 ; ou 5 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12 h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 fonction à 4, les autres 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3.5. Le patient peut marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : 1 fonction à 4, les autres à 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3.5. Le patient peut marcher sans aide ni repos 300 m environ.
5.0	Peut marcher seul 200 m sans aide ni repos, handicap fonctionnel suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale ; en général une fonction à 5, les autres 0 ou 1, ou combinaisons diverses supérieures à 4.5.
5.5	Peut marcher 100 m seul, sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale.
6.0	Aide unilatérale (canne, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire.
6.5	Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) pour marcher 20 m sans s'arrêter.
7.0	Ne peut marcher plus de 5 m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue seul le transfert, est en fauteuil roulant au moins 12 h par jour.
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras.
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger.
9.5	Patient totalement impotent ; ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.
10.0	Décès lié à la SEP.

Annexe 2 : Evaluation des connaissances sur le natalizumab

Numéro du questionnaire :

Questionnaire d'évaluation des connaissances des patients SEP sur le NATALIZUMAB = TYSABRI® : mécanismes d'action, bénéfices attendus, risques encourus

Nom, Prénom :
Date de naissance :
Nombre de perfusions déjà réalisées :

Ce questionnaire rentre dans le cadre d'un projet de thèse en neurologie autour de votre traitement, le TYSABRI®. Son analyse rentrera dans l'une des parties de cette thèse centrée sur les effets indésirables du traitement et la perception du risque par le patient.

*Il restera **anonyme**. La partie supérieure où votre nom apparait permettra uniquement de vérifier que le questionnaire a pu être rempli par tous les patients et qu'il n'a pas été rempli deux fois par certains d'entre vous.*

Sauf mention particulière, UNE seule réponse est à donner par question (entourez la réponse choisie) .

Merci d'avance pour votre participation à ce travail.

A- A propos du traitement lui-même…

a) Quel type de traitement est-ce ?
1. Le Tysabri® est un traitement récent pour lequel les données d'efficacité et de toxicité sont maintenant bien connues.
2. C'est un traitement relativement récent (quelques années) pour lequel il existe déjà des études prouvant son efficacité mais pour lequel aussi, des études sont encore en cours pour connaitre ses effets secondaires lors de l'utilisation chez un même patient de manière prolongée (plus de 2 ans).
3. C'est un traitement d'étude (protocole de recherche) dont l'efficacité et la toxicité éventuelle ne sont pas encore connus et sont donc en cours d'évaluation.

b) Comment marche le traitement ?
1. Le Tysabri® répare les neurones/la myéline.
2. Le Tysabri® empêche que les cellules immunitaires aillent jusqu'au cerveau et provoquent une poussée.
3. Le Tysabri® détruit tous les globules blancs, empêchant donc la production d'anticorps susceptibles de s'attaquer aux neurones et de déclencher une poussée.

c) Quels sont les effets indésirables principaux du traitement ? ***(plusieurs réponses possibles)***
1. Allergie
2. Convulsions
3. Infections
4. Fatigue
5. Prise de poids
6. Risque cardio-vasculaire : hypertension artérielle, infarctus
7. Des problèmes hépatiques (hépatites)

d) Que pensez vous que ce traitement permette ?

1. La guérison de la maladie (plus aucune plaque ne se formera et disparition des plaques existantes)
2. Rendre la maladie moins active : éviter que de nouvelles plaques inflammatoires se constituent, diminuer le nombre de poussées et ralentir la progression du handicap.
3. Il limite simplement l'intensité des poussées afin de ne pas (ou de moins) les ressentir.

B- A propos du risque de Leuco-Encéphalopathie Multiple Progressive (LEMP)…

a) Qu'avez-vous compris de cette infection ?

1. Elle peut toucher n'importe qui dans la population, même les personnes qui sont en bonne santé.
2. C'est une maladie grave pouvant être responsable d'un handicap sévère voire d'un décès.
3. C'est une maladie relativement peu sévère, qui se traite par des médicaments anti-viraux.

b) Vous sentez-vous menacé par ce risque d'infection (par la LEMP) :

Notez (par un trait) sur l'échelle suivante le niveau auquel vous vous sentez menacé par ce risque :

|0| ----------|10|

L'échelle exprime le **niveau de risque** ressenti allant de :

- 0 : vous ne vous sentez pas menacé du tout
- à 10 : vous vous sentez extrêmement menacé, au point que vous pensez que vous allez avoir cette infection obligatoirement si vous poursuivez le traitement

c) Si vous vous sentez menacé par ce risque, dans quel cas pensez vous que ce risque est le plus important :

1. A la toute première perfusion puis jamais plus
2. Lors des premières perfusions (Environ les 5 premières perfusions)
3. Après de très nombreuses perfusions (au moins 20)

d) Pensez vous qu'il existe des éléments favorisants de cette LEMP (si oui, lesquels) : ***(réponse libre)***

_____
_____
_____
_____

C- Vous sentez vous suffisamment informé sur le traitement et ses effets secondaires potentiels ?

Evaluez sur cette échelle de 0 à 10 votre niveau de connaissance et d'information sur votre traitement par Tysabri® :

|0| ----------|10|

L'échelle exprime le **niveau d'information**, qui vous a été donné selon vous, allant de :

0 : vous ne vous sentez pas du tout informé sur le traitement et ses effets indésirables et avez donc eu extrêmement de mal à remplir certains items de ce questionnaire concernant en particulier le mode d'action, les effets indésirables (dont la LEMP) du Tysabri®.

10 : vous pensez avoir été très bien informé sur le traitement, ses bénéfices attendus et les risques pris.

N'oubliez pas de vérifier que vous n'avez pas omis de répondre à un item.
Merci d'avoir pris quelques minutes pour répondre à ce questionnaire.

Annexe 3 : SEP-59

Nom :	Étiquettes du patient
Prénom :	
Date de naissance :	
Service :	
Hôpital/Centre MPR :	
Examinateur :	
Date du jour :	

Qualité de vie : SEP-59

Comment répondre au questionnaire :

Les questions qui suivent portent sur votre état de santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Répondez pour chaque question en fonction de l'état dans lequel vous vous sentez actuellement (durant ce dernier mois)), et également a posteriori votre état antérieur avant la mise sous Tysabri® (le mois précédant l'introduction du Tysabri®)

Répondez selon les questions, soit en entourant le numéro de réponse souhaité, soit en notant le numéro de réponse souhaité dans le tableau de réponses. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

1/ Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

1 : excellente.
2 : très bonne.
3 : bonne.
4 : médiocre.
5 : mauvaise.

- **Actuellement :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5
- **Avant le Tysabri® :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5

2/ Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé actuel ?

1 : bien meilleur que l'an dernier.
2 : plutôt meilleur.
3 : a peu près pareil.
4 : plutôt moins bon.
5 : beaucoup moins bon.

- **Actuellement :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5
- **Avant le Tysabri® :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5

3/ Voici la liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel :

Listes d'activités	OUI beaucoup limité(e)	OUI peu limité(e)	NON pas du tout limité(e)	Avant Tysabri	Avec Tysabri
A					
Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport…	1	2	3		
B					
Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3		
C					
Soulever et porter les courses	1	2	3		
D					
Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3		
E					
Monter un étage par l'escalier	1	2	3		
F					
Se pencher en avant, se mettre à genoux s'accroupir	1	2	3		
G					
Marcher plus d'un kilomètre à pied	1	2	3		
H					
Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3		
I					
Marcher une centaine de mètres	1	2	3		
J					
Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3		

4/ Au cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état physique

	OUI	NON	Avant Tysabri	Avec Tysabri
A				
Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2		
B				
Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2		
C				
Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2		
D				
Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2		

5/ Au cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))

	OUI	NON	Avant Tysabri	Avec Tysabri
A				
Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou activités habituelles ?	1	2		
B				
Avez-vous accompli moins de choses que vous ne l'auriez souhaité ?	1	2		
C				
Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?	1	2		

6/ Au cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres : votre famille, vos amis ou vos connaissances ?

1 : pas du tout.
2 : un petit peu.
3 : moyennement
4 : beaucoup.
5 : énormément.

- **Actuellement :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5
- **Avant le Tysabri® :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5

7/ Au cours de ces quatre dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?

1 : nulle.
2 : très faible.
3 : faible.
4 : moyenne.
5 : grande.
6 : très grande.

- **Actuellement :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6
- **Avant le Tysabri® :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6

8/ Au cours de ces quatre dernières semaines,dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?

1 : pas du tout.
2 : un petit peu.
3 : moyennement.
4 : beaucoup.
5 : énormément.

- **Actuellement :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5
- **Avant le Tysabri® :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5

9/ Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces quatre dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée.
Au cours de ces quatre dernières semaines y a-t-il eu des moments où ;

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais	Avant Tysabri	Avec Tysabri
A Vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6		
B Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6		
C Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remontez le moral ?	1	2	3	4	5	6		
D Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6		
E Vous vous êtes senti(e) débordant d'énergie ?	1	2	3	4	5	6		
F Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6		
G Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	6		
H Vous vous êtes senti(e) heureux(se) ?	1	2	3	4	5	6		
I Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6		

10/ Au cours de ces quatre dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnant vous a gêné(e) dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille et vos connaissances ?

1 : tout le temps.
2 : une bonne partie du temps.
3 : de temps en temps.
4 : rarement.
5 : jamais.

- **Actuellement :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5
- **Avant le Tysabri® :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5

11/ Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse	Avant Tysabri	Avec Tysabri
A Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5		
B Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5		
C Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5		
D Je suis en parfaite santé	1	2	3	4	5		

12/ Concernant votre santé, au cours de ces quatre dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais	Avant Tysabri	Avec Tysabri
A Vous vous êtes senti découragé par vos problèmes de santé ?	1	2	3	4	5	6		
B Vous vous êtes senti frustré par votre état de santé ?	1	2	3	4	5	6		
C Votre santé a-t-elle été un souci dans votre vie ?	1	2	3	4	5	6		
D Votre santé a-t-elle été source de découragement ?	1	2	3	4	5	6		

13/ Concernant votre sommeil, au cours de ces quatre dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais	Avant Tysabri	Avec Tysabri
A Vous vous êtes senti perturbé dans votre sommeil (crampes, contractures, un sommeil agité, une tension nerveuse) ?	1	2	3	4	5	6		
B Vous vous êtes senti reposé au réveil, le matin ?	1	2	3	4	5	6		

14/ Concernant votre attention, au cours de ces quatre dernières semaines y a-t-il eu des moments où :

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais	Avant Tysabri	Avec Tysabri
A Vous avez eu des difficultés à vous concentrer ou à réfléchir ?	1	2	3	4	5	6		
B Vous avez eu des difficultés pour garder longtemps votre attention sur une activité ?	1	2	3	4	5	6		
C Vous avez eu des troubles de mémoires ?	1	2	3	4	5	6		
D D'autres (tels que des membres de la famille ou des amis), ont noté que vous avez eu des problèmes de mémoire ou de concentration ?	1	2	3	4	5	6		

15/ Les questions qui suivent portent sur votre vie sexuelle et votre satisfaction personnelle. Pour chaque question, merci d'indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée :

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais	Avant Tysabri	Avec Tysabri
A Manque d'intérêt sexuel	1	2	3	4	5	6		
B Difficulté à obtenir une intimité, un climat confortable	1	2	3	4	5	6		
C Difficulté à ressentir du plaisir	1	2	3	4	5	6		
D Capacité à satisfaire votre partenaire	1	2	3	4	5	6		

16/ Globalement, au cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure avez vous été satisfait de votre vie sexuelle ?

1 : très satisfaisant.
2 : assez satisfaisant.
3 : ni satisfaisant, ni insatisfait.
4 : assez insatisfait.
5 : très insatisfait.

- **Actuellement :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5
- **Avant le Tysabri® :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5

17/ Parfois les gens recherchent d'autres personnes pour trouver une compagnie, de l'aide ou un soutien. Lorsque vous en ressentez le besoin, dans quelle mesure de telles personnes sont-elles disponibles ?

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais	Avant Tysabri	Avec Tysabri
A								
Quelqu'un pour vous aider dans les tâches quotidiennes en cas de maladie	1	2	3	4	5	6		
B								
Quelqu'un à aimer et sur qui vous pouvez compter	1	2	3	4	5	6		
C								
Quelqu'un avec qui vous pouvez vous détendre	1	2	3	4	5	6		
D								
Quelqu'un qui pourrait vous aider à résoudre un problème personnel	1	2	3	4	5	6		

18/ Au cours de ces dernières semaines y a-t-il eu des moments où les problèmes urinaires ou intestinaux vous ont gênés dans vos relations avec votre famille, amis ou connaissances ?

1 : pas du tout.
2 : un petit peu.
3 : moyennement.
4 : beaucoup.
5 : énormément.

- **Actuellement :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5
- **Avant le Tysabri® :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5

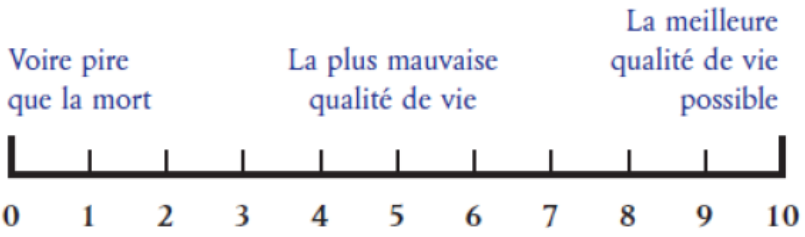
19/ Au cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure votre plaisir de vivre a-t-il été gêné par la douleur ?

1 : pas du tout.
2 : un petit peu.
3 : moyennement.
4 : beaucoup.
5 : énormément.

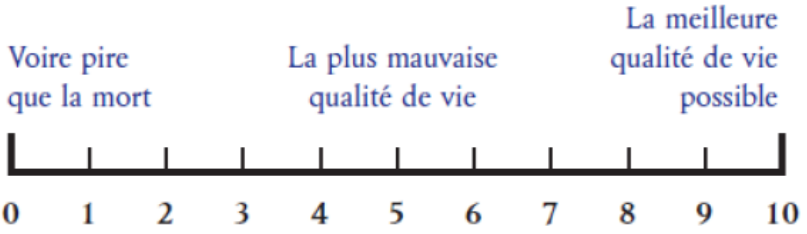
- **Actuellement :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5
- **Avant le Tysabri® :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5

20/ Globalement, comment évaluez-vous votre qualité de vie ?

Actuellement :



Avant le Tysabri® :



21/ Globalement, quel terme décrit le mieux votre vie ?

1 : horrible.
2 : malheureuse.
3 : plutôt insatisfaisante.
4 : partagé entre la satisfaction et l'insatisfaction.
5 : plutôt satisfaisante.
6 : heureuse.
7 : très heureuse.

- **Actuellement :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7
- **Avant le Tysabri® :** Réponse numéro : 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7

Veuillez vérifier que vous avez bien fourni une seule réponse pour chacune des questions.

Merci de votre collaboration.

Annexe 3 bis : Cotation SEP-59

Numéro de dimension	Dimensions	Items	Item	Cotation	Item	Cotation	Item	Cotation	Item	Cotation	Item	Cotation
1	Activité physique	3a à 3j	3a 3b	1=0, 2=50, 3=100 1=0, 2=50, 3=100	3c 3d	1=0, 2=50, 3=100 1=0, 2=50, 3=100	3e 3f	1=0, 2=50, 3=100 1=0, 2=50, 3=100	3g 3h	1=0, 2=50, 3=100 1=0, 2=50, 3=100	3i 3j	1=0, 2=50, 3=100 1=0, 2=50, 3=100
2	Limitations liées à la santé physique	4a à 4d	4a	1=0, 2=100	4b	1=0, 2=100	4c	1=0, 2=100	4d	1=0, 2=100		
3	Limitations liées à la santé mentale	5a à 5c	5a	1=0, 2=100	5b	1=0, 2=100	5c	1=0, 2=100				
4	Bien-être social	6 et 10	6	1=100, 2=75, 3=50, 4=25, 5=0	10	1=100, 2=75, 3=50, 4=25, 5=0						
5	Douleur	7, 8, et 19	7	1=100, 2=80, 3=60, 4=40, 5=20, 6=0	8	1=100, 2=75, 3=50, 4=25, 5=0	19	1=100, 2=75, 3=50, 4=25, 5=0				
6	Bien-être émotionnel	9b, 9c, 9d, 9f, 9h	9b	1=0, 2=20, 3=40, 4=60, 5=80, 6=100	9c	1=0, 2=20, 3=40, 4=60, 5=80, 6=100	9d	1=100, 2=80, 3=60, 4=40, 5=20, 6=0	9f	1=0, 2=20, 3=40, 4=60, 5=80, 6=100	9h	1=100, 2=80, 3=60, 4=40, 5=20, 6=0
7	Energie	9a, 9e, 9g, 9i	9a	1=100, 2=80, 3=60, 4=40, 5=20, 6=0	9e	1=100, 2=80, 3=60, 4=40, 5=20, 6=0	9g	1=0, 2=20, 3=40, 4=60, 5=80, 6=100	9i	1=0, 2=20, 3=40, 4=60, 5=80, 6=100		
8	Santé générale	1, 11a, 11b, 11c, 11d	1	1=100, 2=75, 3=50, 4=25, 5=0	11a	1=0, 2=25, 3=50, 4=75, 5=100	11b	1=100, 2=75, 3=50, 4=25, 5=0	11c	1=0, 2=25, 3=50, 4=75, 5=100	11d	1=100, 2=75, 3=50, 4=25, 5=0
9	Détresse	12a à 12d	12a	1=0, 2=20, 3=40, 4=60, 5=80, 6=100	12b	1=0, 2=20, 3=40, 4=60, 5=80, 6=100	12c	1=0, 2=20, 3=40, 4=60, 5=80, 6=100	12d	1=0, 2=20, 3=40, 4=60, 5=80, 6=100		
10	Sommeil	13a et 13b	13a	1=0, 2=20, 3=40, 4=60, 5=80, 6=100	13b	1=100, 2=80, 3=60, 4=40, 5=20, 6=0						
11	Fonction cognitive	14a à 14d	14a	1=0, 2=20, 3=40, 4=60, 5=80, 6=100	14b	1=0, 2=20, 3=40, 4=60, 5=80, 6=100	14c	1=0, 2=20, 3=40, 4=60, 5=80, 6=100	14d	1=0, 2=20, 3=40, 4=60, 5=80, 6=100		
12	Fonction sexuelle	15a à 15d	15a	1=0, 2=20, 3=40, 4=60, 5=80, 6=100	15b	1=0, 2=20, 3=40, 4=60, 5=80, 6=100	15c	1=0, 2=20, 3=40, 4=60, 5=80, 6=100	15d	1=100, 2=80, 3=60, 4=40, 5=20, 6=0		
13	Satisfaction sexuelle	16	16	1=100, 2=75, 3=50, 4=25, 5=0								
14	Support social	17a à 17d	17a	1=100, 2=80, 3=60, 4=40, 5=20, 6=0	17b	1=100, 2=80, 3=60, 4=40, 5=20, 6=0	17c	1=100, 2=80, 3=60, 4=40, 5=20, 6=0	17d	1=100, 2=80, 3=60, 4=40, 5=20, 6=0		
15	Troubles sphinctériens	18	18	1=100, 2=75, 3=50, 4=25, 5=0								
16	Bien-être général	20 et 21	20	0=0, 1=10, 2=20, 3=30, 4=40, 5=50, 6=60, 7=70, 8=80,9=90, 10=100			21	1=0, 2=16.6, 3=33.2, 4=49.8, 5=66.4, 6=83, 7=100				

Annexe 4 : Beck Depression Inventory

QUESTIONNAIRE Date : …… / …….. / …….

Prénom : ……Age : …… ans Femme □ / Homme □

CONSIGNES : Ce questionnaire contient des groupes d'énoncés. Lisez attentivement tous les énoncés pour chaque groupe, puis entourez le chiffre correspondant à l'énoncé qui décrit le mieux la façon dont vous vous êtes senti(e) au cours des 7 derniers jours, aujourd'hui compris. Assurez-vous d'avoir lu tous les énoncés d'un groupe avant de cocher la case correspondante. Aucune réponse n'est juste, elle est avant tout personnelle.

1. □ Je ne me sens pas triste
   □ Je me sens triste
   □ Je suis tout le temps triste et je ne peux m'en sortir
   □ Je suis si triste que je ne peux le supporter

2. □ Je ne suis pas particulièrement découragé(e) par l'avenir
   □ Je me sens découragé(e) par l'avenir
   □ J'ai l'impression de n'avoir aucune attente dans la vie
   □ J'ai l'impression que l'avenir est sans espoir et que les choses ne peuvent s'améliorer

3. □ Je ne me considère pas comme un(e) raté(e)
   □ J'ai l'impression d'avoir subi plus d'échecs que le commun des mortels
   □ Quand je pense à mon passé, je ne vois que des échecs
   □ J'ai l'impression d'avoir complètement échoué dans la vie

4. □ Je retire autant de satisfaction de la vie qu'auparavant
   □ Je ne retire plus autant de satisfaction de la vie qu'auparavant
   □ Je ne retire plus de satisfaction de quoi que ce soit
   □ Tout me rend insatisfait ou m'ennuie

5. □ Je ne me sens pas particulièrement coupable
   □ Je me sens coupable une bonne partie du temps
   □ Je me sens coupable la plupart du temps
   □ Je me sens continuellement coupable

6. □ Je n'ai pas l'impression d'être puni(e)
   □ J'ai l'impression que je pourrais être puni(e)
   □ Je m'attends à être puni(e)
   □ J'ai l'impression d'être puni(e)

7. ☐ Je n'ai pas l'impression d'être déçu(e) de moi
   ☐ Je suis déçu(e) de moi
   ☐ Je suis dégoûté(e) de moi
   ☐ Je me hais

8. ☐ Je n'ai pas l'impression d'être pire que quiconque
   ☐ Je suis critique de mes faiblesses ou de mes erreurs
   ☐ Je me blâme tout le temps pour mes erreurs
   ☐ Je me blâme pour tous les malheurs qui arrivent

9. ☐ Je ne pense aucunement à me suicider
   ☐ J'ai parfois l'idée de me suicider, mais je n'irais pas jusqu'à passer aux actes
   ☐ J'aimerais me suicider
   ☐ J'aimerais me suicider si j'en avais l'occasion

10. ☐ Je ne pleure pas plus qu'à l'ordinaire
    ☐ Je pleure plus qu'avant
    ☐ Je pleure continuellement maintenant
    ☐ Avant, je pouvais pleurer, mais maintenant, j'en suis incapable

11. ☐ Je ne suis pas plus irrité(e) maintenant qu'auparavant
    ☐ Je suis agacé(e) ou irrité(e) plus facilement qu'auparavant
    ☐ Je suis continuellement irrité(e)
    ☐ Je ne suis plus du tout irrité(e) par les choses qui m'irritaient auparavant

12. ☐ Je n'ai pas perdu mon intérêt pour les gens
    ☐ Je suis moins intéressé(e) par les gens qu'autrefois
    ☐ J'ai perdu la plupart de mon intérêt pour les gens
    ☐ J'ai perdu tout intérêt pour les gens

13. ☐ Je prends des décisions aussi facilement qu'avant
    ☐ Je remets des décisions beaucoup plus qu'avant
    ☐ J'ai beaucoup plus de difficultés à prendre des décisions qu'auparavant
    ☐ Je ne peux plus prendre de décisions

14. ☐ Je n'ai pas l'impression que mon apparence est pire qu'auparavant
    ☐ J'ai peur de paraître vieux (vieille) ou peu attrayant(e)
    ☐ J'ai l'impression qu'il y a des changements permanents qui me rendent peu attrayant(e)
    ☐ J'ai l'impression d'être laid(e)

15. ☐ Je peux travailler aussi bien qu'avant
☐ Il faut que je fasse des efforts supplémentaires pour commencer quelque chose
☐ Je dois me secouer très fort pour faire quoi que ce soit
☐ Je ne peux faire aucun travail

16. ☐ Je dors aussi bien que d'habitude
☐ Je ne dors pas aussi bien qu'avant
☐ Je me lève une à deux heures plus tôt qu'avant et j'ai du mal à me rendormir
☐ Je me réveille plusieurs heures plus tôt qu'avant et je ne peux me rendormir

17. ☐ Je ne me sens pas plus fatigué(e) qu'à l'accoutumée
☐ Je me fatigue plus facilement qu'auparavant
☐ Je me fatigue pour un rien
☐ Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit

18. ☐ Mon appétit n'est pas pire que d'habitude
☐ Mon appétit n'est pas aussi bon qu'il était
☐ Mon appétit a beaucoup diminué
☐ Je n'ai plus d'appétit du tout

19. ☐ Je n'ai pas perdu du poids dernièrement
☐ J'ai perdu plus de 2 kilogrammes
☐ J'ai perdu plus de 4 kilogrammes
☐ J'ai perdu plus de 6 kilogrammes
Je suis actuellement un régime alimentaire Oui ☐ Non ☐

20. ☐ Ma santé ne me préoccupe pas plus que d'habitude
☐ Je suis préoccupé(e) par des problèmes de santé comme des douleurs, des maux d'estomac ou la constipation
☐ Mon état de santé me préoccupe beaucoup et il m'est difficile de penser à autre chose
☐ Je suis tellement préoccupé(e) par mon état de santé qu'il m'est impossible de penser à autre chose

21. ☐ Je n'ai pas remarqué récemment aucun changement dans mon intérêt pour la sexualité
☐ J'ai moins de désirs sexuels qu'auparavant
☐ J'ai maintenant beaucoup moins de désirs sexuels
☐ J'ai perdu tout désir sexuel

Merci de votre participation

Annexe 5 : Questionnaire handicap social et professionnel

Questionnaire d'évaluation du handicap social et professionnel

des patients atteints de SEP traités par NATALIZUMAB = TYSABRI®

Nom :
Prénom :
Date de naissance :

Ce questionnaire rentre dans le cadre d'un projet de thèse en neurologie autour de votre traitement, le TYSABRI®. Son analyse rentrera dans l'une des parties de cette thèse centrée sur les conséquences de la maladie et du traitement sur vos activités de la vie quotidienne et sur votre activité professionnelle. La plupart des questions nécessite donc une réponse a posteriori de l'état dans lequel vous vous sentiez avant le début du Tysabri® puis de votre état actuel sous traitement par Tysabri®.

*Il restera **anonyme**.*

Merci d'avance pour votre participation à ce travail.

A- Concernant votre activité professionnelle…

a) Quel est votre **niveau d'études** (Brevet, CAP, Baccalauréat, BTS, BAC + x années d'études…) ?

……

b) Quelle est votre **profession** (niveau du poste occupé ; préciser si reclassement professionnel) ?

- **Avant** la survenue de votre SEP : ……
- **Depuis** que vous avez une SEP : ……

c) **Difficultés au travail :**

1- Quelles sont vos difficultés au travail ou quelles sont les difficultés expliquant que vous ne pouvez travailler ? *(plusieurs réponses sont possibles ; **Hiérarchisez SVP vos réponses en inscrivant un numéro dans les cases choisies**, à partir du numéro 1 étant la difficulté la plus importante selon vous)*

☐ Fatigue
☐ Troubles de mémoire/de l'attention/de la concentration
☐ Troubles sphinctériens : fuites, urgences
☐ Douleurs
☐ Troubles de l'équilibre
☐ Faiblesse d'un ou plusieurs membre(s)
☐ Gêne du regard des autres
☐ Autres : précisez ……
☐ Aucune difficulté pour travailler

2- Si vous ressentez des difficultés, les jugez-vous :

◯ Minimes ◯ Modérées ◯ Importantes ◯ Très invalidantes

d) Votre **temps de travail ?**

1- Votre temps de travail a-t-il été affecté par la survenue de votre SEP ?

☐ Non

☐ Modification du pourcentage de travail (50%, 80%, 100%=temps plein…) :
…… % avant la SEP, …… % depuis la survenue de la SEP

☐ Arrêt de travail

2- Globalement, votre temps de travail a-t-il été modifié par la mise en route du Tysabri® ?

◯ Non/Inchangé
◯ Mon activité professionnelle est peu changée mais simplement plus facilement réalisable
◯ Oui : temps de travail réduit/arrêt d'activité
◯ Oui : augmenté/Amélioré/Reprise d'activité (si oui : combien ? ……)

Commentaire libre si besoin : ……
……
……
……

e) La reconnaissance de votre handicap ?

Bénéficiez-vous d'une aide financière ou d'une reconnaissance particulière (Reconnaissance travailleur handicapé/MDPH/COTOREP/invalidité (précisez le grade), mi-temps thérapeutique, arrêt longue maladie…) ?

☐ Oui :

- Type d'aide de reconnaissance : .....
- Date d'obtention : .....

☐ Non

f) Votre **profession** a-t-elle été **affectée par la survenue de votre SEP** (période avant le traitement par Tysabri®) ?

☐ Non

☐ Oui

- Si oui, comment : ☐ Changement de poste ☐ Changement d'horaires
  ☐ Changement de profession ☐ Arrêt de travail
  ☐ Changement de revenus (en particulier, diminution)
  ☐ Autre : précisez : .....

Le Tysabri® a-t-il pu modifier cela selon vous ? ☐ Oui , ☐ Non

- Si oui, comment : ☐ Changement de poste ☐ Changement d'horaires
  ☐ Changement de profession ☐ Arrêt de travail
  ☐ Changement de revenus
  ☐ Autre : précisez : .....

B- Concernant vos activités de la vie quotidienne…

a) Quelle est votre **situation de famille** ?

◯ Célibataire/Divorcé ◯ Marié/PACS/Vie en concubinage/Vie en couple
◯ Pas d'enfant ◯ Enfants à charge (Nombre : _____ ; Âge des enfants _____)

Votre **situation** familiale a-t-elle été **affectée par la survenue de votre SEP** ?

☐ Non

☐ Oui - Si oui, comment : .....

b) Votre état de santé (hors poussées aiguës) a-t-il déjà limité vos **activités sociales** (aller voir vos amis, sortir au cinéma/restaurant, avoir des relations proches…) :

◯ Oui, en permanence ◯ Oui, souvent ◯ Oui mais rarement ◯ Non, jamais

c) Les questions suivantes concernent les **activités quotidiennes** que vous êtes ou non capables de réaliser **actuellement** sous Tysabri®, **en comparaison aux mois précédant l'introduction du traitement :**

1- Actuellement, vous effectuez vos **déplacements** le plus souvent :

◯ Sans aide ◯ Avec 1 ou 2 cannes

◯ En fauteuil roulant manuel ◯ En fauteuil roulant électrique

Et dans le mois précédant le Tysabri® : .....

2- Pourriez-vous SVP remplir le tableau joint à ce questionnaire (en dernière page) afin de préciser vos **difficultés ou non dans vos activités de la vie quotidienne, en comparant votre état actuel à celui avant le traitement par Tysabri®**. L'ensemble des questions est présentée sous la forme d'une échelle allant de 0 à 10 : de 0 à 5, votre état actuel est pire que celui avant le traitement ; 5 : votre état actuel est le même qu'avant ; de 5 à 10 : vous êtes mieux maintenant sous traitement. Indiquez où vous vous situeriez sur ces échelles par un trait ou un curseur. ***N'oubliez pas s'il vous plait de revenir répondre à la dernière question C, concernant votre qualité de vie sous Tysabri®.***

C- Votre qualité de vie de façon globale ?

* Evaluez sur cette échelle de 0 à 10 votre qualité de vie de façon globale (activités, famille, profession…) **avant** le début du traitement par **Tysabri®** :

☹ |0| ----------> |10| ☺

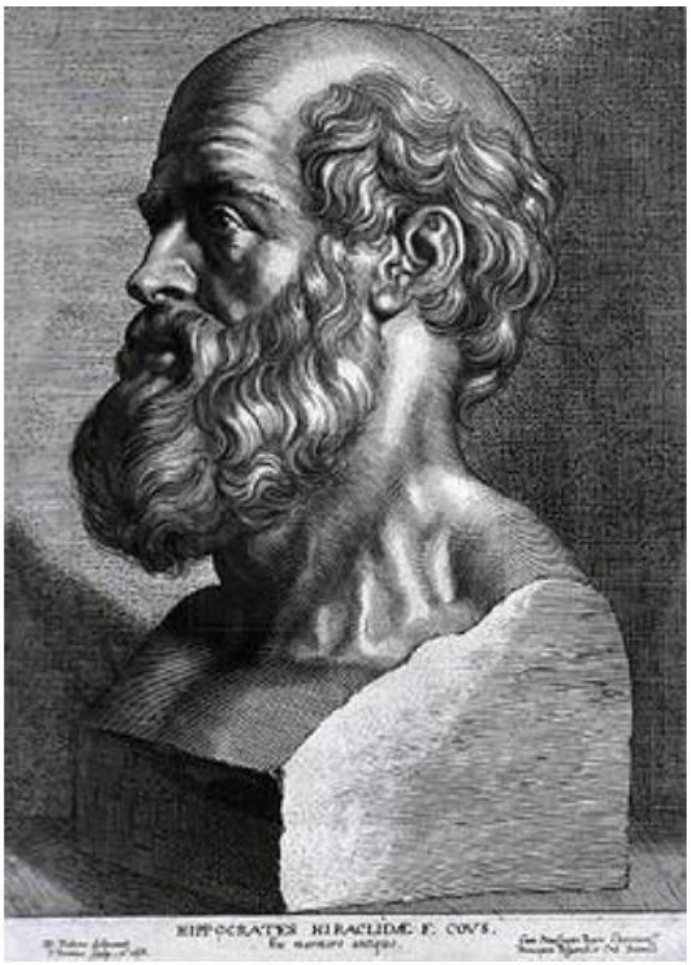
* **Actuellement sous traitement** par Tysabri® :

☹ |0| ----------> |10| ☺

Merci d'avoir pris quelques minutes pour répondre à ce questionnaire.

Tableau à remplir pour la question B- c- 2

	Comparaison de votre état actuel par rapport à celui d'avant la mise sous Tysabri® - *Si vous êtes mieux actuellement qu'avant le traitement, placez votre curseur dans la zone 5 à 10 (jaune à vert)* - *Si la situation est identique (avant et sous traitement) : placez votre curseur sur le 5* - *Si c'était mieux avant le traitement, placez votre curseur dans la zone 0 à 5 (rouge à jaune)*
Réaliser des activités sportives/physiques : faire de la marche, de la course, loisirs…	☹ |0| ----------|5|---------- >|10| ☺ Situation actuelle pire que celle avant traitement — Inchangé — Situation actuelle meilleure que celle avant de débuter le Tysabri®
Entretien de la maison : préparer les repas, faire la lessive, la vaisselle…	☹ |0| ----------|5|---------- >|10| ☺ ☐ Seul ☐ Avec aide
Faire les courses	☹ |0| ----------|5|---------- >|10| ☺ ☐ Seul ☐ Avec aide
Réaliser une activité motrice « élémentaire » : se lever du lit, s'accroupir, se pencher en avant …	☹ |0| ----------|5|---------- >|10| ☺ ☐ Seul ☐ Avec aide
Hygiène personnelle : aller aux toilettes, faire sa toilette, s'habiller…	☹ |0| ----------|5|---------- >|10| ☺ ☐ Seul ☐ Avec aide

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciplines et devant l'effigie d'HIPPOCRATE, Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.