Prise en charge du risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive chez des patients atteints de sclérose en plaques traités par natalizumab : étude descriptive interrégionale Caen-Rouen

Floriane Calocer

▶ **To cite this version:**

Floriane Calocer. Prise en charge du risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive chez des patients atteints de sclérose en plaques traités par natalizumab : étude descriptive interrégionale Caen-Rouen. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02115769

HAL Id: dumas-02115769

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02115769

Submitted on 30 Apr 2019

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 CAEN NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Prise en charge du risque de Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive chez des patients atteints de Sclérose en Plaques traités par Natalizumab : étude descriptive interrégionale CAEN – ROUEN

Présentée par Floriane CALOCER

Soutenue publiquement le 4 décembre 2018 devant le jury composé de		
Pr Thomas FRERET	PU en Physiologie et pharmacologie / UFR Sciences pharmaceutiques / Unité 1075 COMETES CAEN	Président du jury
Pr Gilles DEFER	Médecin / PU-PH en Neurologie/ CHU de CAEN (Service de Neurologie) /Unité 1237 PhIND CAEN	Examinateur
Dr Nathalie DERACHE	Médecin / PH en Neurologie / CHU de CAEN (Service de Neurologie)	Examinateur
Dr Guillaume SAINT-LORANT	Pharmacien / PH en pharmacie clinique / PRAST CHU de CAEN/ UFR Sciences pharmaceutiques CAEN	Examinateur
Dr Patrick ANQUETIL	Pharmacien d'officine honoraire	Examinateur

Thèse dirigée par le Pr. Gilles DEFER et co-encadrée par le Dr. Nathalie DERACHE

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

LISTE DES ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

Année Universitaire 2017 / 2018

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs
Professeur Frédéric FABIS
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Directrice administrative et Directrice administrative adjointe
Madame Sarah CHEMTOB
Madame Alexandra HOUARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier)	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Éducation thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie	Biologie et thérapies innovantes des cancers

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais

PERSONNEL ASSOCIE À TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie clinique
SEGONZAC Alain	Pharmacologie, Essais cliniques
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier sincèrement tous les membres du jury pour avoir accepté d'encadrer et évaluer ce travail de thèse. Leur présence à cette soutenance est un honneur.

Au Pr. Gilles de Defer,

Un grand merci pour m'avoir confié l'étude de recherche clinique ayant conduit à cette thèse qui a été l'étincelle de passionnants travaux sur l'épidémiologie de la SEP que je mène aujourd'hui grâce et avec lui. Sa confiance, le partage de ses grandes connaissances et compétences sont d'une valeur inestimable.

Au Pr Thomas Freret,

Je lui dois en grande partie ma découverte des neurosciences et de la recherche. Je suis reconnaissante de son enseignement et des échanges constructifs que nous avons pu avoir.

Au Dr Nathalie Derache,

Pour son temps et sa patience en encadrant ce travail de thèse, pour sa gentillesse au quotidien, pour m'avoir tant appris sur la Sclérose en Plaques

Au Dr. Guillaume Saint-Lorant,

Que je tiens à remercier pour ses excellents conseils quant à mon choix de stages d'externat, tout particulièrement celui en Neurologie. Je garderais le souvenir d'une expérience très enrichissante celui en Pharmacie Hospitalière

Au Dr. Patrick Anquetil,

D'avoir fait de mon expérience en officine avec son équipe officinale un excellent souvenir riche d'apprentissage et de partage des connaissances.

Au Dr. Bertrand Bourre de son accueil chaleureux au CHU de Rouen et pour nous avoir permis l'accès à la base SEP du CHU de Rouen

À Hélène pour son enseignement en data management, pour sa précieuse aide dans la collecte des données et la conduite des analyses statistiques.

À Caroline, Mathilde, Pierre, Damien et Annick pour l'aide précieuse apportée dans la correction et mise en page de ce manuscrit.

Au service de Neurologie du CHU Caen, médecins, secrétaires, infirmières et attachés de recherche clinique pour leur accueil et leur accompagnement lors de mon externat et encore aujourd'hui.

À l'ensemble des professeurs et enseignants de la Faculté de Sciences pharmaceutiques de l'UFR Santé de Caen pour leurs enseignements.

À mes encadrants de stages en laboratoire de recherche Olivier Dejardin (ANTICIPE), Pascale Schuman-Bar (GMPc) Anne-Sophie Voisin-Chiret (CERMN) pour avoir aiguillé mon chemin vers la thèse de Science.

À mes co-locataires de bureau Damien, Caroline, Mouloud et Rachida pour leurs conseils, leur soutien, leur bonne humeur et notre entraide au quotidien.

À ma mère, pour m'avoir transmis sa rigueur et sa curiosité scientifique, pour ses encouragements, son soutien et son implication tout au long de mes études.

À mes proches : Marie-Thérèse, Lionel, Nathalie, David, Florence, Christophe, Fred, Gwladys, Aymeric, Rémy, Cécile, Pierre-Victor, de faire partie de ma vie.

À mes amis de la faculté de pharmacie de Caen et plus encore, pour les nombreux bons moments, les fous rires, les longues discussions au téléphone, les voyages, les kilomètres de randonnée et de footing que nous avons déjà partagés et pour ceux à venir, pour votre sincère amitié Mathilde, Géraldine, et Dominique. Merci à Mathilde et pour avoir été une co-locataire formidable ces dernières années.

À Lily, qui a souvent rythmé mes longues heures de révisions et de rédaction de ce manuscrit par ses ronronnements.

Sommaire

INTRODUCTION GÉNÉRALE 1

I. La Sclérose En Plaques 2

I.1. Introduction 2

I.1.1. Histoire et épidémiologie 2

I.1.2. Facteurs de risques 3

I.2. Physiopathologie 5

I.3. Clinique 9

I.3.1. Évolution clinique 9

I.3.2. Les formes évolutives de SEP 11

I.4. Diagnostic 13

I.4.1. Critères de diagnostic 13

I.4.2. IRM : imagerie de référence dans le diagnostic de la SEP. 17

I.5. Prise en charge thérapeutique 18

I.5.1. Traitements des poussées 18

I.5.2. Traitements de fond 19

I.5.3. Traitements symptomatiques 30

II. Le Natalizumab TYSABRI® : traitement de fond de la SEP 31

II.1. Le RCP du Tysabri 31

II.1.1. Pharmacologie et mécanisme d'action 31

II.1.2. Efficacité 33

II.1.3. Risques 34

II.2. La Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) 35

II.2.1. Quelques données épidémiologiques 35

II.2.2. Étiologie du Virus John Cunningham 36

II.2.3. Clinique de l'infection 36

II.3. Stratification du risque de LEMP lié à l'exposition au Natalizumab et plan de gestion du risque 37
II.3.1. Durée d'exposition au Natalizumab. 37
II.3.2. Traitement immunosuppresseur antérieur chez les patients qui ont développé une LEMP. 38
II.3.3. Le sérostatut des anticorps anti-virus JC 39
II.3.4. L'index d'anticorps 39
II.3.5. Des biomarqueurs encore en développement 40
II.3.6. Gestion du risque 43
II.4. Arrêt du TYSABRI et réactivation de la SEP 45
PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE DESCRIPTIVE INTER-RÉGIONALE CAEN-ROUEN SUR LA PRISE EN CHARGE DU RISQUE DE LEMP CHEZ DES PATIENTS SEP TRAITÉS PAR NATALIZUMAB 46
I. Introduction et objectif(s) 46
II. Matériels et méthodes 47
II.1. Population d'étude 47
II.2. Analyses statistiques 48
III. Résultats 49
IV. Discussion 53
CONCLUSION 56
Bibliographie 57

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

Figures

Figure 1 : Portrait de Jean-Martin Charcot..... 2
Figure 2: Prévalence mondiale de la SEP 2008 *www.atlasofms.org* (3)..... 3
Figure 3 : Morphologie et localisation des plaques de démyélinisation observée à l'IRM 6
Figure 4 : Dérégulation du système immunitaire à l'intérieure du SNC au début de la SEP et dans son état avancé (adapté de Dendrou(13)). 7
Figure 5 : Échelle de Kurtzke EDSS 10
Figure 6 : Les formes cliniques de SEP selon la classification internationale de Lublin et al. 1996..... 12
Figure 7 : Description du phénotype de SEP récurrente-rémittente et progressive selon la classification de Lublin 2013 13
Figure 8 : Mécanisme d'action du Natalizumab (1)..... 32
Figure 9 : Mécanisme d'action du Natalizumab (2)..... 33
Figure 10 : Stratification du risque de LEMP selon Sorensen (2012) (75)..... 39
Figure 11 : Algorithme pour l'évaluation du risque de LEMP chez les patients traités par Natalizumab selon 3 études observationnelles et un essai clinique 40
Figure 12 : Proposition d'un algorithme de stratification du risque de LEMP en intégrant l'index JCV et de la L-sélectine (Schwab et al. 2016) 41
Figure 13 : Algorithme pour la surveillance du risque de LEMP pendant une thérapie par Natalizumab en utilisant la sérologie JCV et l'index du niveau d'anticorps anti-JCV selon McGuignan 2015 (88)..... 44
Figure 14 : Évolution du score EDSS entre la première prise de Natalizumab et la fin de l'étude chez les patients qui ont arrêtés le Natalizumab comparativement aux patients traités (92). 45
Figure 15 : Flow chart de la population d'étude répartie en groupe de risque de LEMP. Les valeurs indiquées donnent l'incidence du risque associé en fonction des 3 facteurs associés au risque de LEMP 50
Figure 16 : Motifs d'arrêt du Natalizumab selon les trois niveaux de risque de LEMP 52

Tableaux

Tableau 1: Évolution des critères de DIS..... 14
Tableau 2: Evolution des critères de DIT..... 15
Tableau 3 : Critères diagnostiques de McDonald 2010 (22)..... 16
Tableau 4 : Critères de McDonald 2017 pour le diagnostic de SEP chez les patients avec poussées initiale (28) 17
Tableau 5: Spécialités de l'Interféron bêta, indications, formes et posologies..... 20
Tableau 6 : Spécialité de l'Acétate de glatiramère, indication forme et posologies .. 22
Tableau 7: Spécialité du Diméthyle fumarate, indication forme et posologie..... 23
Tableau 8: Spécialité du Tériflunomide, indication forme et posologie 25
Tableau 9 : Spécialité du Natalizumab, indication forme et posologie..... 26
Tableau 10 : Spécialité du Fingolimod, indication forme et posologie 27
Tableau 11 : Spécialité de la Mitoxantrone, indication forme et posologie 29
Tableau 12 : Incidence de la LEMP chez 92 200 patients traités par Natalizumab et 193 cas de LEMP diagnostiqués 38
Tableau 13 : Description des groupes de niveaux de risques en fonction des facteurs de risques de LEMP associés 48
Tableau 14 : Caractéristiques cliniques des différents groupes en fonction de la stratification du risque de LEMP. 51

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN :	Acide DésoxyriboNucléique
AFSSAPS :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ALAT :	ALAnine Transaminase
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARN :	Acide RiboNucléique
ARR :	*Annualized Relapse Rate*
BHE :	Barrière Hémato-Encéphalique
CCL2 :	Chemokine (C-C motif) ligand 2
CFD :	Cellules Folliculaires Dentritiques
CIS :	Clinically Isolated Syndrome (Syndrome Cliniquement Isolé)
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA :	Cellule Présentatrice d'Antigène
DHODH	DiHydroOrotate DésHydrogénase
DIS :	Dissémination spatiale
DIT :	Dissémination dans le temps
DSS :	Disability Status Score
EAE :	Encéphalopathie Animale Expérimentale
EBV :	*Epstein-Barr Virus*
EDMUS	*European Database for Multiple Sclerosis*
EDSS :	Extended Disability Status Score
ELISA :	*Enzyme-Linked Immuno Assay*
ESA :	Espace Sous-Arachnoïdien
FDA :	*Food and Drug Administration*
FLAIR :	*Fluid Attenuated Inversion Recovery*
Gd :	Gadolinium
GM-CSF :	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
GWAS :	*Genome Wide Association Search*
HLA :	*Human Leukocyte Antigen*
HR :	*Hazard Ratio*
IC :	Intervalle de confiance
ICM :	Indice Comparatif de Mortalité
IFN :	Interférons
IL :	Interleukines
IM :	Intra-Musculaire
IR(N)M :	Imagerie par Résonnance (Nucléaire) Magnétique
IV :	Intra-Veineuse
Keap	Kelch-like erythroid cell-derived protein
LCR :	Liquide Céphalo-Rachidien
LEMP :	Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive
LT :	Lymphocytes

MadCAM :	*Mucosal vascular addressin Cell Adhesion Molecule*
MAIT :	*Mucosa-Associated Invariant T cell*
MBP :	*Myeline Basic Protein*
MMP	*Matrix Metalloproteinase*
MOG :	*Myeline Oligodendrocyte Glycoprotein*
MSSS :	*Multiple Sclerosis Severity Score*
NFS :	Numération De La Formule Sanguine
NO :	*Nitric Oxide*
Nrf2 :	*Nuclear factor erythroid-2-Related Factor 2*
OFSEP :	Observatoire Français de la Sclérose en Plaques
PCR :	*Polymerase Chain Reaction*
PP :	Primaire Progressive
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
RNS :	*Reactive Nitrogen Species*
ROS :	*Reactive Oxygen Species*
RR :	Rémittente-Récurrente
SC :	Sous-Cutanée
SEP :	Sclérose En Plaques
SNC :	Système Nerveux Centrale
SP:	Secondairement Progressive
TH :	Lymphocyte *T-helper*
TNF :	*Tumor Necrosis Factor*
VCAM :	*Vascular Cell Adhesion Molecule*
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine
Virus-JC ou JCV :	Virus de John Cunningham

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Depuis son utilisation dans l'indication de Sclérose en Plaques Récurrente Rémittente (SEP-RR), le Natalizumab a prouvé son efficacité. Il agit sur l'activité inflammatoire de la maladie ainsi que sur le ralentissement de l'évolution du handicap. Néanmoins le Natalizumab est reconnu comme un traitement à risque pour le développement d'une affection neurologique grave et potentiellement léthale la Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP). Cette infection peut survenir à tout moment du traitement voir dans les mois qui suivent son arrêt. Il n'y a pour le moment aucun traitement curatif efficace contre la LEMP, même si une prise en charge précoce en réanimation réduit le risque de morbidité ou de séquelles.

La nécessité de réduire le risque de LEMP chez les patients traités par Natalizumab est un enjeu majeur. Il faut donc garantir une utilisation plus sûre de ce médicament et éviter des arrêts précoces chez des patients dont les bénéfices du traitement sur leur maladie sont indéniables ; tout en sachant que le rebond de l'activité de la maladie après arrêt est probable. De nombreuses études se sont intéressées à l'incidence du risque de LEMP et à l'identification de ses facteurs de risque mais finalement à notre connaissance peu d'études se sont réellement penchées sur la place de ce risque dans la décision d'arrêt du Natalizumab.

L'objectif principal de ce travail de thèse a été d'évaluer l'impact du statut JC séropositif chez les patients suivis cliniquement en routine et présentant une forme Récurrente-Rémittente (RR) de SEP dans deux centres experts en France (Caen et Rouen). L'objectif secondaire a été d'évaluer l'impact de la stratification de ce risque de LEMP chez les patients en cours de traitement et comparé la prise de décision d'arrêt du Natalizumab individuellement en fonction du risque de LEMP établi par cette stratification.

Afin de répondre à ces objectifs le plan est divisé en trois grandes parties. La première, dans laquelle sera développée la SEP en abordant sa physiopathologie et ses traitements. La deuxième sera dédiée au Natalizumab en abordant notamment sa balance bénéfice risque, le risque de LEMP qui lui est associé et la gestion de ce risque. Enfin la dernière partie décrira l'étude inter-régionale que nous avons réalisée sur la prise en charge du risque de LEMP chez des patients SEP traités par Natalizumab suivis aux CHU de Caen et de Rouen. Nous conclurons sur les progrès fait quant à la gestion du risque de LEMP, les limites et les perspectives de nouveaux indicateurs précisant la stratification de ce risque.

I. LA SCLÉROSE EN PLAQUES

I.1. Introduction

I.1.1. Histoire et épidémiologie

Nous devons la définition de la sclérose en plaques (SEP) à Jean Martin Charcot (cf Figure 1) et Alfred Vulpian. Tous deux présentèrent trois cas à la Société Médicale des Hôpitaux le 9 mai 1866. Dans les écrits de Charcot, on retrouve la SEP sous le nom de sclérose en plaques disséminées, la sclérose multiloculaire ou encore la sclérose généralisée.

Figure 1 : Portrait de Jean-Martin Charcot

La SEP représente la première cause de handicap d'origine non traumatique chez l'adulte jeune. Dans le monde, le nombre d'individus atteints de la SEP est estimé à 2,5 millions et la prévalence est difficile à évaluer au niveau mondial (1). Elle varie en fonction de la géographie et de l'ethnie (2). En effet un gradient Nord-Sud a été établi avec des zones de différents niveaux de prévalence (cf Figure 2).

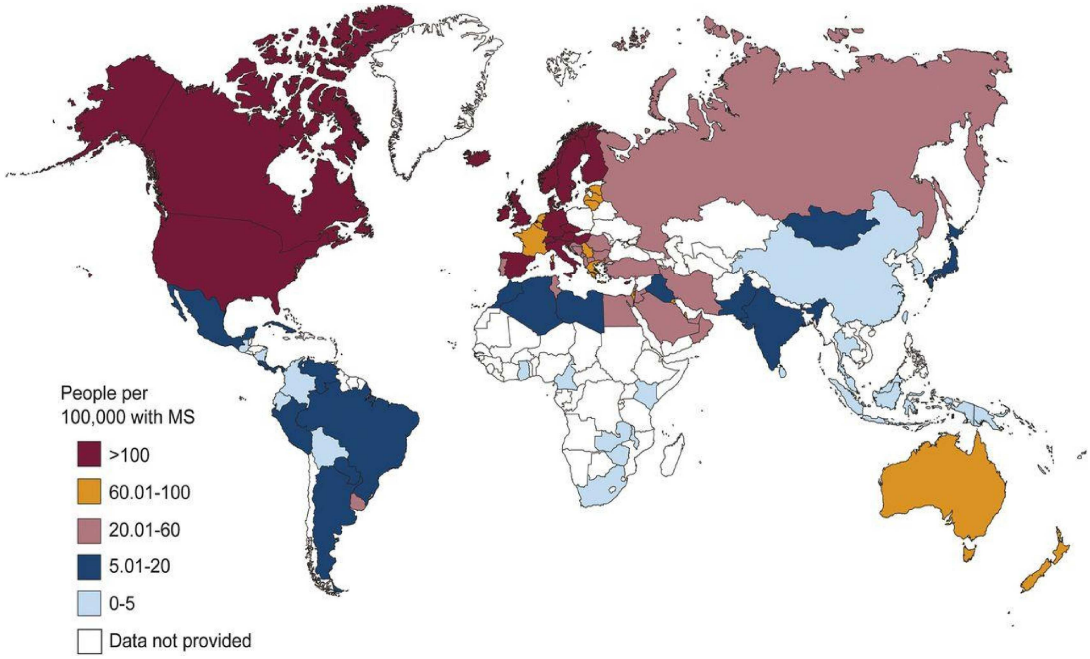


Figure 2: Prévalence mondiale de la SEP 2008 *www.atlasofms.org* (3)

La prévalence la SEP en France est de 94,7 pour 100 000, 130,5 pour 100 000 chez les femmes et 54,8 pour 100 000 chez les hommes. L'incidence standardisée pour la France est estimée à 7,6 pour 100 000 habitants. Cette incidence est de 4,2 pour 100 000 chez les hommes et de 11 pour 100 000 chez les femmes (4).

La SEP est une maladie multifactorielle qui présente une étiologie extrêmement complexe et encore largement étudiée et débattue où de nombreux facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux interagissent (5). Seuls les facteurs qui sont retrouvés avec constance dans la littérature sont évoqués ici.

I.1.2. Facteurs de risques

I.1.2.1. Susceptibilité génétique

La suspicion de facteurs génétiques dans la SEP vient de l'observation de cas de familles dont plusieurs membres étaient atteints soulevant une potentielle « héritabilité » de la maladie. Les taux de concordance varient certes d'étude en étude souvent dû aux difficultés de puissances statistiques insuffisantes ou en raison de méthodologies différentes. Cependant l'ensemble de ces études va dans le sens de taux de concordances plus élevés chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes.

Les premiers gènes inculpés sont ceux du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

La région de l'Antigène Leucocytaire Humain (HLA) de classe II qui est localisée sur le chromosome 6p21 a été identifiée comme le facteur génétique qui influence le plus fortement sur la « susceptibilité » de développer une SEP. Plus précisément les allèles *HLA-DRB1* et *HLA-DQB1* et l'haplotype *DRB1*1501–DQB1*0602* influenceraient la susceptibilité à développer la maladie (6).

I.1.2.2. Poids de l'épigénétique

Suite aux travaux du *Genome Wide Association Search* (GWAS) sur les gènes de susceptibilités (5), seulement 25 % de l'héritabilité apparente de la SEP est expliquée par la découverte de certains *loci* et seulement 5 à 8 % du risque total de SEP est expliquée par la composante génétique. Des études récentes ont montré que des mécanismes d'ordre épigénétiques pouvaient contribuer à la physiopathologie (inflammation, démyélinisation et remyélinisation, neurodégénération) de la SEP et expliqueraient une petite partie de l'héritabilité inconnue (7).

I.1.2.3. Facteurs environnementaux

- **Exposition au soleil et carence en vitamine D**

La carence en vitamine D est un facteur de risque associé à différentes maladies auto-immunes dont la SEP. Il existe un gradient de prévalence de la SEP en fonction de l'éloignement géographique à l'équateur. Cette relation serait directement liée au niveau d'exposition aux UV du soleil. En effet, les pays les plus proches de l'équateur qui ont des taux d'ensoleillement plus élevés présentent des taux de prévalence moins importants que les pays de l'hémisphère Nord. Les patients présentant des carences en vitamine D ont une susceptibilité accrue de développer une SEP (8,9).

- **Expositions au Virus Epstein-Barr (EBV)**

Il existe une forte similarité dans l'épidémiologie de la mononucléose infectieuse et de la SEP en termes d'âge, de distribution géographique, de statut socio-économique et d'ethnicité. Dans les pays développés, le risque de SEP serait deux à trois plus élevé chez les individus ayant présenté une mononucléose infectieuse.

De manière générale, l'infection à l'EBV à n'importe quel âge représente un facteur de risque majeur de SEP. Une méta analyse incluant 13 études transversales et cas témoins a estimé que le risque de SEP est 15 fois plus élevé chez les patients EBV-séropositifs que chez les patients EBV-séronégatifs (10).

- **Exposition au tabac**

Le tabagisme (actif et passif) est reconnu comme l'un des facteurs environnementaux fortement associé au risque de SEP. La quantité et la durée d'exposition semble contribuer de façon indépendante à ce risque : le fait de fumer quelques cigarettes par jour sur une longue période suffit à augmenter le risque de développer une SEP. D'après l'étude de Hedström et al. les sujets qui ont fumé plus de 10 paquets/années et qui ont été exposés au tabagisme passif, ont un risque de développer une SEP multiplié par 3 comparé aux patients ne reportant aucune exposition au tabac (11).

Une récente méta-analyse de Belbassis en 2015, montre que parmi les facteurs environnementaux étudiés seuls le tabac et l'exposition à l'EBV seraient le plus significativement associés au risque de développer une SEP (12).

I.2. Physiopathologie

Le nom de la pathologie sclérose en plaques vient des lésions focales de démyélinisation qui apparaissent au niveau du Système Nerveux Central (SNC). Elles sont souvent associées à une réaction gliale intense caractérisée par les astrocytes qui entourent le site de la lésion, la délimite dans leur processus, alors que l'expression de la protéine gliale fibrillaire acide et d'autres substances augmentent de façon caractéristique. Ces plaques se répartissent sur l'ensemble des zones myélinisées du SNC ce qui explique la diversité des signes cliniques (cf. Figure 3). Ces plaques vont soit régresser (phénomène de remyélinisation) ou au contraire évoluer vers une sclérose.

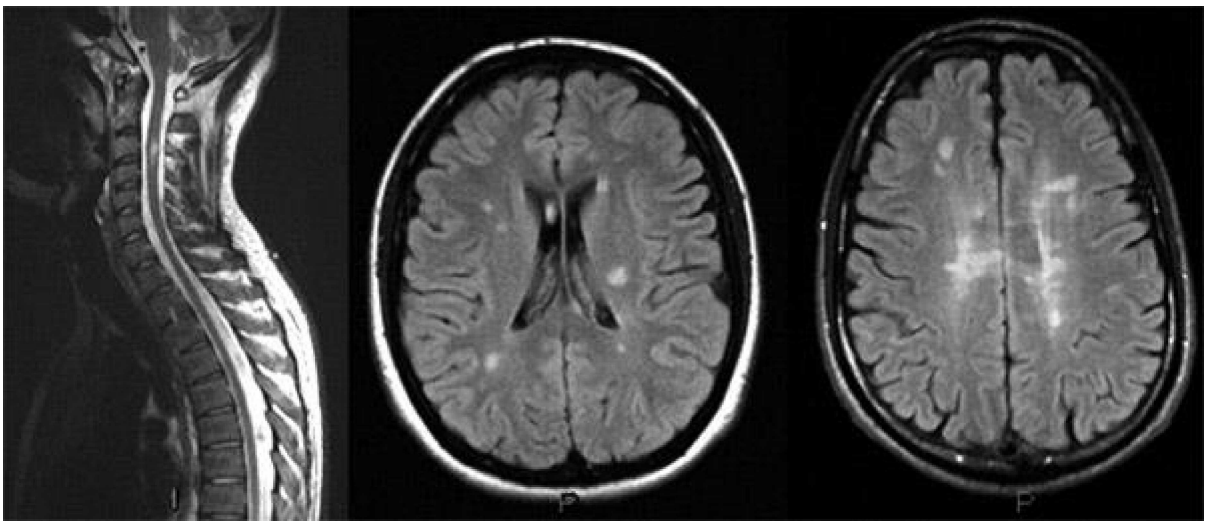
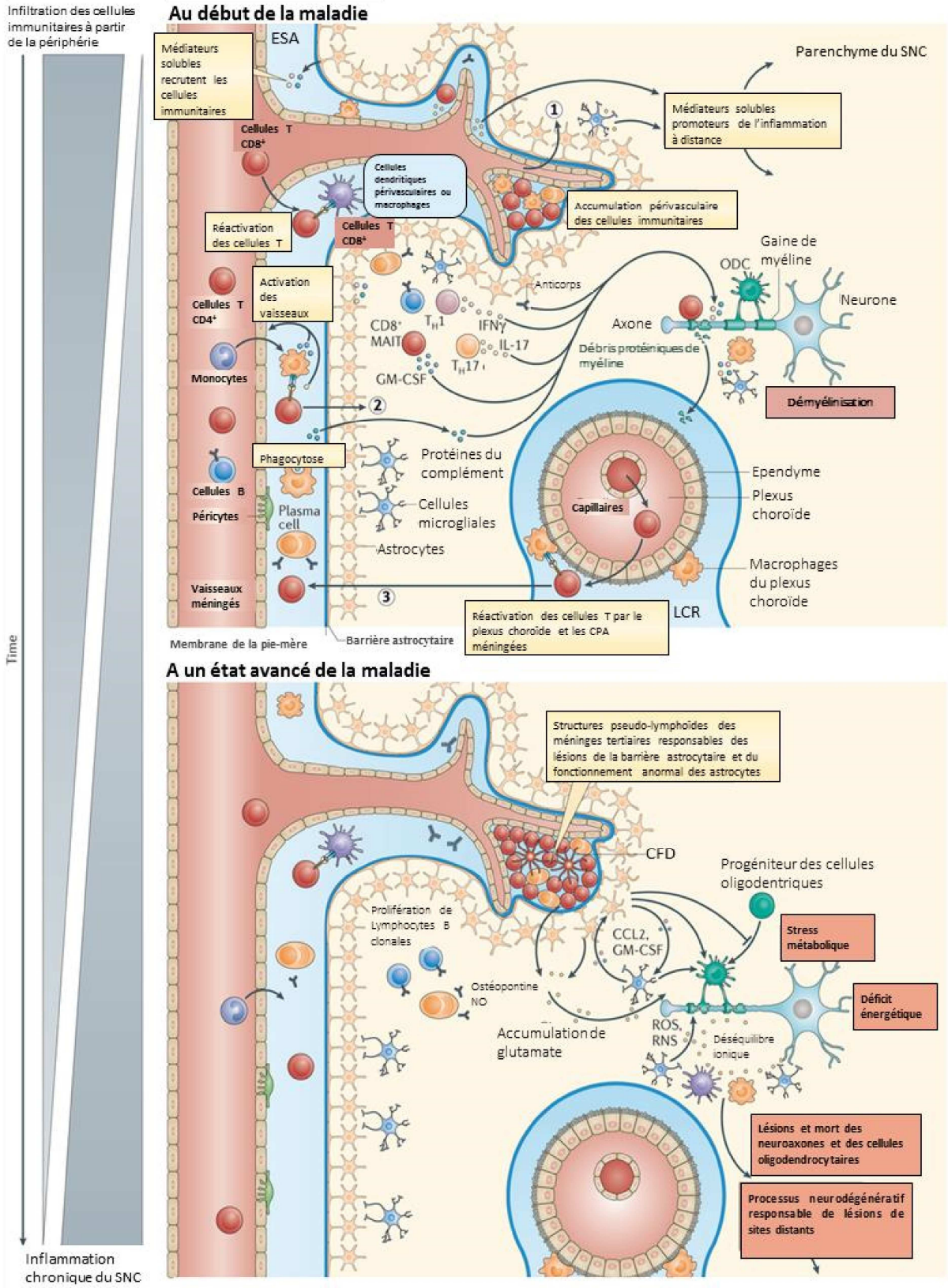


Figure 3 : Morphologie et localisation des plaques de démyélinisation observée à l'IRM

Les mécanismes précis immunologiques et physiopathologiques qui conduisent aux lésions de la SEP ne sont pas encore complètement identifiés. Mais depuis une dizaine d'année des progrès considérables ont été faits dans la compréhension de certains processus. La nature multifactorielle de la SEP impliquant une cascade d'interactions entre gènes et environnement, se caractérise également par des processus physiopathologiques multicellulaires hautement complexes qui évoluent tout au long de la maladie (cf. Figure 4).



ESA : espace sous-arachnoïdien, ODC : oligodendrocytes, SNC : Système Nerveux Central, CFD : Cellules Folliculaires Dentritiques, CCL2 : *CC-Chemokine Ligand 2*, GM-CSF : *Granulocyte–Macrophage Colony-Stimulating Factor*, NO : oxide nitrique, IFN-γ : Interférons gamma, IL-17 : Interleukines 17, ROS : Espèces réactives de l'oxygène, RNS : Espèces réactives de l'azote, TH : cellules T-helper, MAIT : Cellules T invariantes associées aux muqueuses, CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes, LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

Figure 4 : Dérégulation du système immunitaire à l'intérieure du SNC au début de la SEP et dans son état avancé (adapté de Dendrou(13)).

L'infiltration des cellules immunitaires de la périphérie dans le SNC est une caractéristique dominante du stade précoce de la maladie. Ces cellules immunitaires (lymphocytes T et B, monocytes) transitent soit des vaisseaux sanguins méningés ou de l'espace subarachnoïdien par la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) ou du plexus choroïde par la barrière de Liquide Céphalo-Rachidien (LCR).

Les cellules immunitaires périphériques innées et celles du système immunitaire adaptatives peuvent alors s'accumuler dans les espaces périvasculaires et entrer dans le parenchyme du SNC. Cette infiltration diminue fortement au cours de la maladie, du fait d'un épuisement des cellules immunitaires adaptatives face à l'exposition chronique aux antigènes.

Les cellules immunitaires une fois arrivées dans le parenchyme vont activer les cellules microgliales et les astrocytes résidents du SNC. Ce qui va conduire à une démyélinisation et une attaque des oligodendrocytes et des axones par un mécanisme dépendant d'un contact cellulaire direct et une action des médiateurs inflammatoires et neurotoxiques. Ce processus inflammatoire fait intervenir des lymphocytes qui ciblent spécifiquement les antigènes de la myéline. La présence et l'amplification de ces lymphocytes pourrait être due à un déséquilibre de la balance des voies de régulation de l'inflammation TH1 (pro-inflammatoire) / TH2 (anti-inflammatoire) en faveur de la réponse de type TH1. Les lymphocytes activés au niveau des lésions inflammatoires reconnaissent la *Myeline Oligodendrocyte Glycoprotein* (MOG) et la *Myeline Basic Protein* (MBP), antigènes exclusivement localisés sur la surface de la gaine de myéline et la membrane plasmatique des oligodendrocytes. La MOG et la MBP franchissent la BHE grâce à des clones lymphocytaires auto-réactifs activés dans le sang qui les véhiculent, ils atteignent ainsi le SNC. Un processus inflammatoire est ainsi déclenché, avec altération de BHE et recrutement d'autres cellules, induisant une amplification du recrutement inflammatoire et conduisant à la genèse des lésions. Il en résulte l'altération de la conduction nerveuse amenant les signes cliniques mais aussi un processus de réparation qui correspond à la récupération chronique.

Au cours de la maladie l'inflammation chronique intrinsèque s'installe et la neurodégénération continue. L'inflammation chronique est sans doute due à l'action des cellules innées et résidentes du SNC. Ces cellules stimulées par la microglie et les astrocytes synthétisent la chimiokine CCL2 et un facteur de stimulation des macrophages le GM-CSF, conduisant ainsi au recrutement et à l'activation encore plus importante de la microglie.

Par inhibition de la maturation des cellules progénitrices en oligodendrocytes, les astrocytes peuvent empêcher le processus de remyélinisation opérant au niveau des lésions axonales (8).

I.3. Clinique

I.3.1. Évolution clinique

La SEP est une pathologie avec une présentation clinique, une évolution clinique, un profil d'imagerie et une prise en charge hétérogène d'un patient à l'autre. La sévérité de la pathologie est évaluée en fonction du nombre de poussées, de leur intensité et du handicap résiduel évalué par l'échelle de Kurtzke ou *Disability Status Scale* (DSS) et sa version plus détaillée *Expanded Disability Status Scale* (l'EDSS) (cf. Figure 5).

Il n'existe à l'heure actuelle aucun marqueur clinique, biologique ou d'imagerie fiable qui permettent de connaître la phase évolutive, ni même le pronostic de l'évolution de la pathologie. Cependant d'un point de vue clinique, grâce à des études de grandes cohortes, des facteurs pronostics ont pu être identifiés : notamment le nombre de poussées dans les deux premières années de la maladie, les symptômes de début de la maladie, l'âge au début de la maladie et la survenue d'une phase progressive. Les patients présentant 3 poussées ou plus dans les deux premières années de maladie atteignent des niveaux de handicap modéré (DSS 6) et sévère (DSS 8) plus rapidement (14). Cette même étude montre que plus le délai entre le début de la maladie et le passage en forme progressive est court et plus le risque d'un handicap important est élevé. L'âge au début de la maladie est associé à l'atteinte du handicap, ainsi plus le début de la maladie est tardif et plus le handicap survient précocement dans l'évolution de la pathologie (15). Cette relation entre âge au début de la maladie et évolution vers le handicap n'est pas linéaire. L'étude de Ramachandran et al. (16) établi une tranche d'âge critique : l'association entre âge au début de la maladie et l'aggravation du handicap évalué par le Score de Sévérité de la sclérose en plaque, le *Multiple Sclerosis Severity Score* (MSSS), apparaît après la tranche d'âge de 30-35 ans.

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

Figure 5 : Échelle de Kurtzke EDSS

I.3.2. Les formes évolutives de SEP

Afin de définir ces différentes formes cliniques de SEP, Lublin et Reingold (17) ont établi une classification internationale (cf. Figure 5) toujours utilisée à l'heure actuelle. Cette classification distingue 3 formes évolutives principales : la forme Récurrente Rémittente (RR), la forme primairement progressive (PP) et la forme Secondairement Progressive (SP).

Dans 85 % des cas de SEP au début de la maladie, les patients présentent des poussées espacées dans le temps avec une récupération plus ou moins totale, c'est la forme clinique RR. Les poussées sont l'expression clinique du processus inflammatoire multifocal, aléatoire et récurrent. Une poussée se définit comme l'apparition de nouveaux symptômes ou la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants, s'installant de manière subaiguë en quelques heures à quelques jours, avec récupération plus ou moins complète. Sa durée est au minimum de 24 heures. La fatigue seule ou des symptômes survenant dans un contexte de fièvre ne sont pas considérés comme une poussée.

La forme SP est considérée comme l'évolution naturelle à long terme de la forme RR après une durée de maladie médiane estimée de 15 à 20 ans selon les études (18). Elle se caractérise par une accumulation du handicap fonctionnel sans poussée ou avec poussées occasionnelles. Pour 15% des cas il n'y a pas de poussée précédent l'évolution, on parle donc de forme PP. Environ 40% des cas de SEP progressives (SP et PP) présentent des poussées surajoutées occasionnelles (19). La progression est la conséquence clinique du processus neurodégénératif c'est-à-dire la perte axonale prématurée diffuse et progressive. Elle est définie comme l'aggravation continue, sur une période d'au moins 6 mois, de symptômes neurologiques. Contrairement aux poussées, il n'y a ni récupération, ni interruption une fois la progression commencée (20). Elle se caractérise par l'installation progressive d'un handicap irréversible.

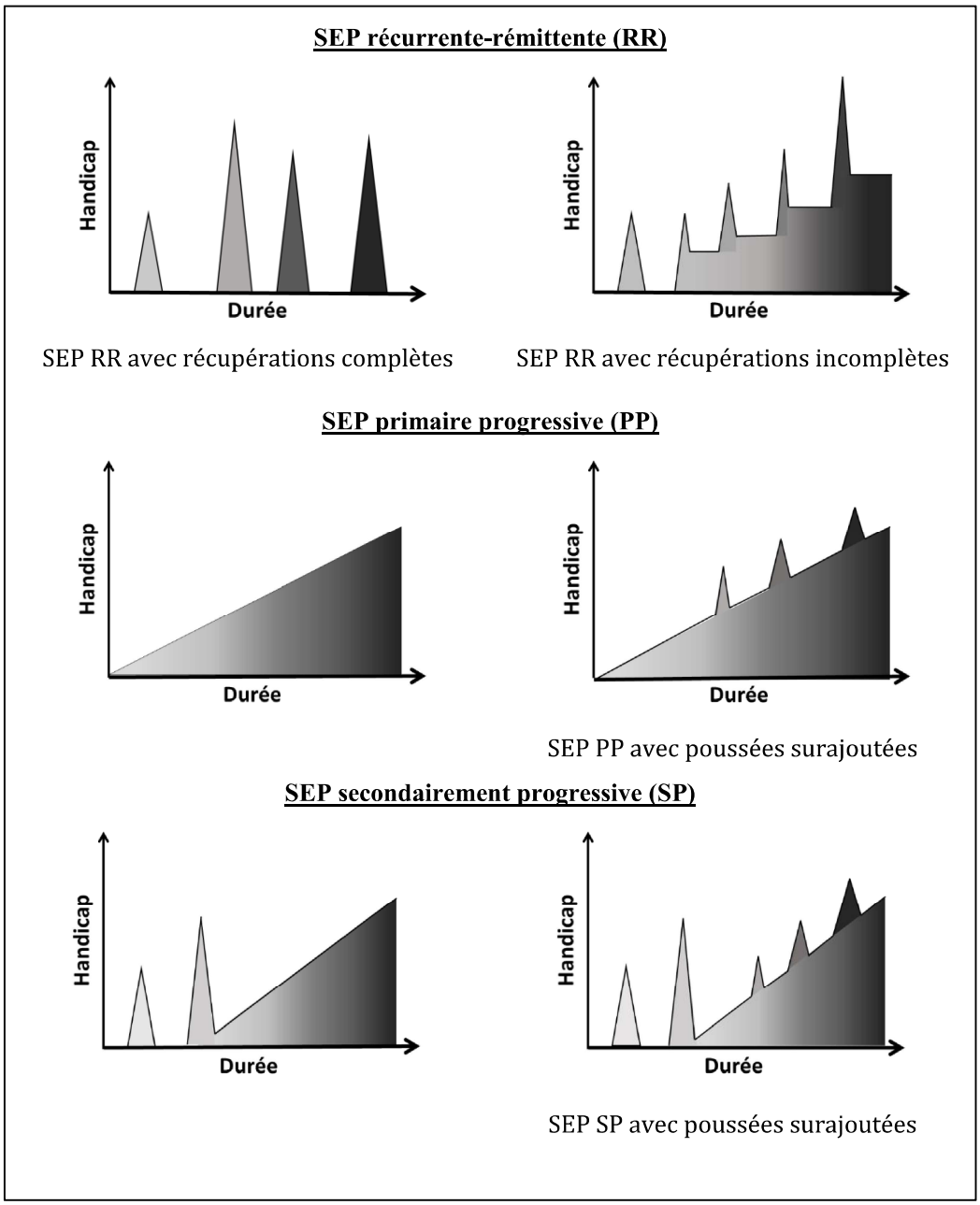


Figure 6 : Les formes cliniques de SEP selon la classification internationale de Lublin et al. 1996

Cette classification (cf. Figure 6) a récemment évolué et s'est simplifiée (21). Elle prend désormais en compte l'activité inflammatoire surajoutée et distingue deux grands phénotypes, les SEP récurrentes rémittentes et les SEP progressives.

Dans le phénotype SEP récurrente rémittente, la nouvelle classification (cf. Figure 7) inclus le syndrome cliniquement isolé (CIS : *Clinically Isolated Syndrome*). Ce dernier est reconnu comme la première manifestation clinique de la maladie évocatrice de SEP mais qui ne remplit pas les critères de dissémination dans le temps et/ou l'espace (22). Il se manifeste le plus souvent par une névrite optique (21%), un syndrome médullaire (46%) ou du tronc cérébral (10%) ou encore une atteinte multifocale (23%).

<table>
<tr><td rowspan="4">Phénotype de SEP :
Récurrente rémittente</td><td rowspan="2">Syndrome cliniquement isolé</td><td>Non active</td></tr>
<tr><td>Active[a]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Récurrente rémittente</td><td>Non active</td></tr>
<tr><td>Active[a]</td></tr>
<tr><td rowspan="8">Phénotype de SEP :
Progressive</td><td rowspan="4">Primairement progressive (accumulation progressive du handicap depuis le début de la maladie)</td><td>Active[a] et avec progression[b]</td></tr>
<tr><td>Active[a] mais sans progression</td></tr>
<tr><td>Non active mais avec progression[b]</td></tr>
<tr><td>Non active et sans progression</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Secondairement progressive (accumulation progressive du handicap après une phase initiale de poussées)</td><td>Active[a] et avec progression[b]</td></tr>
<tr><td>Active[a] mais sans progression</td></tr>
<tr><td>Non active mais avec progression[b] (maladie stable)</td></tr>
<tr><td>Non active et sans progression</td></tr>
<tr><td colspan="3">(a) activité : poussées cliniquement définies et/ou activité IRM (lésions rehaussées au gadolinium, nouvelles lésions et/ou lésions élargies en T2 FLAIR).
(b) progression évaluée par une évolution clinique sur au moins une année.</td></tr>
</table>

Figure 7 : Description du phénotype de SEP récurrente-rémittente et progressive selon la classification de Lublin 2013

I.4. Diagnostic

Le diagnostic de la SEP est établi en vue des éléments cliniques et des données d'imagerie IRM.

I.4.1. Critères de diagnostic

Les critères de SEP ont sans cesse évolué depuis Poser en 1982 (23). Ils reposent sur le concept de la dissémination spatiale et temporelle des lésions.

La **dissémination spatiale (DIS)** des lésions correspond à l'atteinte de plusieurs zones du système nerveux central. Elle peut être mise en évidence par l'examen clinique et/ou par imagerie, en particulier l'IRM, également selon des critères bien définis (cf. Tableau 1).

Tableau 1: Évolution des critères de DIS.

Critères de McDonald 2001 (24) **Critères de McDonald révisés 2005** (25)	**Critères de McDonald révisés 2010** (26) **(b)**	**Critères de McDonald révisés 2017** (26)
3 sur 4 des éléments suivants : ➢ 1 lésion prenant le Gd, ou 9 lésions T2 hyperintenses si pas de lésion prenant le Gd ➢ Au moins 1 lésion infratentorielle ➢ Au moins 1 lésion juxtacorticale ➢ Au moins 3 lésions périventriculaires Note : 1 lésion médullaire peut remplacer 1 lésion cérébrale. ➥**Critères IRM de Barkhof**	Au moins 1 lésion T2 dans au moins 2 régions sur 4 du SNC : ➢ Périventriculaire ➢ Juxtacorticale ➢ Infratentorielle ➢ Moelle épinière Note : la prise de Gd n'est pas requise et les lésions symptomatiques du tronc et de la moelle ne sont pas comptées ➥**Critères IRM de Swanton (2006,2007)**	Au moins 1 lésion T2-hyperintense caractéristique de SEP dans au moins 2 des 4 régions du SNC : ➢ Périventriculaire ➢ Corticale ou juxtacorticale ➢ Infratentorielle ➢ Moelle épinière ➥**Critères IRM de MAGNIMS (2016)**(27)

La **dissémination temporelle (DIT)** des lésions se définit comme la succession d'épisodes neurologiques dans le temps (par exemple, une névrite optique à un temps T puis un syndrome cérébelleux l'année suivante). Elle est recherchée à l'interrogatoire et à l'IRM en fonction de critères radiologiques bien définis (cf. Tableau 2).

Tableau 2: Évolution des critères de DIT

Critères de McDonald révisés 2005 (25)	**Critères de McDonald révisés 2010** (26) **(a)**	**Critères de McDonald révisés 2017** (28)
Apparition d'un nouvel hypersignal T2 sur une IRM pratiquée au moins un mois après la première ou d'un nouvel hypersignal prenant le Gd sur une IRM pratiquée au moins trois mois après la première.	Un des critères suivants : ➢ Nouvelle(s) lésion(s) T2 et/ou prenant le Gd sur une IRM de suivi par rapport à une IRM de départ, quel que soit le moment de cette IRM initiale. ➢ Présence simultanée à tout moment de lésions asymptomatiques prenant le Gd et ne le prenant pas.	Un des critères suivants : ➢ Présence simultanée de lésions réhaussées et non réhaussées par le Gd à n'importe quel moment ➢ Présence d'une nouvelle lésion T2 hyper-intense ou d'une lésion réhaussée par le Gd lors du suivi IRM avec comme référence un cliché de base indifféremment du moment de l'IRM initiale.

Lors de la réalisation de notre étude les critères diagnostiques alors utilisés était les critères de McDonald de 2010 (cf. Tableau 3). Leur récente révision a donné les critères de Mc Donald 2017 (cf. Tableau 4) utilisés aujourd'hui avec pour principales modifications la considération de la présence de bandes oligoclonales dans l'analyse du LCR, pouvant se substituer au critère de dissémination temporelle, et par une simplification du comptage des lésions en incluant les lésions symptomatiques notamment, permettant d'améliorer la sensibilité sans perdre significativement en spécificité (29,30). Cela permet d'établir ainsi un diagnostic de manière encore plus précoce que les précédents critères.

Tableau 3 : Critères diagnostiques de McDonald 2010 (22)

Présentation clinique (SEP possible)	**Données supplémentaires requises pour le diagnostic (SEP confirmée)**
≥2 poussées **≥2 lésions cliniques objectives (ou 1 lésion objective avec l'évidence d'une poussée antérieure)**	Aucune, les données cliniques seules suffisent (éléments supplémentaires souhaitables, mais doivent être compatibles avec une SEP)
≥2 poussées **≥1 lésion clinique objective**	DIS, démontrée par : ➢ Critères IRM de Swanton (b) *ou* ➢ Poussée clinique supplémentaire impliquant un site différent du SNC
≥1 poussée **≥2 lésions cliniques objectives**	DIT, démontrée par : ➢ Critères IRM de DIT (a) ou ➢ Deuxième poussée clinique
≥1 poussée **≥1 lésions cliniques objectives** **Syndrome cliniquement isolé (CIS)**	DIS, démontrée par : ➢ Critères IRM de Swanton (b) ou ➢ Deuxième poussée clinique impliquant un site différent du SNC DIT, démontrée par : ➢ Critères IRM de DIT (a) ou ➢ Deuxième poussée clinique
Progression neurologique insidieuse évoquant une SEP (PPMS: SEP primaire progressive)	DIT, démontrée par : une année de progression de la maladie (déterminée rétrospectivement ou prospectivement) et 2 ou 3 des critères suivants : ➢ DIS cérébrale, démontrée par Critères IRM de Swanson (b) ➢ DIS médullaire, sur la base de >=2 lésions T2 médullaire ➢ LCR positif (démontré par bandes oligoclonales et/ou index IgG élevé)
(a) Critères IRM de DIssémination Temporelle DIT (cf. Erreur ! Source du renvoi introuvable.**)** **(b) Critères IRM de DIssémination Spatiale DIS de Swanton (cf. Tableau 4)**	

Tableau 4 : Critères de McDonald 2017 pour le diagnostic de SEP chez les patients avec poussées initiale (28)

Présentation clinique (SEP possible)	Nombre de lésions objectivées cliniquement	Données supplémentaires requises pour établir le diagnostic de SEP
≥2 poussées	≥2	Aucune
≥2 poussées	1 (aussi bien qu'une histoire claire d'un précédent épisode impliquant une lésion dans une localisation anatomique distincte)	Aucune
≥2 poussées	1	DIS démontrée par un autre épisode clinique impliquant un site du SNC différent ou par IRM.
1 poussée	≥2	DIT démontrée par un autre épisode clinique ou par IRM OU présence de bandes oligoclonales spécifiques dans le LCR.
1 poussée	1	DIS démontrée par un autre épisode clinique impliquant un site du SNC différent ou par IRM. et DIT démontrée par un autre épisode clinique ou par IRM ou présence de bandes oligoclonales spécifiques dans le LCR.

I.4.2. IRM : imagerie de référence dans le diagnostic de la SEP.

L'IRM permet d'obtenir la DIS et/ou la DIS quand la clinique seule, n'est pas suffisante à établir le diagnostic. Suite à l'administration par voie intraveineuse de gadolinium (Gd), on peut mettre en évidence :

- Un signal hyper-intense dû à la prise de contraste est notable sur les séquences T1 (signal hyper-intense correspondant au rehaussement). En effet la rupture de la BHE liée à une inflammation périvasculaire aigüe, signe d'une nouvelle lésion focale active, entraîne une prise de contraste au Gd.
- Sur les séquences T2 les lésions actives sont observables grâce au signal hyper-intense qu'elles émettent.

I.5. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge pharmacologique des patients atteints de SEP est adaptée à chaque patient de façon optimisée en fonction de l'évolution de sa maladie. Elle s'appuie sur un ensemble de molécules aux propriétés pharmacologiques très diverses. On différenciera les traitements ponctuels des poussées, les traitements de fonds (traitements réguliers qui agissent sur la pathologie en diminuant notamment la survenue de nouvelles poussées) et enfin les traitements symptomatiques (destinés à diminuer les troubles fonctionnels engendrés par la pathologie).

I.5.1. Traitements des poussées

Le traitement des poussées n'est pas systématique, on estime que 2 poussées sur 3 ont une récupération spontanée. Il repose sur la corticothérapie par voie parentérale. La décision d'enclencher une corticothérapie s'appuie sur la gêne et le handicap engendré. Les glucocorticostéroïdes sont utilisés depuis plus de 60 ans dans le traitement des poussées de SEP. A l'heure, actuelle la méthylprednisolone à fortes doses est devenue le traitement de référence des poussées. La méthylprednisolone (Solumédrol®) est administrée par bolus intraveineux de 1 gramme par jour pendant 3 à 5 jours de suite. La tolérance de la corticothérapie à forte dose est bonne mais des effets indésirables graves peuvent survenir nécessitant une surveillance particulière (risque d'induction d'hépatite, de troubles métaboliques, de rétention sodée, et de troubles psychotiques). Dans l'optique d'une amélioration de la qualité de vie des patients pendant les cures et la réduction des coûts engendrés par les hospitalisations, la corticothérapie orale est désormais envisagée. Une méta analyse réalisée en 2012 souligne la faible puissance statistique des essais thérapeutiques comparant administration orale versus intraveineuse de corticoïdes (31). Mais récemment un étude multicentrique COPOUSEP a procédé à un essai thérapeutique de phase 3 de non infériorité (32). En comparant l'efficacité de la méthylprednisolone 1000 mg orale et de la méthylprednisolone IV, cette étude montre que l'administration orale de corticoïdes à forte doses n'est pas inférieure à l'administration IV sur le critère d'évaluation de la récupération du handicap après poussée.

D'un point vu de la tolérance, mise à part une incidence plus importante d'insomnie sous corticothérapie orale qu'intraveineuse, aucune différence significative n'apparaissait entre les deux voies d'administration.

Les mécanismes d'action qui régissent l'effet des corticoïdes sur les poussées sont encore loin d'être tous élucidés. Mais avec les connaissances de la physiopathologie actuelles et de la pharmacologie des corticostéroïdes, les mécanismes d'actions suivant sont proposés (33) :

- La diminution du niveau des métalloprotéases matricielles dans le LCR.
- L'augmentation des inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases matricielles (MMP).
- La réduction de l'expression des molécules d'adhésion.
- La réduction de l'expression des antigènes leucocytaires du complexe HLA de classe II.
- La diminution de l'activation des cellules T et la synthèse d'immunoglobulines.
- L'augmentation du niveau des TGF-β dans le LCR.
- La réduction de l'expression des cytokines pro-inflammatoires.
- L'induction de l'apoptose des cellules T.

I.5.2. Traitements de fond

Si le choix du traitement des poussées est restreint, les traitements de fond représentent un véritable arsenal thérapeutique en constante évolution depuis une dizaine d'année permettant d'adapter une stratégie en fonction des patients au cours de la pathologie. L'intérêt de la mise en place d'un traitement de fond pour ralentir l'évolution de la maladie et limiter le handicap est devenue une évidence (34). De nombreuses études montrent que l'initiation d'un traitement chez les patients ayant présenté un épisode neurologique aigu cliniquement démontré (CIS) retarderait de manière significative la conversion en SEP cliniquement définie.

Cette diversité de traitements ne s'applique pas aux formes progressives de SEP pour lesquelles une seule molécule l'Ocrélizumab semble actuellement réduire efficacement la progression et l'installation du handicap à long terme.

I.5.2.1. Les Interferons bêta

Tableau 5: Spécialités de l'Interféron bêta, indications, formes et posologies

Spécialité (date de l'AMM européen)	Indication dans l'AMM	Forme et Posologie
BETAFERON® 1995	Syndrome cliniquement isolé à fort risque de conversion, SEP RR et SP avec poussées. Adulte et enfant à partir de 12 ans	250 µg (8,0 millions d'UI) contenus dans 1 mL de la solution reconstituée, **en injection sous-cutanée** (SC) tous les 2 jours
AVONEX® 1997	Syndrome cliniquement isolé à fort risque de conversion, SEP RR Adulte et enfant à partir de 16 ans	30 µg (0,5 ml de solution) administrés **par voie intramusculaire** (IM) une fois par semaine
REBIF® 1998	Syndrome cliniquement isolé à fort risque de conversion, SEP RR et SP avec poussées. Adulte et enfant à partir de 12 ans	➢ 44 µg administrés **par voie SC**, trois fois par semaine. ➢ 22 µg, également administrés par **voie SC** trois fois par semaine (si dosage supérieur non toléré)
EXTAVIA® 2008	Syndrome cliniquement isolé à fort risque de conversion, SEP RR et SP avec poussées. Adulte et enfant à partir de 12 ans	250 µg (8,0 millions d'UI) contenus dans 1 ml de la solution reconstituée, **en injection SC** tous les 2 jours

- **Mécanisme d'action**

L'Interféron b est un polypeptide sécrété notamment par les fibroblastes dans l'organisme. Les propriétés anti-inflammatoires recherchées résulteraient de l'inhibition de la prolifération des Lymphocytes T, de l'induction de l'apoptose des cellules T autoréactives, de l'induction des cellules T régulatrices, de l'inhibition de la migration des leucocytes à travers la BHE et d'une potentielle action antivirale (35).

- **Efficacité**

L'Interféron bêta-1b (Bétaféron® et Extavia ®) et bêta-1a (Avonex® et le Rebif®) sont des molécules de même type avec des voies d'administration et des posologies différentes.

Les résultats d'efficacité constatés aux cours des essais cliniques et en vie réelle sont globalement comparables (36–38). La diminution du taux des poussées est estimée entre 18 et 34 % et le taux d'apparition de nouvelles poussées à l'IRM semble réduit d'environ 65%. Les Interférons bêta-1a ont montré un bénéfice sur la progression du handicap et pour l'Interféron bêta-1a IM sur la progression de l'atrophie cérébrale globale en IRM (39).

- **Effets secondaires**

L'effet secondaire le plus fréquent est le syndrome pseudo grippal (50 à 75 % des patients) (40). Il se manifeste par une hyperthermie, des douleurs musculaires, des tremblements, des céphalées et des lombalgies. Ces symptômes invalidants apparaissent entre 2 à 8 heures après l'injection et se dissipent dans les 24 heures. Ils apparaissent et disparaissent de façon aléatoire, dans le premier mois de traitement, ou plusieurs années après l'initiation du traitement. Ils peuvent être ponctuels ou au contraire dans certains cas être systématiques après chaque injection.

L'élévation des enzymes hépatiques, la dérégulation de la fonction thyroïdienne et le risque de leucopénie ou d'anémie nécessitent une surveillance biologique régulière, particulièrement lors de l'installation du traitement. Une dépression peut également survenir (41).

I.5.2.2. L'Acétate de glatiramère

Tableau 6 : Spécialité de l'Acétate de glatiramère, indication forme et posologies

Spécialité (date de l'AMM européen)	Indication dans l'AMM	Forme et Posologie
COPAXONE 2004	Syndrome cliniquement isolé à fort risque de conversion et SEP RR Adulte et enfant à partir de 12 ans.	➢ 20 mg par jour **par voie SC** ➢ 40 mg d'Acétate de glatiramère administrés **par voie SC** 3 fois par semaine, à au moins 48 heures d'intervalle.

Mécanisme d'action

Les mécanismes d'action à l'origine de l'efficacité de l'Acétate de glatiramère sont encore mal définis. L'Acétate de glatiramère se lie au Complexe Major d'Histocompatibilité de classe II (CMH II) des Cellules Présentatrices d'Antigènes (CAP) reconnaissant la MBP. Le complexe formé entre l'Acétate de glatiramère et CMH ainsi formé est reconnu par les cellules T réactives à l'Acétate de glatiramère nouvellement synthétisées à la périphérie. L'Acétate de glatiramère bloque la réponse auto réactive suite à la reconnaissance de la MBP et induit un passage des cellules T spécifiques à l'Acétate de glatiramère d'un état pro-inflammatoire Th1 à un état anti-inflammatoire Th2 (42).

- **Efficacité**

Le bénéfice principal de l'Acétate de glatiramère est la diminution de la fréquence des poussées avec une proportion significativement diminuée de patients indemnes de poussées à 2 ans. Une réduction des lésions à l'IRM apparaît seulement après quelques mois de traitement. Mais sur la progression du handicap, l'efficacité de l'Acétate de glatiramère n'a pas été démontrée (43). Les études comparatives avec les Interférons béta n'ont pas montré de différence significative sur les paramètres cliniques et radiologiques(44,45) .

L'acétate de glatiramère est contre-indiqué pendant la grossesse en raison de données insuffisantes (46).

- **Effets secondaires**

La tolérance de l'Acétate de glatiramère est relativement bonne. Des réactions post-injection sont souvent rapportées comme effets indésirables(47) :

- Au niveau local : une réaction d'intensité légère à modérée peut apparaître au site d'injection avec érythème, prurit et inflammation.
- Au niveau systémique : une réaction immédiate transitoire associant un ou plusieurs des symptômes suivants : (vasodilatation, oppression thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie). L'Acétate de glatiramère n'a pas de toxicité cardiaque démontrée mais son administration chez des patients ayant des antécédents cardiovasculaires nécessite une surveillance particulière. Cet effet indésirable ne survient généralement qu'une seule fois au cours du traitement. L'utilisation prolongée d'Acétate de glatiramère peut entraîner une lipoatrophie (48).

I.5.2.3. Le Diméthyle fumarate

Tableau 7: Spécialité du Diméthyle fumarate, indication forme et posologie

Spécialité (date de l'AMM européen)	Indication dans l'AMM	Forme et Posologie
TECFIDERA ® (2013)	SEP de forme RR	➢ 120 mg 2 fois par jour ***per os***. ➢ Après 7 jours de traitement, la dose sera augmentée pour atteindre la dose recommandée de 240 mg 2 fois par jour ***per os***.

- **Mécanismes d'action**

Une grande partie des propriétés du Diméthyle fumarate s'exerceraient via l'activation du facteur nucléaire Nrf2 *"Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2"*(49). La voie de transcription du Nrf2 module l'expression de molécules impliquées dans la phase 2 du mécanisme de détoxification. Elle représente un mécanisme important de défense cellulaire mise en jeu pour répondre au stress oxydatif et xénobiotique et permet une homéostasie du système immunitaire. Le Diméthyle fumarate va induire une modification de la *Kelch-like ECH-associated protein* (Keap) une protéine qui,

dans les conditions basales, séquestre dans le cytoplasme cellulaire le Nrf2, induisant son ubiquitinisation et donc sa dégradation. La Keap ainsi modifié ne pourra se lier au Nrf2, le Nrf2 libre pourra être conduit jusqu'au noyau, se lier à des promoteurs de réponse antioxydante et induire la transcription de gènes antioxydants et détoxifiants.

D'autres mécanismes d'actions sont proposés dans différentes études in vivo et ex vivo :

- Module l'activation du facteur nucléaire Kappa B, facteur de transcription qui augmente la production de cytokine inflammatoire
- Module la réponse cellulaire immunitaire en modifiant la différenciation des cellules dendritiques
- Modifie la différenciation des cellules T helper (Th): Th2 au profit de Th1 et Th17 au phénotype pro-inflammatoire pathologique
- Exerce un effet cytoprotecteur dans le système nerveux central.

- **Efficacité**

Le Diméthyle fumarate permet une réduction du taux annuel de poussées à 2 ans réduit de 53% à la posologie de 240 mg 3 fois par jours et 47 % 2 fois par jour comparativement à un placebo. Le nombre de lésions prenant le Gd était réduit de 90% et le nombre de nouvelles lésions T2 de 85%. (50).

- **Effets secondaires**

Les effets secondaires les plus souvent rapportés sont des bouffées congestives et des troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées et douleurs abdominales), une lymphopénie et une augmentation des transaminases (49,51).

I.5.2.4. Le Tériflunomide

Tableau 8: Spécialité du Tériflunomide, indication forme et posologie

Spécialité (date de l'AMM européen)	Indication dans l'AMM	Forme et Posologie
AUBAGIO ® (2014)	SEP de forme RR	14 mg une fois par jour ***per os***

- **Mécanisme d'action**

Le Tériflunomide agirait en bloquant la synthèse *de novo* des bases pyrimidines de l'ADN par une inhibition non compétitive et réversible d'une enzyme mitochondriale la DiHydro-Orotate DésHydrogénase (DHODH). La DHODH a un haut niveau d'expression dans les lymphocytes en prolifération. Le blocage de la synthèse de la pyrimidine par le Tériflunomide interrompt le cycle cellulaire en phase S ce qui exerce un effet cytostatique sur la prolifération des lymphocytes T et B, limitant ainsi le processus inflammatoire dans la SEP.

L'inhibition de la DHODH par le Tériflunomide n'affecte que les lymphocytes activées en importante prolifération (52)

- **Efficacité**

Chez les patients atteints de formes RR, le taux annualisé de poussées ARR était significativement réduit d'environ 31% (ARR moyen de 0,37 pour les deux dosages de Tériflunomide versus ARR de 0,54 pour le placebo). La progression du handicap confirmée à 3 mois était réduite significativement de 29,8 % chez le groupe de patients traité par du Tériflunomide à 14 mg (HR=0.70). Une diminution des lésions rehaussées au Gd a été observée à l'IRM ainsi qu'une diminution des lésions actives (53).

- **Effets indésirables**

Les effets indésirables fréquemment rapportés dans ces différentes études sont les suivants : des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées), des céphalées, une augmentation des enzymes hépatiques (notamment de l'ALAT), une diminution de la masse capillaire, une lymphopénie et une neutropénie (54). Le Tériflunomide a montrés des effets foeto-toxiques dans les études pré-cliniques, il est par

conséquent contre indiqués chez la femme enceinte et une contraception efficace est fortement recommandée, même si le risque tératogène n'est pas encore bien identifié (55).

I.5.2.5. Le Natalizumab

Tableau 9 : Spécialité du Natalizumab, indication forme et posologie

Spécialité (date de l'AMM européen)	Indication dans l'AMM	Forme et Posologie
TYSABRI ® (2007)	Patients ayant une forme très active de SEP-RR : ➢ n'ayant pas ou insuffisamment répondu à un traitement par l'Interféron bêta, (habituellement d'une durée d'au moins un an) ou ➢ d'évolution rapide définie par au moins 2 poussées invalidantes au cours de l'année précédente associées à une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de Gd sur l'IRM cérébrale ou à une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.	Administré **par voie intra-veineuse (IV)** à raison d'une posologie de 300 mg toutes les 4 semaines.

Le chapitre suivant étant consacré entièrement à ce traitement il ne sera pas développé ici (cf. Chapitre II-Le Natalizumab TYSABRI® : traitement de fond de la SEP page 31).

I.5.2.6. Le Fingolimod

Tableau 10 : Spécialité du Fingolimod, indication forme et posologie

Spécialité (date de l'AMM européen)	Indication dans l'AMM	Forme et Posologie
GILENYA® (2011)	➢ Patients présentant une forme très active de SEP malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP. ➢ Patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gd sur l'IRM cérébrale ou à une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. ➢ Adultes de plus de 18 ans.	La posologie recommandée est d'une gélule de 0,5 mg par **voie orale** une fois par jour.

- **Mécanisme d'action**

Le Fingolimod est un analogue de la sphingosine, il est au même titre phosphorylé par les sphingosines kinases 1 et 2. Le Fingolimod ainsi phosphorylé va se lier aux récepteurs S1P exprimés à la surface de différentes cellules du SNC mais aussi des cellules circulantes vers les organes lymphoïdes secondaires. La liaison du Fingolimod phosphorylé au récepteurs S1P1 exprimée à la surface des lymphocytes circulantes va conduire à l'internalisation et la dégradation du récepteur. Il en résulte un blocage de la sortie des lymphocytes des organes lymphoïdes secondaires vers la périphérie (56). L'inhibition de la libération des lymphocytes des organes lymphoïdes va empêcher les lymphocytes T auto-réactifs d'exercer leur effet inflammatoire dans la SEP.

Chez les patients traités par Fingolimod on observe une diminution du pourcentage de lymphocytes T CD4+ et CD8+. Les cellules T naïves et les cellules T mémoires sont également réduites du fait du blocage au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Chez les patients atteins de SEP, les cellules Th17 sont plus élevées dans le liquide cérébrospinal et dans le sang périphérique.

- **Efficacité**

Le taux de poussée annualisé pour les groupes traités avec 1,25 mg et 0,5 mg de Fingolimod était réduit respectivement de 60% et 54% en comparaison avec le placebo. Le risque de progression du handicap confirmé après 3 mois, était de 16,6 % et de 17,7% avec respectivement 1,25 et 0,5 mg de Fingolimod et de 24,1% dans le groupe placebo. Pour les deux dosages de Fingolimod, une activité du Fingolimod supérieure au placebo était notable sur tous les critères comparatifs d'évaluation à l'IRM : le nombre de nouvelles lésions ou des lésions étendues en T2, le nombre de lésions avec prise au Gd, et l'atrophie cérébrale (49).

- **Effets secondaires**

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients recevant du Fingolimod 0,5 mg ont été des infections, un œdème maculaire et un bloc auriculo-ventriculaire transitoire à l'instauration du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 10 %) avec le Fingolimod 0,5 mg ont été : une grippe, une sinusite, des céphalées, une diarrhée, des dorsalgies, une élévation des enzymes hépatiques et une toux (57).

I.5.2.7. Mitoxantrone

Tableau 11 : Spécialité de la Mitoxantrone, indication forme et posologie

Spécialité (date de l'AMM européen)	Indication dans l'AMM	Forme et Posologie
ELSEP (2002)	ELSEP est indiqué dans les formes agressives de SEP de type RR ou SP : ➢ 2 poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion rehaussée par le Gd à une IRM datée de moins de 3 mois. ➢ ou par une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et 1 nouvelle lésion rehaussée par le Gd à une IRM datée de moins de 3 mois	La dose recommandée d'ELSEP est de 12 mg/m^2 de surface corporelle une fois par mois sans dépasser 20 mg par perfusion **en voie IV**, sur une période de 6 mois (soit au maximum 6 perfusions au total) avec une dose maximale cumulée limitée à 72 mg/m^2 et à une dose totale cumulée de 120 mg

- **Mécanisme d'action**

La Mitoxanthrone provoque une immunosuppression généralisée en inhibant la migration des monocytes et des lymphocytes, induisant l'apoptose des cellules dendritiques, diminuant la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL2 et IFN) et inhibant les fonctions des lymphocytes. Elle agit également en inhibant la dégradation de la myéline médiée par les macrophages et induit la suppression des lymphocytes T(58).

- **Efficacité**

Sur des SEP très actives, le nombre de nouvelles lésions rehaussées par le Gd est significativement moins élevé dans le groupe Mitoxantrone et prednisolone que dans le groupe prednisolone seul (31% vs 90%).

Le nombre de poussées moyen est moindre avec la Mitoxantrone combinée (7 poussées versus 31 poussées). L'amélioration du score EDSS moyen est significativement supérieure avec la thérapie combinée comparativement à la monothérapie (amélioration de 1,1 point versus 0,3 points). Le temps médian de première poussée après traitement était réduit de 13,7 mois (59).

- **Effets indésirables**

La Mitoxantrone présente une toxicité cardiaque importante et un risque de développement de leucémie (1 sur 167 patients traités avec un taux de mortalité de 50%). Devant ces effets indésirables graves, l'utilisation de la Mitoxantrone dans la SEP est limitée (60).

I.5.3. Traitements symptomatiques

Divers symptômes peuvent survenir au cours de la maladie, uniquement au moment des poussées ou de manière durable. Ils dépendent de la localisation des lésions démyélinisantes. Les traitements proposés sont donc différents d'un patient à l'autre et s'adaptent aux signes fonctionnels présents comme la douleur et les troubles sensitifs, la spasticité, les troubles vésico-sphinctériens, la fatigue, etc.

La prise en charge de ces symptômes repose sur l'utilisation de médicaments mais également sur la kinésithérapie, la psychothérapie afin d'apporter une réponse aux plaintes des patients.

II. LE NATALIZUMAB TYSABRI® : TRAITEMENT DE FOND DE LA SEP

II.1. Le RCP du Tysabri

Le Natalizumab est le premier anticorps monoclonal autorisé par la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2004 pour le traitement de la SEP. Son indication a été étendue au traitement de la maladie de Crohn. Il a été retiré en 2005 du marché à cause d'un fort risque de Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP). Après réévaluation de la balance bénéfice risque, il a été réintroduit sur le marché un an plus tard avec un programme de surveillance (plan de gestion des risques) aussi bien aux Etats-Unis qu'en Europe. Il bénéficie d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne depuis juin 2006 et est commercialisé en France depuis avril 2007. Le Natalizumab est administré par voie IV à raison d'une posologie de 300 mg toutes les 4 semaines.

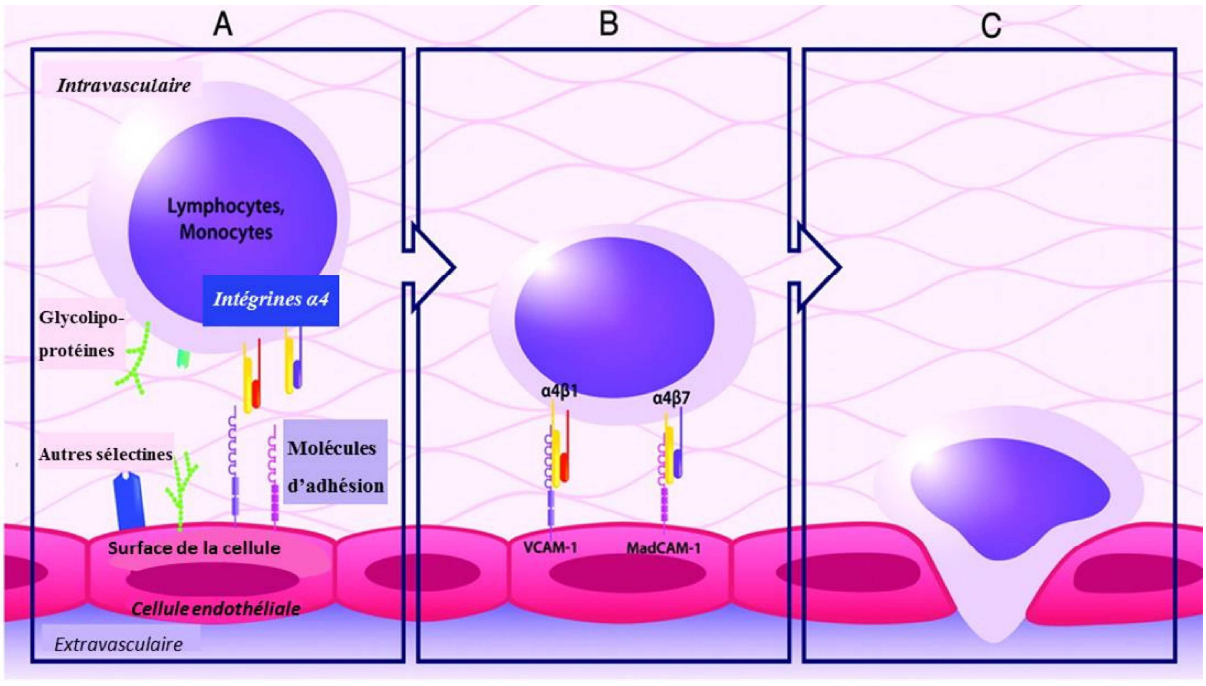
II.1.1. Pharmacologie et mécanisme d'action

Le Natalizumab est un anticorps monoclonal bloquant de manière sélective les intégrines α4. Dans des conditions physiologiques basales, l'entrée des cellules immunocompétentes circulantes dans le SNC est très faible et régulée par la BHE. Dans le cas d'une SEP chez les modèles d'Encéphalite Animale Expérimentale (EAE), les leucocytes circulants pénètrent plus aisément dans le SNC. Le recrutement des leucocytes à partir du compartiment sanguin aux tissus est régulé par des interactions avec des molécules de signalisation et d'adhésion présentes à la surface des leucocytes et des cellules endothéliales (61). Ces molécules d'adhésion regroupent des molécules de la famille des sélectines, des intégrines α4 et les ligands respectifs de ces molécules (des ligands hydrates de carbone et des ligands endothéliaux). Les leucocytes sont ainsi ralentis, ils vont rouler le long de l'endothélium vasculaire et être exposés à des facteurs chimiotactiques, les chimiokines présentes à la surface endothéliale. Les chimiokines se lient aux récepteurs couplés à la protéine G ce qui va conduire à l'hétérodimérisation, pour l'intégrine α4 dimérisation avec les sous-unités inactives à l'état basal β1 et β7. Le ligand endothélial majeur des intégrines α4-β1 est la molécule d'adhérence cellulaire vasculaire (VCAM-1). L'intégrine α4-β7 se lie elle aux molécules d'adhérence cellulaire (MadCAM-1). Le phénomène de *rolling* et son phénomène contraire, l'arrêt

net, vont être conditionnés par l'état de faible ou de forte affinité de l'intégrine pour ses ligands. En cas d'inflammation, la VCAM est régulée positivement.

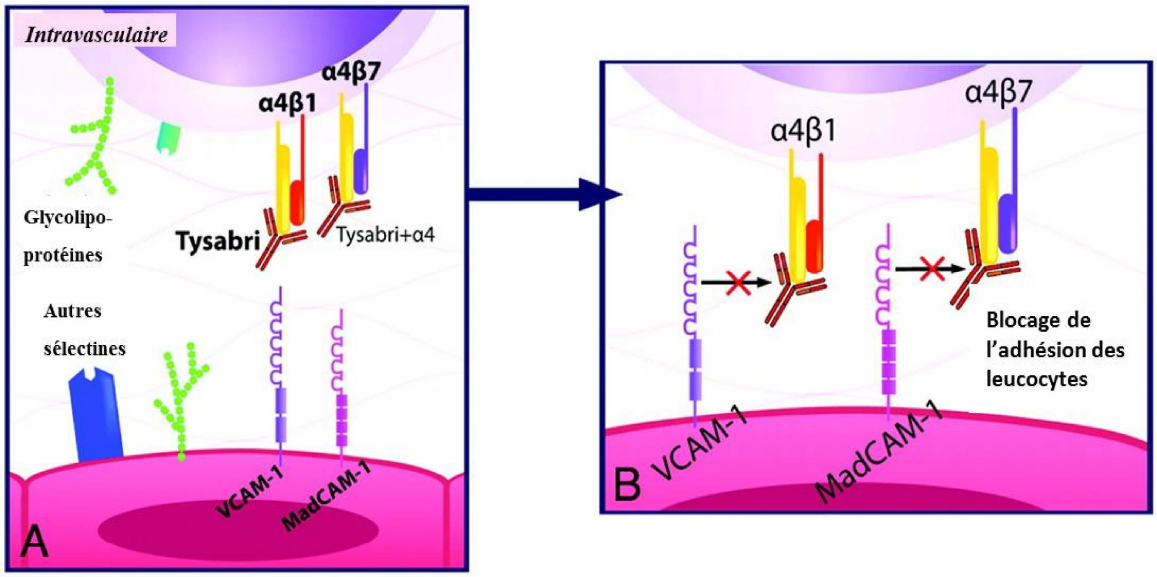
Les 2 intégrines α 4- β7 et α 4- β1 peuvent se lier aux protéines fibronectines de la matrice extracellulaire en interagissant avec la séquence de faible densité. Cette activation des intégrines va renforcer l'adhésion et permettre le phénomène de diapédèse (passage des leucocytes à travers l'endothélium pour arriver à l'intérieur des tissus).

Les molécules de Natalizumab vont venir se fixer sur les sous unités α4- β1 et α4- β7 des intégrines et ainsi bloquer leur interaction respective avec VCAM-1 et MadCAM-1, empêchant donc l'adhésion entre les leucocytes et les cellules endothéliales. Les leucocytes auto réactives ne peuvent plus sortir du compartiment sanguin pour aller aux organes cibles et provoquer l'inflammation.



Processus normal de la migration des leucocytes à partir des vaisseaux sanguins à travers les tissus impliquant des interactions entre les leucocytes et les cellules endothéliales incluant les phénomènes de *rolling* (A), d'adhésion à la membrane (B), et d'extravasation (C). L'adhésion des molécules α4β1 and α4β7 trouvés sur les leucocytes font intégralement partie du processus d'adhésion aux cellules endothéliales.

Figure 8 : Mécanisme d'action du Natalizumab (1)



(A) Le Natalizumab bloque l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales en antagonisant l'interaction de la sous-unité α4β1 de l'intégrine α4 avec VCAM-1 et de α4β7 avec MAdCAM-1 de la membrane muqueuse.
(B) Ceci empêche les leucocytes autoréactives de sortir des vaisseaux sanguins, de passer la BHE et d'aller « cibler les agents responsables de l'inflammation ».

Figure 9 : Mécanisme d'action du Natalizumab (2)

II.1.2. Efficacité

L'étude pivot d'efficacité du Natalizumab est l'étude de phase 3 multicentrique AFFIRM (62) impliquant 99 centres en Europe, Amérique du Nord, Australie et Nouvelle-Zélande menée en double aveugle. Elle inclut 942 patients, 627 ayant reçus du Natalizumab (300 mg) et 315 ayant reçus le placebo par voie intraveineuse à raison d'une injection toutes les 4 semaines sur plus de 2 ans.

Pour le premier critère principal d'évaluation de l'étude, les analyses ont montré une diminution significative du risque de 42 % de progression continue du handicap à 120 semaines pour le groupe de patients traités par Natalizumab ([HR]=0,58 IC 95% [0,43-0,77], p<0,001). La progression continue du handicap était définie par l'augmentation d'au moins 1 du score EDSS par rapport à un EDSS initial de 1 et de 1,5 ou plus par rapport à un EDSS initial de 0. Cette augmentation d'EDSS devait être maintenue pendant au moins 12 semaines.

Sur le second critère d'évaluation principal, l'évaluation du taux annualisé de poussées à un an était de 0.26 poussées par ans pour le groupe Natalizumab contre 0.81 pour le groupe sous placebo (p<0.001). Une réduction relative de 68% du taux annualisé de poussées était confirmée à 2 ans de traitement par le Natalizumab avec une proportion de patients sans aucune poussée plus importante dans le groupe traité par le Natalizumab (77 % versus 56%).

Le critère d'évaluation secondaire reposait sur le nombre moyen de nouvelles lésions ou de lésions de tailles augmentées hyper intenses repérées à l'imagerie IRM en T2 après 2 ans. Comparé au groupe placebo, le nombre moyen de lésions était réduit de 83% avec, pour 57 % des patients traités par le Natalizumab aucune nouvelle lésion visible au bout des 2 années de traitement.

D'après cette même étude de Polman et al. 2006 le Natalizumab réduit de 92 % le nombre moyens de lésions rehaussées au Gd visible à l'IRM à 1 ans et à 2 ans de traitement.

Une autre étude importante sur l'efficacité du Natalizumab est l'étude de phase 3 multicentrique SENTINEL menée en double aveugle comparant sur des critères d'efficacité l'association du Natalizumab avec l'Interféron béta-1a à l'Interféron béta-1a seul (39). Une diminution du risque de progression continue du handicap de 24% entre la thérapie combinée (Natalizumab et Interféron béta-1a) et la monothérapie (Interféron béta 1a) a était mise en évidence à 2 ans ([HR]=0,76 IC 95% [0,61-0,96], p=0,02). Pour le groupe de patients recevant la thérapie combinée, le taux annualisé de poussées à un an était réduit de 54% par rapport au groupe recevant l'Interféron béta-1a seul (0,38 versus 0,82) (p<0,001). Cette réduction du taux annualisé de poussés était maintenu à 55% à 2 ans. Le risque de poussée était finalement diminué de 50% avec la thérapie combinée. Le nombre de nouvelles lésions ou lésions étendues hyperintenses T2 à l'IRM était diminué de 83% et le nombre moyen de lésions rehaussées au Gd diminuée de 89% avec la thérapie combinée comparativement aux Interféron béta administrés seuls.

II.1.3. Risques

Les effets secondaires les plus courants avec une probabilité de survenue de plus de 1/100 reportés dans le RCP du Natalizumab sont des pharyngites, des infections urinaires, des céphalées, de l'urticaire, des vertiges, des nausées, des vomissements, des arthralgies, de la fièvre et des raideurs musculaires.

Les réactions d'hypersensibilité au Natalizumab sont également fréquentes. Malgré l'humanisation de l'anticorps monoclonal, il reste immunogène, ce qui résulte en une production d'anticorps anti-Natalizumab chez 9 à 12 % des patients traités par Natalizumab. Pour 6 % de ces patients, le statut sérologique anti-Natalizumab continue dans le temps, défini par une détection des anticorps au moins à deux temps différents avec un intervalle d'au moins 42 jours.

Dans 98% des cas de sérologie positive, les anticorps sont produits dans les 24

premières semaines de traitements (63). La production persistante d'anticorps anti-Natalizumab en forte titration est corrélée avec une réduction d'effet du traitement et des poussées plus fréquentes ainsi qu'une progression du handicap et de l'activité inflammatoire à l'IRM (64). Les patients qui développent des anticorps anti-Natalizumab sont sujets à développer des réactions allergiques à l'administration en relation avec des effets secondaires plus importants après la seconde injection et qui perdurent jusqu'à la sixième voir la neuvième injection (64).

II.2. La Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP)

II.2.1. Quelques données épidémiologiques

La LEMP a été reportée de manière anecdotique chez des patients présentant des troubles myélolymphoprolifératifs ou d'autres formes de cancer mais l'incidence a nettement augmenté avec l'apparition du SIDA, atteignant un taux annuel d'incidence de 0,7 cas pour 1000 personnes par an. Après l'introduction des traitements antirétroviraux, le taux d'incidence annuel est descendu à 0,07 cas pour 1000 personnes par ans et la mortalité de la LEMP a diminué significativement. Récemment, plusieurs cas de LEMP liés à l'utilisation de nouvelles molécules pour le traitement de différentes maladies auto-immunes ont été identifiés conduisant à une nécessité grandissante d'identifier les facteurs de risques et les biomarqueurs. (65).

Depuis l'utilisation du Natalizumab, 688 cas de LEMP ont été recensés dans le monde (Europe n=329 Amérique du Nord n=243 et Afrique n=63) avec un taux de mortalité de 23% dans les 2 à 3 mois qui ont suivi la LEMP (temps médian de décès : 2,2 mois et des délais s'étalant entre 0,1 mois et 15,2 mois).

Hormis le Natalizumab, d'autres molécules actives, peuvent être responsables de LEMP : le Rituximab (1/30,000 patients), le Fingolimod (1/18,000 patients) et le Diméthyle fumarate (1/50,000 patients) ont été associés à des cas de LEMP (66). Une étude de cohorte sur une large population de 100 921 patients SEP (67) dont 786 avaient développé une LEMP relève que parmi les traitements de fond associés à la LEMP le Natalizumab était le traitement le plus à risque OR= 115,72 IC95% (83,83-159,74).

Le temps médian de survenue de la LEMP après administration du traitement était de 1463 pour le Natalizumab et de 178 jours pour les autres molécules.

II.2.2. Étiologie du Virus John Cunningham

La LEMP est une maladie neurologique d'évolution rapide décrit pour la première fois en 1958 comme complication de la leucémie lymphocytaire chronique et de la maladie d'Hodgkin (68,69). L'agent étiologique de la LEMP a été découvert en 1971, il s'agit d'un polyomavirus ubiquiste ; le virus John Cunningham (virus-JC) dont le nom vient du premier patient qui a développé cette affection neurologique. Ce virus infecte exclusivement l'homme. Le taux de séropositivité au virus-JC s'échelonne de 33 à 91 % selon les études publiées. Les études les plus récentes (70,71) avec des tests virologiques plus précis, évitant les faux positifs avec des réactions croisées aux autres polyomavirus, montrent que le taux de séropositivité serait plus précisément entre 50% et 60% de la population avec une prévalence plus élevée chez les hommes que chez les femmes. La première exposition au virus se produit dans l'enfance, sans manifestation clinique particulière de la virémie. Le virus va s'établir de manière latente et persistante au niveau des reins. Lorsque survient une immunosuppression due au SIDA ou à un traitement immunosuppresseur, le virus passe d'un état latent à un état activé et migre jusqu'au cerveau où des modifications au sein du génome du virus (délétion des éléments du contrôle négatif et/ou duplication des éléments de contrôle positifs) vont conduire à une variante pathogène du virus ce qui va provoquer une lyse des cellules gliales et une LEMP.

II.2.3. Clinique de l'infection

La LEMP peut se présenter cliniquement avec différents signes et symptômes neurologiques car les lésions sont multifocales et peuvent être retrouvées dans différentes aires cérébrales. Les symptômes les plus couramment reportés sont des troubles de la marche, une faiblesse générale, des troubles cognitifs, des symptômes sensoriels, une céphalée et des modifications de la vision. La plupart de ces symptômes peuvent se confondre avec ceux observés lors d'une poussée de SEP (69).

Dans un quart à la moitié des cas de LEMP les symptômes visuels sont présents et peuvent être le signe initial. Ils se manifestent généralement par une réduction du champ visuel. Des crises convulsives apparaissent pour un tiers des patients atteints de LEMP. La symptomatologie de la LEMP est légèrement différente suivant qu'elle résulte d'une infection au VIH ou qu'elle soit l'expression de l'effet indésirable d'un traitement immunosuppresseur comme le Natalizumab. Dans le premier cas, ce sont

les symptômes moteurs qui sont principalement retrouvés alors que dans le second cas, ce sont les troubles cognitifs et du langage qui prédominent. À l'imagerie IRM, on retrouvera des foyers de lésions étendus avec pour principales localisation les lobes frontaux, pariétaux et occipitaux (68,72).

En bloquant les intégrines alpha4-béta1, le Natalizumab va empêcher les cellules T spécifiques aux virus JC d'effectuer efficacement la reconnaissance et l'élimination des virus JC au niveau cérébral. L'immunosuppression n'est pas l'unique déclencheur de la LEMP puisque quelques cas de patients séropositifs au virus JC ont présenté une LEMP sans avoir de pathologie et/ou traitement induisant une immunosuppression (73).

Dans les cas de LEMP induit par le Natalizumab, la mortalité peut atteindre 21% et conduit à des déficits neurologiques légers à sévères chez les patients survivants. Les facteurs pronostiques sont meilleurs chez les sujets jeunes, avec un faible handicap fonctionnel de base, une faible charge virale et une atteinte focale frontale. Un diagnostic précoce va permettre un arrêt rapide du Natalizumab, une mise en place rapide des échanges de plasma afin d'éliminer le plus rapidement le Natalizumab et une prise en charge en réanimation. Aucun traitement curatif efficace n'a pour le moment fait ses preuves dans la LEMP ; d'où la nécessité d'un suivi régulier chez les patients traités par Natalizumab (74).

II.3. Stratification du risque de LEMP lié à l'exposition au Natalizumab et plan de gestion du risque

Le risque de LEMP a été établi pour 3 facteurs de risques connus : la durée d'exposition au Natalizumab, l'administration antérieure d'un traitement immunosuppresseur et la séropositivité au virus-JC. Les données de 70 cas confirmés de LEMP chez des patients traités par Natalizumab jusqu'en mars 2011 ont permis d'établir un algorithme du risque de LEMP (cf. Figure 10) (75).

II.3.1. Durée d'exposition au Natalizumab.

L'incidence de la LEMP a été calculée comme le nombre de cas de LEMP avérés développés pendant un intervalle divisé par le nombre de patients qui ont été exposés au Natalizumab sur cette même période (soit une durée cumulée d'exposition ou des périodes de traitement de 12 perfusions). Le risque de LEMP augmentait en fonction de l'augmentation de la durée de traitement avec une

augmentation maximale après 2 années de traitement ou dans la troisième année de traitement (soit de 25 à 36 perfusions) (cf. Tableau 12).

Tableau 12 : Incidence de la LEMP chez 92 200 patients traités par Natalizumab et 193 cas de LEMP diagnostiqués

Durée de traitement et nombre de perfusions	Incidence pour 1000 patients avec IC 95 %
1-11 mois (soit 1-12 perfusions)	0,04 [0,001-0,11]
13-24 mois (soit 13-24 perfusions)	0,56 [0,39-0,78]
25-36 mois (soit 25-36 perfusions)	1,99 [0,39-0,78]
37-48 mois (soit 37-48 perfusions)	1,81 [1,34-2,40]
49-60 mois (soit 49-60 perfusions)	1,41 [0,81-2,29]

II.3.2. Traitement immunosuppresseur antérieur chez les patients qui ont développé une LEMP.

Sur 125 patients ayant développé une LEMP, l'historique des traitements mentionnait une thérapie immunosuppressive antérieure pour 47 patients (38%). Le délai médian d'exposition aux agents immunosuppresseurs était de 30,6 mois et le nombre médian de perfusions de Natalizumab égal à 31 allant de 8 à 54 perfusions. Le traitement immunosuppresseur est la Mitoxantrone avec 57 % de cas de LEMP associés au traitement par Natalizumab, le Methotrexate (17%), l'Azathioprine (15%), le Cyclophosphamide (19%) et le Mycophénolate mofétil (9%).

Le risque de développer une LEMP est 3 à 4 fois plus élevé chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par immunosuppresseur. Cette augmentation du risque de LEMP serait notamment due aux modifications à long terme induites par les immunosuppresseurs.

Un autre mécanisme conduirait à cette augmentation de risque. Les traitements immunosuppresseurs induisent la mutation du virus JC et par conséquent la LEMP, même après un intervalle étendu entre les traitements immunosuppresseurs et le Natalizumab. Il est suggéré que le système immunitaire doit être parfaitement stable avant la mise en place d'un traitement au Natalizumab. Il est nécessaire de vérifier l'absence d'immunodépression avant prescription.

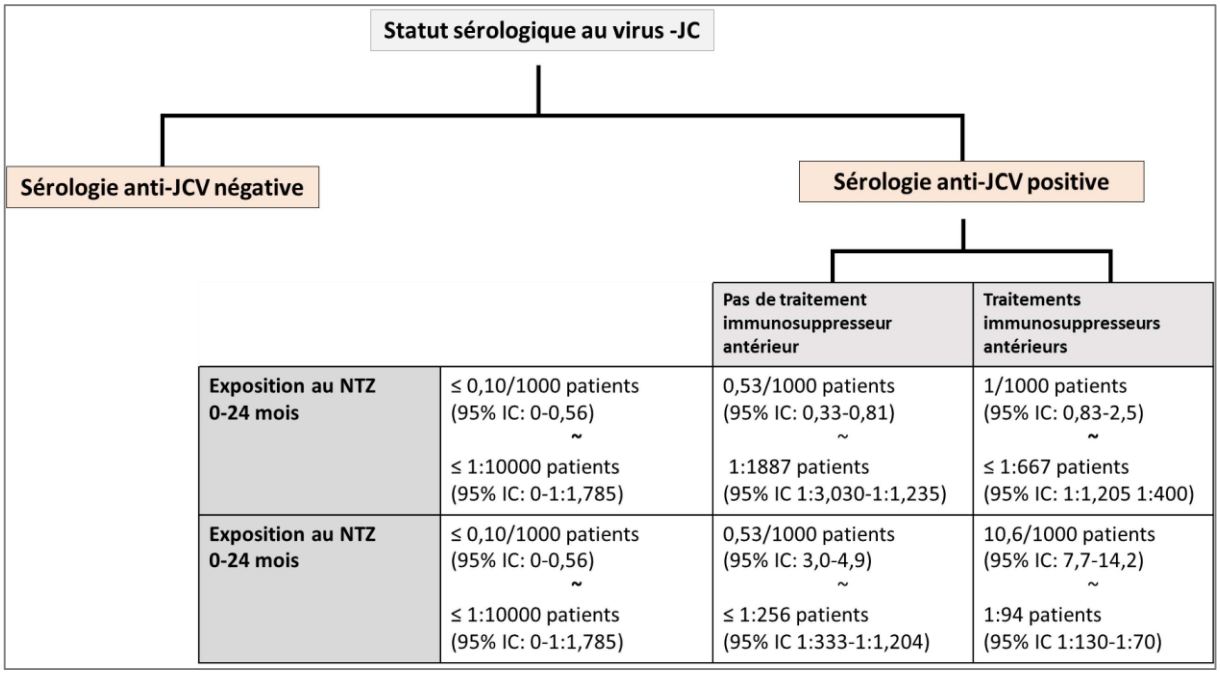
Le bilan biologique suivant est recommandé : NFS, numération et phénotypage des lymphocytes B (CD4 déterminant le dosage pondéral des classes d'immunoglobulines, CD8), sérologie VIH.

II.3.3. Le sérostatut des anticorps anti-virus JC

Le virus JC étant le seul agent infectieux responsable de LEMP, le risque de LEMP est nécessairement augmenté en cas de présence d'anticorps anti-JCV dans un prélèvement sanguin de patient traité par Natalizumab. Un test fiable et sensible ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) en deux étapes a été développé en 2012. Le taux de séropositivité augmente avec l'âge. Le taux de séroconversion est approximativement de 1 à 2% par an. Le taux de faux positif est estimé à 2,5 %.(76)

Le calcul d'incidence à partir de ces trois risques suite aux données accumulées depuis 2012 s'est malheureusement avéré sous-estimé. Alors que Bloomgren et al. (77) ont travaillé à partir d'une incidence de 2,13 (IC 95% 1,85-2,44) cette incidence n'a fait que d'augmenter pour atteindre une incidence de 3.96 (IC 95% 3,64–4,30). Cela suggère que l'algorithme jusqu'alors utilisé n'est pas suffisant pour prévenir le risque de développer une LEMP et que d'autres indicateurs devaient être recherchés.

Figure 10 : Stratification du risque de LEMP selon Sorensen (2012) (75)



		Pas de traitement immunosuppresseur antérieur	Traitements immunosuppresseurs antérieurs
Exposition au NTZ 0-24 mois	≤ 0,10/1000 patients (95% IC: 0-0,56) ~ ≤ 1:10000 patients (95% IC: 0-1:1,785)	0,53/1000 patients (95% IC: 0,33-0,81) ~ 1:1887 patients (95% IC 1:3,030-1:1,235)	1/1000 patients (95% IC: 0,83-2,5) ~ ≤ 1:667 patients (95% IC: 1:1,205 1:400)
Exposition au NTZ 0-24 mois	≤ 0,10/1000 patients (95% IC: 0-0,56) ~ ≤ 1:10000 patients (95% IC: 0-1:1,785)	0,53/1000 patients (95% IC: 3,0-4,9) ~ ≤ 1:256 patients (95% IC 1:333-1:1,204)	10,6/1000 patients (95% IC: 7,7-14,2) ~ 1:94 patients (95% IC 1:130-1:70)

II.3.4. L'index d'anticorps

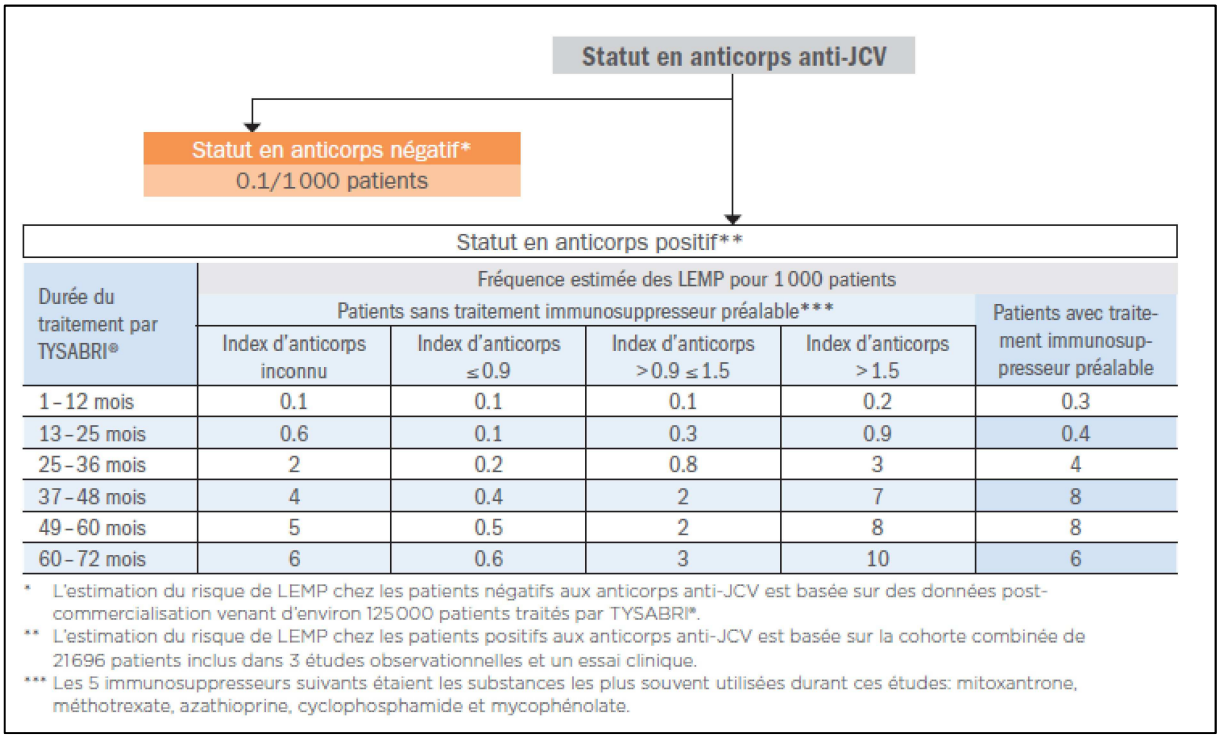
Plusieurs études cliniques (78,79) montrent que chez les patients traités par Natalizumab le risque de LEMP est corrélé aux taux d'anticorps anti-JCV (cf. Figure 11). D'après les données actuelles, le risque de LEMP chez les patients traités durant plus de 2 ans par TYSABRI® est inférieur à 1 cas pour 1 000 patients avec un index $\leq$ 0,9.

Le risque de LEMP est en revanche considérablement augmenté en présence d'un index supérieur à 1,5.

Le risque de LEMP est augmenté dans les 2 cas suivant :

- chez les patients avec une sérologie JCV positive sous Natalizumab depuis plus de 2 ans et ayant reçu un traitement immunosuppresseur préalable
- chez les patients dont l'index d'anticorps anti-JCV est supérieur à 1,5, dont le traitement par Natalizumab dure depuis plus de 2 ans et n'ayant pas reçu de traitement immunosuppresseur préalable.

Chez les patients avec index d'anticorps anti-JCV faible et sans traitement immunosuppresseur préalable, l'index d'anticorps anti-JCV doit être contrôlé à intervalles réguliers.



Durée du traitement par TYSABRI®	Fréquence estimée des LEMP pour 1000 patients				
	Patients sans traitement immunosuppresseur préalable***				Patients avec traitement immunosuppresseur préalable
	Index d'anticorps inconnu	Index d'anticorps ≤0.9	Index d'anticorps >0.9 ≤1.5	Index d'anticorps >1.5	
1-12 mois	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3
13-25 mois	0.6	0.1	0.3	0.9	0.4
25-36 mois	2	0.2	0.8	3	4
37-48 mois	4	0.4	2	7	8
49-60 mois	5	0.5	2	8	8
60-72 mois	6	0.6	3	10	6

* L'estimation du risque de LEMP chez les patients négatifs aux anticorps anti-JCV est basée sur des données post-commercialisation venant d'environ 125000 patients traités par TYSABRI®.
** L'estimation du risque de LEMP chez les patients positifs aux anticorps anti-JCV est basée sur la cohorte combinée de 21696 patients inclus dans 3 études observationnelles et un essai clinique.
*** Les 5 immunosuppresseurs suivants étaient les substances les plus souvent utilisées durant ces études: mitoxantrone, méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate.

Figure 11 : Algorithme pour l'évaluation du risque de LEMP chez les patients traités par Natalizumab selon 3 études observationnelles et un essai clinique

II.3.5. Des biomarqueurs encore en développement

II.3.5.1. La L-sélectine (CD62L)

La L-sélectine (CD62L) est une molécule d'adhésion cellulaire exprimée par les lymphocytes T. Elle a une fonction importante dans l'adhésion des LT, leur migration le long de l'endothélium vasculaire et leur réentrée dans les ganglions lymphatiques secondaires. Due à ses propriétés sur les LT, la L-sélectine peut avoir un rôle crucial sur l'inflammation cérébrale (80). Une diminution drastique de l'expression de la L-sélectine en cytométrie de flux a été notée chez des patients traités par Natalizumab

et ayant développé de façon concomitante une LEMP, ce qui démontre la corrélation entre une faible expression de la L-sélectine et un haut risque de LEMP (81,82).

De plus l'expression de L-selectine est corrélée avec l'augmentation du risque après deux années de traitement au Natalizumab. En effet le niveau de CD62L est dépendant du nombre de perfusions.(83)

La L-sélectine est un paramètre qui, associé à l'index d'anticorps anti-JCV, s'avère prometteur pour compléter l'algorithme de stratification du risque (78).

La sensibilité du test sur la cohorte était de 85,5% IC 95% (42,0–99,3), 6 patients sur 7 qui ont développé une LEMP avaient *a posteriori* un taux de L-sélectine faible. La spécificité du test s'élevait à 90.79% IC 95% (88,5–92,5).

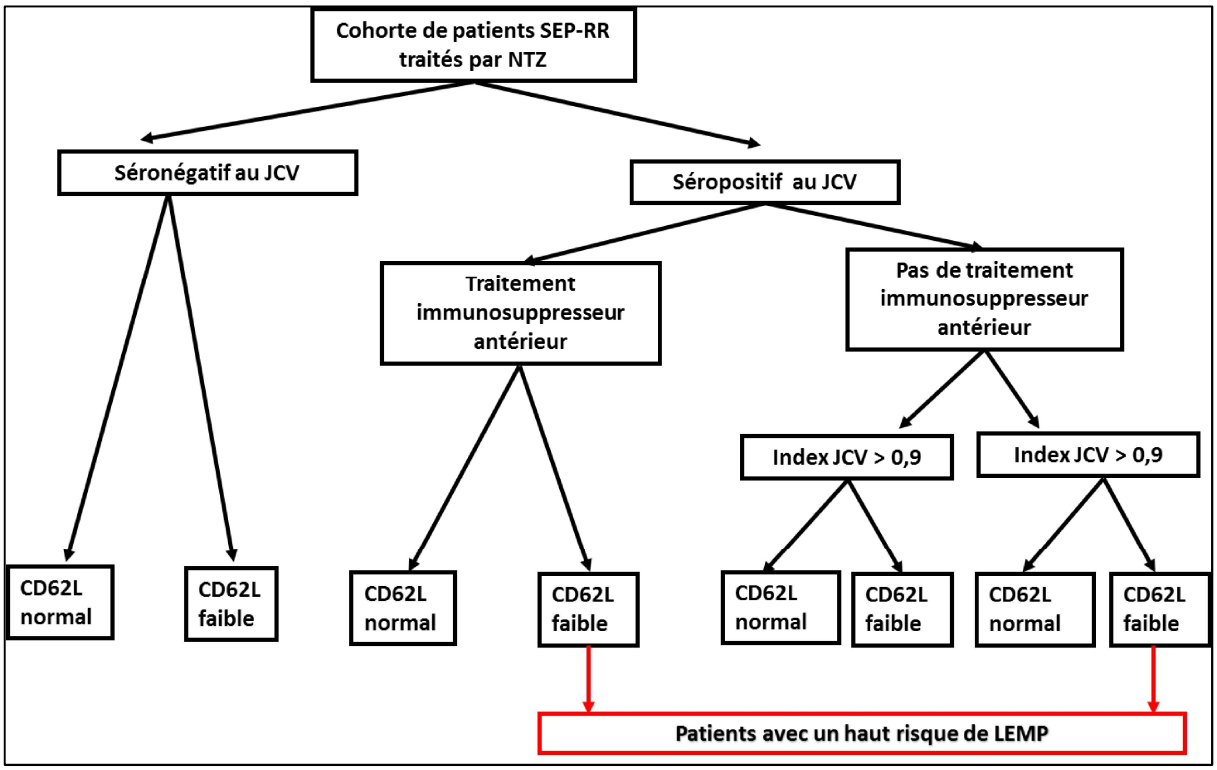


Figure 12 : Proposition d'un algorithme de stratification du risque de LEMP en intégrant l'index JCV et de la L-sélectine (Schwab et al. 2016)

II.3.5.2. L'expression de certains micro-ARN pendant l'exposition au Natalizumab

Une expression différentielle de certains micro-ARN a récemment été proposée comme un potentiel biomarqueur individuel du risque de LEMP. Munoz-Culla et al.(84) ont analysé par PCR les profils d'expression de 754 micro-ARN avant le traitement Natalizumab, après 6 mois et après 1 ans de traitement chez des patients ayant développés une LEMP ou non. Ils ont noté que, dans les 6 premiers mois, 3 micro- ARN subissaient une modification de leur expression. Les micro-ARN let-7c, miR-125a-5p subissaient une diminution de leur expression et le micro-ARN miR-642

subissait une augmentation de son expression. Chez les patients LEMP les micro-ARN dont l'expression était la plus importante étaient les miR-320 et miR-320b en comparaison au groupe sans LEMP. L'expression du miR-629 apparaissait plus faible pour le groupe LEMP que pour le groupe sans LEMP. Du fait de sa forte expression chez les patients JCV séropositifs le miR-320 a été proposé comme biomarqueur pour la détection de LEMP. Une faible expression de la L-sélectine sur les LT $CD4^+$ est corrélée à une surexpression des miR-320 et miR-320b chez les patients avant déclaration de LEMP en comparaison du groupe sans LEMP. Ces deux micro-ARN ont des sites de liaisons à la région codante pour la L-sélectine.

Ces micro-ARN sont présentés comme de bons candidats pour la stratification du risque de LEMP mais leur utilisation n'est pas encore validée en pratique courante. Des études complémentaires sont requises afin de préciser leur capacité à prévenir la LEMP.

II.3.5.3. La réponse des cellules T à la réactivation du virus JC

Plusieurs études (85–87) ont montré que la détection précoce des LT CD8+ spécifiques au virus JC était associée à un meilleur contrôle de la LEMP et une meilleure survie à cette encéphalopathie. La réponse des cellules CD4+ et CD8+ est plus fréquente chez les patients Natalizumab et dans les cas de LEMP. Cette réponse se caractérise par une augmentation de la production d'IL-10 par les CD4+ après une seule administration de Natalizumab, or la production l'IL-10 est reliée à une infection virale persistante, suggérant que la mesure de son taux sanguin pourrait améliorer le traitement, la surveillance et la prévention de la LEMP. D'autres interleukines, les IL-5 et IL-15 présentes dans le LCR montrent des valeurs de taux augmentées chez les sujets présentant une LEMP comparativement aux sujets indemnes de LEMP.

Une récente étude (88) propose le ratio des LT CD4+ sur les LT CD8+ comme potentiel paramètre de surveillance du risque de LEMP chez les patients traités par Natalizumab. Les résultats montrent une étroite corrélation entre l'index anticorps anti-JCV et le nombre de leucocytes et de lymphocytes mesurées en cytométrie de flux. Ce dernier augmentait au cours du traitement par Natalizumab, alors que les LT CD3+ et CD4+ diminuaient et les LT CD8+ restait inchangées. Le ratio des LT CD4+/CD8+ diminuait à 24 mois de traitement par Natalizumab et développant une LEMP. Cette diminution était proportionnelle à l'index JCV.

II.3.6. Gestion du risque

Devant le risque de LEMP qui n'est toujours pas entièrement maîtrisée et la lourde prise en charge d'une LEMP, une étroite surveillance des patients tout au long de leur traitement s'impose. Afin d'optimiser et homogénéiser cette surveillance un plan de gestion du risque a été mis au point incluant des contrôles d'un point de vue clinique, radiologique et biologique.

Sur un plan clinique cette surveillance doit être effectuée à intervalles réguliers pour dépister les signes et les symptômes d'un éventuel nouveau trouble fonctionnel neurologique (par ex. symptômes moteurs, cognitifs ou psychiatriques). Au cours des deux premières années de traitement un examen IRM complet du cerveau doit être réalisé au moins une fois par an avec comparaison d'une IRM réalisée avant le traitement. Le statut des anticorps anti-JCV doit être vérifié tous les 6 mois chez les patients négatifs aux anticorps anti-JCV. Les patients avec un index bas et n'ayant pas reçu de traitement immunosuppresseur préalable doivent aussi être recontrôlés tous les 6 mois à partir d'une durée de traitement de 2 ans. En effet à partir de 2 années de traitement écoulé, le risque de LEMP des patients sous Natalizumab avec une sérologie positive anti-JCV devient significativement plus important.

Pour les patients à haut risque de LEMP, le neurologue doit envisager des IRM craniocérébrales plus fréquentes à protocole abrégé (comprenant des séquences FLAIR, pondérées T2 et en diffusion) visant à exclure une LEMP (par ex. tous les 3 à 6 mois. Enfin en cas de suspicion de LEMP, le protocole IRM doit être élargi par une séquence T1 avec renforcement par produit de contraste. La présence d'ADN JCV doit aussi être testée dans le LCR par PCR ultrasensible. Le traitement par TYSABRI® doit être suspendu et les investigations appropriées jusqu'à l'exclusion définitive d'une LEMP. Des cas de LEMP ayant été rapportés dans les 6 mois après arrêt du Natalizumab, la surveillance se doit d'être maintenue pendant ce lapse de temps.

Le plan de gestion de risque (cf. Figure 14) a pour objectif de permettre une prise en charge le plus précocement possible d'un patient développant une LEMP voire même au stade prodromal. En effet des cas de LEMP asymptomatiques ont été rapportés sur la simple base de l'IRM et de la présence d'ADN JCV dans le LCR permettant un diagnostic plus précoce et associé à un meilleur pronostic de la maladie.

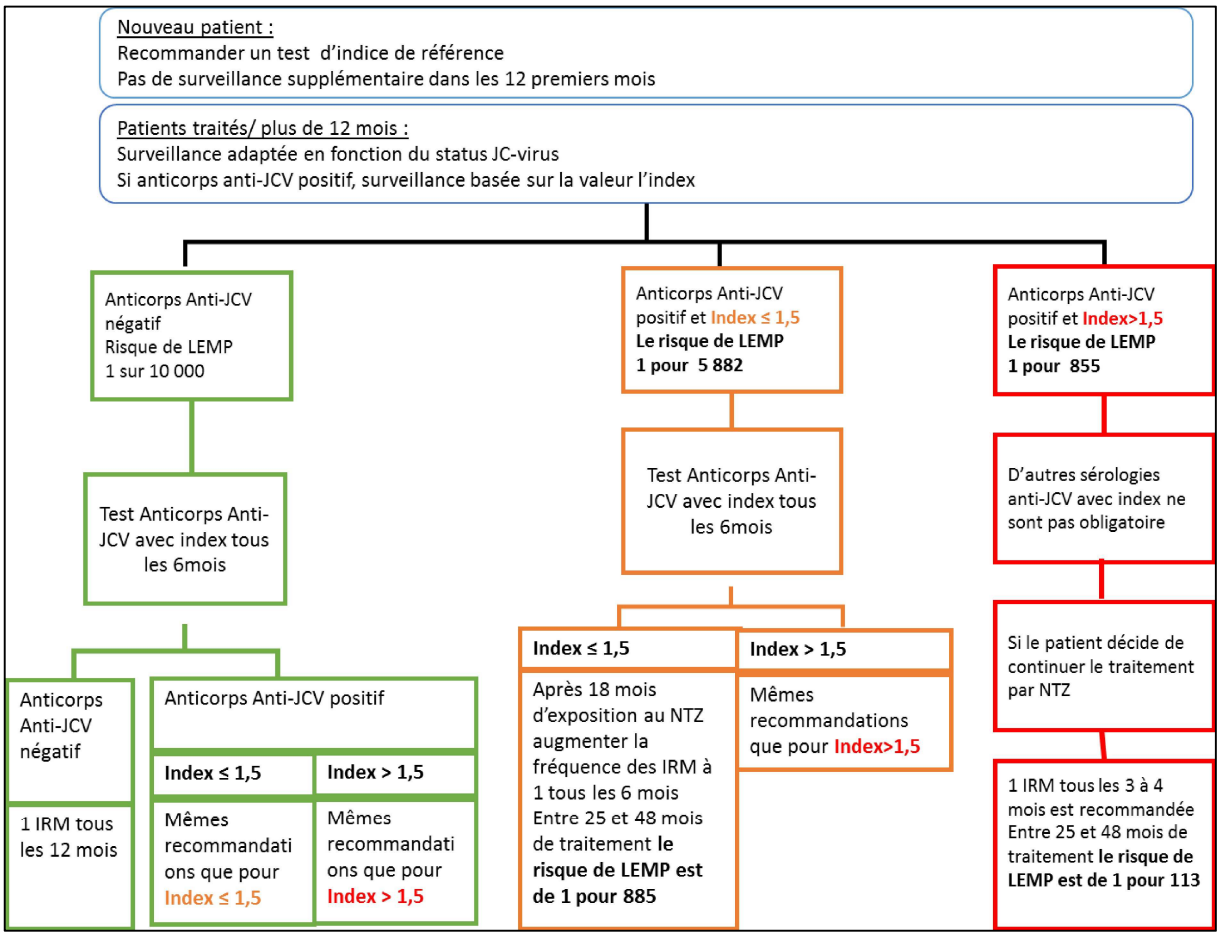


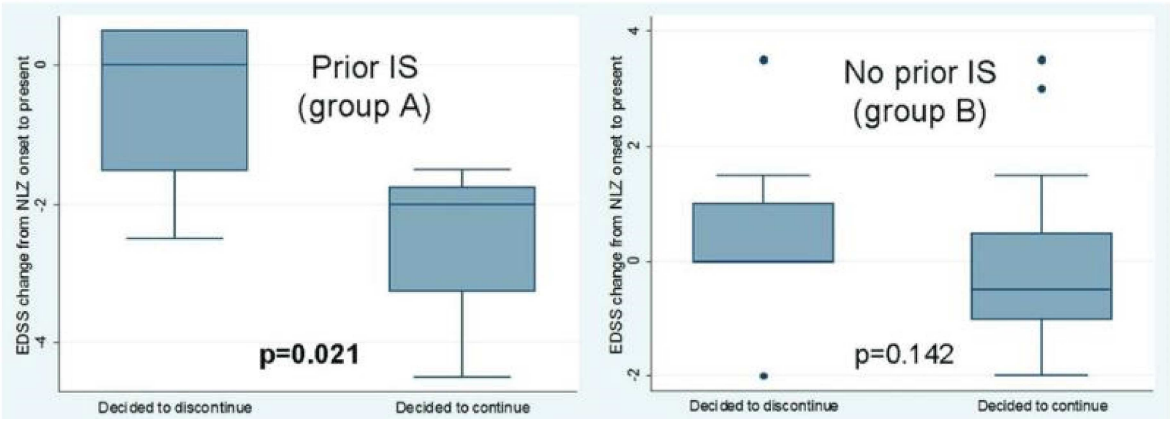
Figure 13 : Algorithme pour la surveillance du risque de LEMP pendant une thérapie par Natalizumab en utilisant la sérologie JCV et l'index du niveau d'anticorps anti-JCV selon McGuignan 2015 (89)

II.4. Arrêt du TYSABRI et réactivation de la SEP

Devant le risque de LEMP associé au traitement par le Natalizumab, de nombreux arrêts ont été programmés par les neurologues ou sur demande des patients.

Des études cliniques princeps ont démontrés une réactivation de la maladie entre 2 à 6 mois seulement après l'arrêt du traitement. Le risque d'aggravation du handicap est estimé comme deux fois plus important chez les patients qui arrêtent le Natalizumab par rapport aux patients qui continuent. Le switch vers un autre traitement de fond ne semble pas permettre un retour au taux annuel de poussées pré-traitement et ne protège pas de l'accumulation du handicap (90,91).

L'étude RESTORE (92) a étudié le devenir des patients traités par Natalizumab après arrêt du traitement. Les patients inclus avaient reçu pendant au moins un an du Natalizumab et ne présentaient aucune évolution clinique ni radiologique de la maladie pendant la durée du traitement. Cet essai clinique présentait 3 bras, un bras de patients toujours sous Natalizumab, un bras avec un switch de traitement (Interféron bêta, Acétate de Glatiramère, Méthylpredisolone), et un bras placebo. Les résultats de cette étude montrent une réactivation rapide de la maladie 4 à 8 semaines après l'arrêt pour l'apparition de nouveaux symptômes cliniques (poussées) et de 12 semaines pour l'apparition de nouvelles lésions, et ce malgré le switch vers un autre traitement. L'étude de Tur et al. (93) (cf. Figure 14) montrent que les patients qui ont arrêtés le Natalizumab présentaient une tendance à la stabilisation ou à une légère aggravation de l'EDSS, en revanche les patients qui été toujours sous traitement montraient une meilleure évolution clinique au regard de leur EDSS.



Groupe A (ayant reçu un traitement immunosuppresseur avant le Natalizumab) et Groupe B (n'ayant jamais reçu d'immunosuppresseur avant).

Figure 14 : Évolution du score EDSS entre la première prise de Natalizumab et la fin de l'étude chez les patients qui ont arrêtés le Natalizumab comparativement aux patients traités (93).

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE DESCRIPTIVE INTER-RÉGIONALE CAEN-ROUEN SUR LA PRISE EN CHARGE DU RISQUE DE LEMP CHEZ DES PATIENTS SEP TRAITÉS PAR NATALIZUMAB

I. INTRODUCTION ET OBJECTIF(S)

En décembre 2014, sur l'ensemble des patients ayant reçu du Natalizumab, 517 cas de LEMP ont été rapportés, permettant d'évaluer le risque à 1,51 pour 1000. Face au risque de cet effet indésirable agressif, potentiellement létal, qui entraîne des séquelles neurologiques persistantes, médecins et patients ont souvent des réticences à installer ou continuer le Natalizumab, malgré une efficacité avérée. D'après des études cliniques, trois facteurs de risques ce sont précisés : la séropositivité au virus JC, l'utilisation antérieure de traitement de fond immunosuppresseurs (Azathioprine, Méthotrexate, Mitoxantrone) et des durées de traitements dépassant 24 mois. L'algorithme de stratification de ces risques de Sorensen (date) permet de hiérarchiser les niveaux de risque et d'aider dans la prise de décision d'arrêt du traitement. (76).

L'étude réalisée par Tur et al (93) montre que l'arrêt du traitement repose sur différents paramètres complexes qui ne sont pas seulement reliés au statut sérologique mais aussi aux résultats cliniques et au ressenti du patient et du neurologue.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact du statut JC séropositif chez les patients suivis cliniquement en routine et présentant une forme RR de SEP dans deux centres experts en France (Caen et Rouen). Nous avons cherché à évaluer l'impact de la stratification de ce risque de LEMP chez les patients en cours de traitement et comparé la prise de décision d'arrêt du Natalizumab individuellement en fonction du risque de LEMP établi par cette stratification.

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

II.1. Population d'étude

Cette étude inclut une cohorte de patients atteints de SEP RR et traités par Natalizumab suivi dans deux centres hospitaliers experts, le CHU Caen et le CHU de Rouen entre Juillet 2011 et Décembre 2013. Ces centres participent à l'Observatoire Français de la Sclérose En Plaques (OFSEP). L'OFSEP a mis en place une étude épidémiologique nationale concernant toutes les patientes et tous les patients traités par Natalizumab en France, organisée par l'AFSSAPS ancienne ANSM, en partenariat avec la Fédération Française de Neurologie et le Centre de Coordination EDMUS.

Les données des patients étaient recueillies dans la base de données épidémiologiques de l'OFSEP propre aux deux centres. Afin de compléter certaines informations, il a été nécessaire de consulter les dossiers des patients centralisés aux CHU de Caen et de Rouen

Notre étude est une étude non interventionnelle n'impliquant ni la modification du suivi des patients, ni du traitement des patients et réalisée avec leur accord éclairé pour l'enregistrement et l'exploitation des données recueillies, selon la convention d'Helsinki.

Les patients étaient inclus selon les critères suivants :

- Avoir reçu du Natalizumab depuis au moins 6 mois.
- La conformité au plan de gestion de risque.
- Et avoir une sérologie JCV connue au moment de l'étude.

Les critères d'exclusion étaient par conséquent :

- L'exposition du traitement inférieure à 6 mois.
- La non-conformité au plan de gestion de risque.
- L'absence de sérologie au moment de l'étude.

Les patients étaient répartis en 3 groupes de risques différents (cf. Tableau 13), selon la stratification de risque de LEMP basée sur la sérologie JC-virus, la prise antérieure de traitement de fond immunosuppresseurs et la durée d'exposition au Natalizumab.

Tableau 13 : Description des groupes de niveaux de risques en fonction des facteurs de risques de LEMP associés

Groupe 1 Risque élevé	Groupe 2 Risque intermédiaire	Groupe 3 Risque faible
3 facteurs de risque ➢ Sérologie JC-virus positive ➢ Au moins un traitement immunosuppresseur antérieur. ➢ Exposition au Natalizumab > 24 mois	**2 facteurs de risque** ➢ Sérologie JC-virus positive ➢ Exposition au Natalizumab > 24 mois	**1 facteur de risque** ➢ Sérologie JC-virus positive ou négative ➢ Exposition au Natalizumab < 24 mois

II.2. Analyses statistiques

Les données cliniques des 3 groupes de patients ont été comparées par un test statistique de Kruskal-Wallis avec la méthode de comparaisons multiples de Dunn.

Nous avons étudié le pourcentage des traitements arrêtés dans chaque groupe en fonction des trois facteurs de risques de LEMP. Puis nous avons analysé les motifs d'arrêts renseignés dans la base épidémiologique de l'OFSEP et dans les dossiers médicaux.

III. RÉSULTATS

Sur la durée de l'étude, au total 161 patients ont reçu du Natalizumab. Selon les critères d'exclusions préalablement établis, nous avons exclu 40 patients dont 18 qui ont eu moins de 6 mois de traitement par Natalizumab et 22 pour lesquels la sérologie JCV n'a pas été effectuée le temps de l'étude. L'âge moyen de cette cohorte était de 37,8 ans (SD ± 10,07 ans), la durée moyenne de la maladie était de 9,4 ans (SD ± 6,22 ans) et l'EDSS moyen de 3,40 (SD ±1,78). Parmi les 121 patients traités par Natalizumab, la durée moyenne d'exposition au Natalizumab était de 38,13 mois (± 20,15 mois) (cf. Tableau 14). La prévalence de séropositivité au virus JC était de 60% (73/121) au début de l'étude et de 71,9 % (87/121) à la fin de l'étude en raison des séroconversions (12%). Le risque de LEMP était élevé pour seulement 11,6% de la cohorte (14/121) (groupe1) alors que ce risque était faible pour 53,7 % de la cohorte (65/121) (groupe 3). Dans le groupe à faible risque (groupe 3), 34 patients étaient séronégatifs, 26 patients étaient uniquement séropositifs et 5 cumulaient séropositivité JCV et exposition antérieure à un traitement immunosuppresseur ; tous ayant une durée de traitement par Natalizumab inférieure à 24 mois. Enfin 34,7 % (42/121) des patients de cette cohorte présentaient un risque intermédiaire de LEMP (groupe 2) (cf. Figure 16).

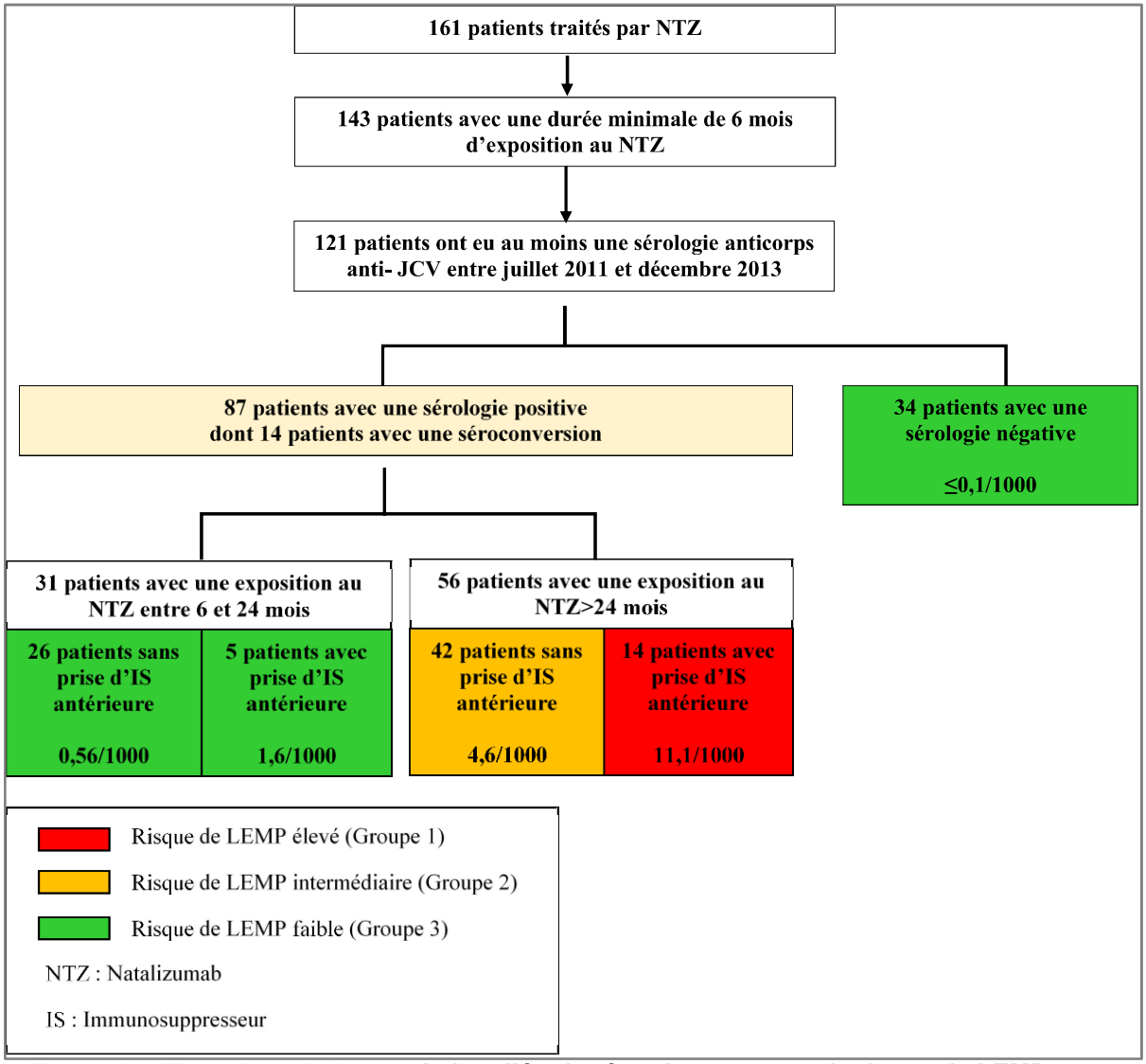


Figure 15 : Flow chart de la population d'étude répartie en groupe de risque de LEMP. Les valeurs indiquées donnent l'incidence du risque associé en fonction des 3 facteurs associés au risque de LEMP

Tableau 14 : Caractéristiques cliniques des différents groupes en fonction de la stratification du risque de LEMP.

	Haut risque (groupe1 ; N=14)	Risque intermédiaire (groupe 2 ; N=42)	Faible risque (groupe3 ; N=65)	Total (N=121)
Sérostatus JC-virus	+	+	+ or -	-
Durée de exposition au NTZ (mois)	>24 mois	>24 mois	0-24 mois	-
Utilisation d'immunosuppresseurs antérieurs	+	-	+ or -	-
Age (années)	33,29 ± 7,70	39,98 ± 10,13	37,37 ± 10,22	37,80 ± 10,07
Sexe ratio (%H)	1/4 (21,43%)	4/9 (30,95%)	2/5 (29,23%)	2/5 (28,92%)
Durée de la maladie (années)	10,90 ± 4,13	9,22 ± 5,93	9,19 ± 6,78	9,40 ± 6,22
EDSS avant traitement	3,57 ± 1,63	3,34 ± 1,96	3,40 ± 1,71	3,40 ± 1,78
Durée du traitement au NTZ (mois)	49,93 ± 12,83***	48,33 ± 16,04***	29,00 ± 19,47	38,13 ± 20,15

Stratification établie selon trois facteurs de risque le sérostatut au virus-JC, l'utilisation antérieure d'immunosuppresseurs et la durée de l'exposition au Natalizumab). Les moyennes (± SD) sont présentées. ***p<0,001 significativement différent du groupe faible risque ; Kruskal-Wallis test avec comparaison multiple de Dunn's)

Aucune différence significative n'est apparue entre les trois groupes d'un point de vue clinique excepté pour la durée de la maladie entre le groupe 1 et les groupes 2 et 3. Ce résultat était attendu car les données cliniques étaient utilisées comme un critère de distribution entre ces trois groupes. Dans le groupe 1 (présentant un risque élevé de LEMP), pour 85,71 % des patients (12/14) le Natalizumab a été arrêté.

Dans le groupe 2 (présentant un risque modéré /intermédiaire l'arrêt du traitement par Natalizumab a été constaté pour 35.71 % (15/42) patients. Tous les patients séronégatifs au JCV continuaient le Natalizumab à la fin de l'étude. Au total 19,83% (44/121) des patients qui ont reçu du Natalizumab pendant au moins 6 mois ont arrêtés ce traitement. Le principal motif d'arrêt évoqué était le risque de LEMP pour 55% (24/44) d'entre eux (cf. Figure 17). Le motif d'arrêt évoqué en deuxième position, pour 23% (9/44) des patients, était une décision conjointe entre le neurologue et le patient. L'absence d'efficacité vient en troisième position des motifs d'arrêt pour 9% (4/44) des patients. Les autres raisons données pour l'arrêt du Natalizumab sont un arrêt programmé (2/44), l'anticipation d'une future grossesse (2/44) et le diagnostic d'une LEMP avéré pour 3 patients (cf. Figure 16).

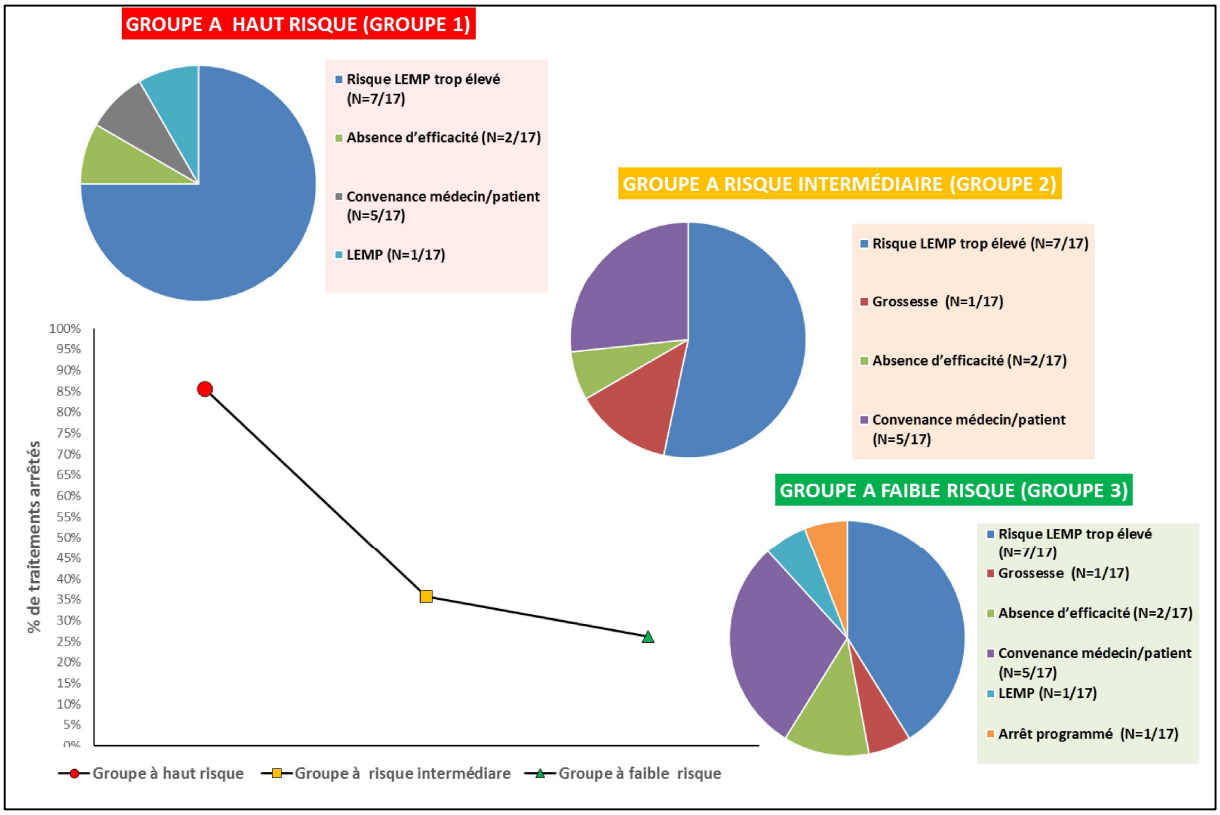


Figure 16 : Motifs d'arrêt du Natalizumab selon les trois niveaux de risque de LEMP

IV. DISCUSSION

Au début de l'étude le taux de séropositivité au virus JC était de 60% pour la cohorte. Cette prévalence concorde avec la prévalence de séropositivité retrouvée dans des études antérieures avec des taux variants entre 50% et 70% des populations de patients traités par Natalizumab. Dans notre cohorte, le taux de séroconversion a pu être estimé à 12% au cours de l'étude (30 mois), soit un taux annuel de 4,8%, à peine plus élevé que celui estimé statistiquement dans la population générale de 4% par ans.

En ce qui concerne l'arrêt du Natalizumab, le pourcentage d'arrêt du Natalizumab augmente de façon exponentielle avec le risque de LEMP (défini par un algorithme statistique). Autrement dit, plus le taux estimé de LEMP est élevé et plus le taux d'arrêt du Natalizumab est important.

À l'exception de 2 patients, tout le groupe de patients qui présentaient un risque élevé de LEMP avec 3 facteurs de risques ont arrêté le traitement. À l'opposé, aucun des patients séronégatifs au virus JC pour lesquels le risque de LEMP était extrêmement faible (<0,09/1000), n'a arrêté les cures de Natalizumab. Pour les autres groupes présentant des risques de LEMP estimé à 4,6/1000, 1,6/1000 et 0,5/1000, le taux d'arrêt du Natalizumab était respectivement de 47% (24/51), 60% (3/5) et 29% (5/17). Ces taux étaient plus élevés que ceux retrouvés dans l'étude publiée par Tur et al. (2012). Ces auteurs ont trouvé des taux d'arrêt de Natalizumab de 60% (6/10) pour le groupe de patient avec le risque le plus élevé de LEMP (séropositivité JCV et plus de 2 ans d'exposition au Natalizumab et l'utilisation antérieur d'un traitement immunosuppresseur). Pour le groupe de patients avec un risque modéré/intermédiaire de LEMP (séropositivité JCV et plus de 2 ans d'exposition au Natalizumab), le taux d'arrêt était de 23,7% (9/38). Malgré cette différence, il apparaît de manière convergente que le taux d'arrêt est disproportionnellement élevé face à l'estimation du risque de LEMP. Ceci est d'autant plus vrai en ce qui concerne les risques intermédiaires.

En ne considérant que les patients séropositifs (50,57%), nous pouvons remarquer que le motif principal d'arrêt est le risque de LEMP pour un peu plus de la moitié de la cohorte (55%) et majoritairement dans le groupe avec le risque de LEMP estimé comme le plus élevé.

Le deuxième motif représentatif était une décision conjointe du médecin et du patient invoqué pour 25% des patients soulignant l'importance du dialogue patient-

médecin dans la prise de décision de la poursuite ou de l'arrêt d'un traitement.

Ces résultats étaient attendus, d'autant plus lorsque les trois facteurs de risques précédemment évoqués étaient réunis. Les observations faites sur le groupe présentant un risque modéré/intermédiaire de LEMP (4,6/1000) sont plus pertinentes et surprenantes. Dans notre étude, un peu plus de 50% des patients réunissaient ces deux facteurs de risque (une séropositivité JCV et une exposition au Natalizumab supérieure ou égal à 2 ans), par conséquent un risque de LEMP modéré/intermédiaire réestimé à 4,6/1000 contre 23,7% dans la cohorte de patients étudiée par Tur et al. La prise de décision dans la poursuite ou l'interruption du Natalizumab pour cette population est beaucoup plus hésitante d'autant plus lorsque le traitement s'avère efficace et qu'une absence d'activité aussi bien d'un point de vue clinique que radiologique est objectivée. En effet, une augmentation des taux de poussées annuelles et une augmentation du nombre de lésions réhaussées au Gd à l'IRM a été observé après une interruption du Natalizumab avec une réactivation entre 4 à 7 mois après l'arrêt, correspondant à une reprise continue de l'activité de la maladie.

Cette décision est complètement dépendante de la relation entre le neurologue et le patient et de leur connaissance voire expérience du risque de LEMP. Les récents apports depuis 2014 de la quantification des anticorps anti-JCV est certainement la quatrième étape de la stratification du risque de LEMP. Elle aidera indéniablement le neurologue et par conséquent le patient à redéfinir et optimiser la gestion du risque de LEMP et ainsi éviter des arrêts de traitement prématurés ou au contraire éviter une exposition à un risque trop élevé de développer cette leucoencéphalite grave et potentiellement létale chez les patients présentant un risque intermédiaire. Cette étude montre que le risque de LEMP s'échelonne de 8,1 à 8,5 pour 1000 patients pour des durée de traitement entre 25 et 48 mois et entre 49 à 72 mois pour des patients sans traitement immunosuppresseur antérieur et un index JCV >1,5. Un autre indicateur numérique intéressant pour la stratification du risque individuel est le taux de L-sélectine. Cet indicateur n'était pas disponible au moment de notre étude et n'est à l'heure actuelle pas encore utilisé en routine.

Cette étude présente plusieurs limites, la première relève du type de *design* ambispectif de l'étude. En effet la base EDMUS utilisée, opérationnelle après la mise sur le marché du Natalizumab, est une base de données qui a été complétée de manière prospective lors des consultations et rétrospective faisant suite au retour aux dossiers des patients, pouvant ainsi conduire à des données manquantes.

Cependant, étant donné que d'une part le Natalizumab est exclusivement administré à l'hôpital et que d'autre part ce traitement nécessite une étroite surveillance médicale neurologique, ces patients sont rarement perdus de vue jusqu'au potentiel arrêt. Les résultats biologiques concernant l'évolution du statut sérologique JCV sont également conservés scrupuleusement et les traitements antérieurs renseignés, assurant ainsi la qualité et l'exhaustivité de ces données.

Une autre limite importante à souligner, réside dans la différence des pratiques médicales d'un centre expert à l'autre et également d'un neurologue à l'autre. Depuis le début de la mise sur le marché du Natalizumab et les premiers cas de LEMP, le risque de LEMP a été perçu et géré différemment par les neurologues. Ce risque reste, malgré les connaissances actuelles, médecin dépendant et relève du vécu du praticien ; un neurologue ayant expérimenté des cas de LEMP sous Natalizumab aura certainement une vigilance d'autant plus accrue et anticipera probablement l'arrêt.

Le statut JCV n'est pas un paramètre acquis *ab aeternam* et la séroconversion lors du traitement est tout à fait possible. Pour preuve, au cours de notre étude nous avons constaté 14 séroconversions. Le nombre de séroconversion étant très faible à notre connaissance aucune étude n'a établi un algorithme spécifique pour ces patients. Par mesure de sécurité la gestion du risque est la même que pour les patients positifs au virus JC avant installation du traitement.

Une meilleure gestion du risque de LEMP permettrait de diminuer le nombre d'arrêts prématurés du Natalizumab qui s'avère à l'heure actuelle être un traitement efficace de la SEP et de limiter l'effet rebond observé dans de nombreux cas à l'arrêt du Natalizumab que ce soit avec ou sans *switch* vers une autre molécule. La recherche de nouveaux biomarqueurs cherche à œuvrer dans ce but ; le plus prometteur pour le moment étant la L-selectine (CD62L). Schwab et al. (78) ont mis en évidence par une analyse biannuelle de cellule l'expression de CD62L sur des cellules CD41 après plus de 18 mois de perfusions continues de Natalizumab ce qui pourrait aider à spécifier le risque individuel de LEMP pendant un traitement au Natalizumab.

La contribution de ces nouveaux biomarqueurs (94) pour évaluer individuellement le risque de LEMP requiert d'autres études pour définir leur statut dans la pratique clinique et la surveillance biologique du risque de LEMP chez les patients traités par Natalizumab.

CONCLUSION

Dans cette étude nous mettons en avant l'impact du risque de LEMP dans la décision de l'arrêt du Natalizumab. Pour les trois groupes présentés en fonction de leur niveau de risque, le risque de LEMP est le motif d'arrêt majoritairement retrouvé, même pour le groupe avec un faible niveau de risque.

Notre étude est originale dans la mesure où, à notre connaissance, deux études uniquement ont cherché à évaluer la répercussion du risque de LEMP et de sa stratification sur la poursuite du Natalizumab (58,60). Les conclusions de ces deux études étaient plus réservées quant à l'importance du risque de LEMP sur l'arrêt du Natalizumab, à partir d'un facteur de risque avéré.

Notre travail renforce la nécessité de rechercher de nouveaux biomarqueurs utilisables en routine qui pourraient affiner la stratification du risque de LEMP et permettre une utilisation du Natalizumab à long terme et à moindre risque. Ces résultats soulignent également l'importance de la compréhension par le patient de la balance bénéfice risque du Natalizumab en amont de sa mise en place, afin d'optimiser le traitement ou d'envisager une alternative thérapeutique. L'intérêt de maintenir la communication patient/médecin tout au long du traitement est donc primordial afin de se rassurer face aux craintes potentielles et assurer la qualité de la surveillance.

Les perspectives de ce travail seraient de confirmer ces observations à l'aide d'une cohorte de patients plus importante et d'évaluer l'impact de la récente stratification incluant l'index des anticorps anti-JCV sur la mise en place et sur la décision de l'arrêt du Natalizumab.

Malgré le risque de LEMP, le Natalizumab conserve une place importante dans l'arsenal thérapeutique de la SEP. Il reste l'un des traitements les plus efficaces sur l'activité inflammatoire de la maladie et sur l'accumulation du handicap. Il présente également une réponse en cas de SEP agressive et d'échappement thérapeutique. L'étude présentée contribue à l'amélioration des connaissances sur le risque de LEMP et de ses conséquences dans le but de maintenir les bénéfices de ce traitement dans la SEP tout en garantissant une utilisation plus sûre.

BIBLIOGRAPHIE

1. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. Neurology. 2014 Sep 9;83(11):1022–4.

2. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. Neurol Clin. 2016;34(4):919–39.

3. Atlas of MS [Internet]. MS International Federation. [cited 2015 Dec 7]. Available from: http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/

4. Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Despalins R, Rollot F, et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001–2007). Mult Scler J. 2012 Aug 1;18(8):1108–15.

5. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris). 2015 Dec 21;

6. Ramagopalan SV, Ebers GC. Epistasis: multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. Neurology. 2009 Feb 10;72(6):566–7.

7. Zhou Y, Simpson S, Holloway AF, Charlesworth J, Mei I van der, Taylor BV. The potential role of epigenetic modifications in the heritability of multiple sclerosis. Mult Scler J. 2014 Feb 1;20(2):135–40.

8. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. JAMA Neurol. 2014 Mar;71(3):306.

9. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2010 Jun;9(6):599–612.

10. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. Ann Neurol. 2007 Apr;61(4):288–99.

11. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. Mult Scler J. 2015 Oct 12;1352458515609794.

12. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Lancet Neurol. 2015 Mar;14(3):263–73.

13. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol. 2015 Sep;15(9):545–58.

14. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Deluca GC, Muraro PA, Ebers GC. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. JAMA Neurol. 2013 Feb;70(2):214–22.

15. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. Brain. 2006 Mar 1;129(3):595–605.

16. Ramachandran S, Strange RC, Jones PW, Kalra S, Nayak D, Hawkins CP. Associations between onset age and disability in multiple sclerosis patients studied using MSSS and a progression model. Mult Scler Relat Disord. 2014 Sep;3(5):593–9.

17. Lublin FD, Reingold SC, others. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey. Neurology. 1996;46(4):907–911.

18. Tremlett H, Yinshan Zhao, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. Mult Scler. 2008 Apr;14(3):314–24.

19. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. Brain. 2006 Mar 1;129(3):606–16.

20. Vukusic S, Confavreux C. Histoire naturelle de la sclérose en plaques. Presse Médicale. 2010 Mar;39(3):359–62.

21. Lublin FD. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. Eur Neurol. 2014;72(s1):1–5.

22. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol. 2005 May;4(5):281–8.

23. 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 Mar;13(3):227–31.

24. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001 Jul;50(1):121–7.

25. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” Ann Neurol. 2005 Dec 1;58(6):840–6.

26. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011 Feb;69(2):292–302.

27. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of Multiple Sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. Lancet Neurol. 2016 Mar;15(3):292–303.

28. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018 Feb 1;17(2):162–73.

29. Brownlee WJ, Swanton JK, Miszkiel KA, Miller DH, Ciccarelli O. Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS? Neurology. 2016 Aug 16;87(7):680–3.

30. Tintore M, Otero-Romero S, Río J, Arrambide G, Pujal B, Tur C, et al. Contribution of the symptomatic lesion in establishing MS diagnosis and prognosis. Neurology. 2016 Sep 27;87(13):1368–74.

31. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. In: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2016 May 2]. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006921.pub3

32. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. The Lancet. 2015;386(9997):974–981.

33. Myhr KM, Mellgren SI. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand Suppl. 2009;(189):73–80.

34. Ziemssen T, De Stefano N, Pia Sormani M, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Kieseier BC. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. Mult Scler Relat Disord. 2015 Sep;4(5):460–9.

35. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. Neurology. 2010 Jan 5;74 Suppl 1:S17-24.

36. Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. Ann Neurol. 1999 Aug;46(2):197–206.

37. Simon KC, Schmidt H, Loud S, Ascherio A. Risk factors for multiple sclerosis, neuromyelitis optica and transverse myelitis. Mult Scler J. 2015 May 1;21(6):703–9.

38. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, Fuiani A, Zimatore GB, Tortorella C, et al. Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol. 2009 Oct;66(4):513–20.

39. Rudick RA, 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 Mar 2;354(9):911–23.

40. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. Neurology. 1999 Nov 10;53(8):1622–7.

41. Feinstein A, O'Connor P, Feinstein K. Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression A prospective investigation. J Neurol. 2002 Jul;249(7):815–20.

42. Aharoni R. The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond. Autoimmun Rev. 2013 Mar;12(5):543–53.

43. Flechter S, Kott E, Steiner-Birmanns B, Nisipeanu P, Korczyn AD. Copolymer 1 (glatiramer acetate) in relapsing forms of multiple sclerosis: open multicenter

study of alternate-day administration. Clin Neuropharmacol. 2002 Feb;25(1):11–5.

44. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. Lancet Neurol. 2008 Oct;7(10):903–14.

45. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al. Comparative efficacy of interferon β versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Sep;86(9):1016–20.

46. Alroughani R, Altintas A, Al Jumah M, Sahraian M, Alsharoqi I, AlTahan A, et al. Pregnancy and the Use of Disease-Modifying Therapies in Patients with Multiple Sclerosis: Benefits versus Risks. Mult Scler Int. 2016;

47. Ziemssen T, Neuhaus O, Hohlfeld R. Risk-benefit assessment of glatiramer acetate in multiple sclerosis. Drug Saf. 2001;24(13):979–90.

48. Hwang L, Orengo I. Lipoatrophy associated with glatiramer acetate injections for the treatment of multiple sclerosis. Cutis. 2001 Oct;68(4):287–8.

49. Fox RJ, Kita M, Cohan SL, Henson LJ, Zambrano J, Scannevin RH, et al. BG-12 (dimethyl fumarate): a review of mechanism of action, efficacy, and safety. Curr Med Res Opin. 2014 Feb 1;30(2):251–62.

50. Arnold DL, Gold R, Kappos L, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINE study. J Neurol. 2014;261(9):1794–802.

51. Miclea A, Leussink VI, Hartung HP, Gold R, Hoepner R. Safety and efficacy of dimethyl fumarate in multiple sclerosis: a multi-center observational study. J Neurol. 2016 Aug 1;263(8):1626–32.

52. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and Its Mechanism of Action in Multiple Sclerosis. Drugs. 2014;74(6):659–74.

53. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1293–303.

54. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Kappos L, Bouchard J-P, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. Neurology. 2016 Mar 8;86(10):920–30.

55. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurol Ther. 2014 Dec;3(2):133–8.

56. Mehling M, Kappos L, Derfuss T. Fingolimod for Multiple Sclerosis: Mechanism of Action, Clinical Outcomes, and Future Directions. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011 Oct;11(5):492–7.

57. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014 Jun;13(6):545–56.

58. Vollmer T, Stewart T, Baxter N. Mitoxantrone and cytotoxic drugs' mechanisms of action. Neurology. 2010;74(1 Supplement 1):S41–S46.

59. Hartung H-P, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. The Lancet. 2002 Dec 28;360(9350):2018–25.

60. Cohen BA, Mikol DD. Mitoxantrone treatment of multiple sclerosis: Safety considerations. Neurology. 2004 Dec;63(12).

61. Engelhardt B, Kappos L. Natalizumab: Targeting α4-Integrins in Multiple Sclerosis. Neurodegener Dis. 2007 Dec 14;5(1):16–22.

62. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):899–910.

63. Hoepner R, Faissner S, Salmen A, Gold R, Chan A. Efficacy and Side Effects of Natalizumab Therapy in Patients with Multiple Sclerosis. J Cent Nerv Syst Dis. 2014 Apr 28;6:41–9.

64. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies Results from AFFIRM and SENTINEL. Neurology. 2007;69(14):1391–1403.

65. Tavazzi E, Ferrante P, Khalili K. Progressive multifocal leukoencephalopathy: an unexpected complication of modern therapeutic monoclonal antibody therapies. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2011 Dec;17(12):1776.

66. Berger JR. Classifying PML risk with disease modifying therapies. Mult Scler Relat Disord. 2017 Feb 1;12:59–63.

67. Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, Tojo A. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patients. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2018 Jul 9;1352458518786075.

68. Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. Mult Scler Relat Disord. 2014 Jul;3(4):419–30.

69. Adang L, Berger J. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. F1000Research [Internet]. 2015 Dec 10 [cited 2018 Nov 12]; Available from: http://f1000research.com/articles/4-1424/v1

70. Paz SPC, Branco L, Pereira MA de C, Spessotto C, Fragoso YD. Systematic review of the published data on the worldwide prevalence of John Cunningham

virus in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Epidemiol Health. 2018;40:e2018001.

71. Raffel J, Gafson AR, Malik O, Nicholas R. Anti-JC virus antibody titres increase over time with natalizumab treatment. Mult Scler J. 2015 Dec 1;21(14):1833–8.

72. Gheuens S, Wüthrich C, Koralnik IJ. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Why Gray and White Matter. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2013;8(1):189–215.

73. Pietropaolo V, Prezioso C, Bagnato F, Antonelli G. John Cunningham virus: an overview on biology and disease of the etiological agent of the progressive multifocal leukoencephalopathy. New Microbiol. 2018;41(3):179–86.

74. Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, Gerber M, Liu M, Progressive Multifocal Leukeoncephalopathy Consortium. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. Ther Adv Neurol Disord. 2015 Nov;8(6):255–73.

75. Sørensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. Mult Scler J. 2012 Feb 1;18(2):143–52.

76. Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2014 Jun;27(3):246–59.

77. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2012;366(20):1870–1880.

78. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Pignolet B, Spadaro M, Go rlich D, Meinl I, et al. PML risk stratification using anti-JCV antibody index and L-selectin. Mult Scler J. 2016 Jul 1;22(8):1048–60.

79. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, Richman S, Pace A, Lee S, et al. Anti–JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol. 2014 Dec;76(6):802–12.

80. Schneider-Hohendorf T, Philipp K, Husstedt IW, Wiendl H, Schwab N. Specific loss of cellular L-selectin on CD4(+) T cells is associated with progressive multifocal leukoencephalopathy development during HIV infection. AIDS Lond Engl. 2014 Mar 13;28(5):793–5.

81. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Posevitz V, Breuer J, Göbel K, Windhagen S, et al. L-selectin is a possible biomarker for individual PML risk in natalizumab-treated MS patients. Neurology. 2013 Sep 3;81(10):865–71.

82. Spadaro M, Caldano M, Marnetto F, Lugaresi A, Bertolotto A. Natalizumab treatment reduces L-selectin (CD62L) in CD4+ T cells. J Neuroinflammation [Internet]. 2015 Aug 12 [cited 2016 May 31];12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4532246/

83. Pignolet B, Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Bucciarelli F, Biotti D, Averseng-Peaureaux D, et al. CD62L test at 2 years of natalizumab predicts progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology. 2016 06;87(23):2491–4.

84. Muñoz-Culla M, Irizar H, Castillo-Triviño T, Sáenz-Cuesta M, Sepúlveda L, Lopetegi I, et al. Blood miRNA expression pattern is a possible risk marker for natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patients. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2014 Dec;20(14):1851–9.

85. Hendel-Chavez H, Herve M-G de G de, Giannesini C, Mazet A-A, Papeix C, Louapre C, et al. Immunological Hallmarks of JC Virus Replication in Multiple Sclerosis Patients on Long-Term Natalizumab Therapy. J Virol. 2013 May 15;87(10):6055–9.

86. Perkins MR, Ryschkewitsch C, Liebner JC, Monaco MCG, Himelfarb D, Ireland S, et al. Changes in JC Virus-Specific T Cell Responses during Natalizumab Treatment and in Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. PLOS Pathog. 2012 Nov 8;8(11):e1003014.

87. Gheuens S, Bord E, Kesari S, Simpson DM, Gandhi RT, Clifford DB, et al. Role of CD4+ and CD8+ T-Cell Responses against JC Virus in the Outcome of Patients with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) and PML with Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. J Virol. 2011 Jul 15;85(14):7256–63.

88. Carotenuto A, Scalia G, Ausiello F, Moccia M, Russo CV, Saccà F, et al. CD4/CD8 ratio during natalizumab treatment in multiple sclerosis patients. J Neuroimmunol. 2017 Aug 15;309:47–50.

89. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, Kapoor R, Mazibrada G, Molyneux P, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Feb;87(2):117–25.

90. Prosperini L, Annovazzi P, Capobianco M, Capra R, Buttari F, Gasperini C, et al. Natalizumab discontinuation in patients with multiple sclerosis: Profiling risk and benefits at therapeutic crossroads. Mult Scler J. 2015 Nov 1;21(13):1713–22.

91. Capobianco M, di Sapio A, Malentacchi M, Malucchi S, Matta M, Sperli F, et al. No impact of current therapeutic strategies on disease reactivation after natalizumab discontinuation: a comparative analysis of different approaches during the first year of natalizumab discontinuation. Eur J Neurol. 2015 Mar;22(3):585–7.

92. Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, Gold R, Hartung H-P, Jeffery D, et al. MS disease activity in RESTORE A randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. Neurology. 2014;82(17):1491–1498.

93. Tur C, Tintoré M, Vidal-Jordana A, Castilló J, Galán I, Río J, et al. Natalizumab discontinuation after PML risk stratification: outcome from a shared and informed decision. Mult Scler J. 2012 Aug 1;18(8):1193–6.

94. Lanza Cariccio V, Bramanti P, Mazzon E. Biomarkers identification for PML monitoring, during Natalizumab (Tysabri®) treatment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2018 Feb 1;20:93–9.

UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRÉSIDENT DU JURY

CAEN, LE 4 DÉCEMBRE 2018

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTÉ
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE 4 DÉCEMBRE 2018

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.