



HAL
open science

Étude des facteurs pronostiques déterminant une réponse thérapeutique optimale chez les patients atteints de sclérose en plaques de forme récurrente rémittente traités par cladribine

Billel Berradj

► **To cite this version:**

Billel Berradj. Étude des facteurs pronostiques déterminant une réponse thérapeutique optimale chez les patients atteints de sclérose en plaques de forme récurrente rémittente traités par cladribine. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04653025

HAL Id: dumas-04653025

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04653025v1>

Submitted on 18 Jul 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Université de Picardie Jules Verne

UFR de Médecine

Année 2024

Numéro 2024 - 48

ETUDE DES FACTEURS PRONOSTIQUES
DETERMINANT UNE REPONSE
THERAPEUTIQUE OPTIMALE CHEZ LES
PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE EN
PLAQUES DE FORME RECURRENTE
REMITTENTE TRAITES PAR CLADRIBINE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 6 juin 2024 pour l'obtention du
Diplôme d'État de Docteur en Médecine, spécialité Neurologie.

Par Billel BERRADJ

| | | |
|-------------|------------------------|----------------------------|
| Président : | Pr Olivier GODEFROY | Professeur des Universités |
| Directeur : | Dr Abdullatif AL KHEDR | Praticien Hospitalier |
| Juges : | Pr Jean-Marc CONSTANS | Professeur des Universités |
| | Pr Jean SCHMIDT | Professeur des Universités |
| | Dr Maïté LIBESSART | Praticien Hospitalier |

Remerciements

Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Neurologie)

Directeur du Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies (UR UPJV 4559).

Chef du Service de Neurologie

Pôle "Autonomie"

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Monsieur Le Professeur,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie pour l'attention que vous avez portée pour ce travail et de votre aide notamment dans la réalisation des statistiques que vous avez abordées et traitées avec beaucoup d'attention.

Je vous remercie également pour votre accueil dans votre service de Neurologie du CHU d'Amiens et de votre bienveillance à l'égard des internes ainsi que de l'attention particulière que vous portez à notre formation et à notre parcours.

Merci pour tout l'enseignement et pour tous les staffs de Neurologie durant lesquels vous n'avez pas hésité à partager vos connaissances et votre expertise. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie

Coreponsable de l'équipe Universitaire CHIMERE

Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale

Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IRM de recherche du GIE Faire Faces

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie médicale)

Pôle Imagerie

Monsieur le Professeur,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie pour votre disponibilité, accessibilité et votre bienveillance. Je vous remercie également pour m'avoir accordé l'occasion de faire un semestre d'internat de Neuroradiologie au sein de votre service, un semestre durant lequel j'ai appris et j'ai acquis plusieurs connaissances en imagerie notamment l'IRM cérébrale grâce au partage de vos compétences et celles de toute votre équipe. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Médecine interne)

Chef du Service de Médecine interne.

Coordonnateur du DES de médecine interne et d'immunologie clinique.

RECIF (Réseau d'Épidémiologie Clinique International Francophone)

Monsieur Le Professeur,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre bienveillance, Veuillez croire professeur à l'assurance de ma profonde gratitude.

Madame le docteur Maïté LIBESSART

Pharmacien des Hôpitaux

CHU Amiens-Picardie

Madame le docteur,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre bienveillance, Veuillez croire, Madame, à l'assurance de ma profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Abdullatif AL KHEDR

Neurologue – Praticien des Hôpitaux (Service de Neurologie)

Responsable CRC SEP (Centre de Ressources et Compétences de la Sclérose En Plaques)

Responsable UF Recherche SEP au CHU d'Amiens.

Monsieur le Docteur Al khedr,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ma thèse. Je vous remercie pour votre accessibilité et, votre bienveillance. Je vous remercie également pour le temps que vous m'avez accordé pour la réalisation de ce travail. Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A ma famille,

Je vous remercie de m'avoir épaulé tout au long de mon cursus d'étude en médecine, j'ai partagé avec vous mon stress et mes angoisses des examens ainsi que la joie de la réussite.

Un remerciement particulier pour ma mère et mon père qui m'étaient d'un soutien indéfectible au cours des périodes les plus difficiles.

Merci à toi Malika pour ton soutien et pour tes prières si précieuses, tu as partagé avec moi des moments très importants dans mon parcours et tu as contribué à plusieurs succès, je ne saurais comment te remercier.

A mes chers frères et ma très chère petite sœur, merci pour votre présence, merci pour les partis de rigolades qui arrivent juste au bon moment pour soulager mes journées les plus remplies.

A tous les membres de ma famille, grand-mère et grand père, oncles et tantes, cousins et cousines, merci à vous tous pour votre présence et votre soutien.

A ma sœur Camellia partie jeune, je pense tout le temps à toi, à ma grand-mère Fatma avec qui j'ai été fusionnel, tu es toujours dans mes pensées, reposez-vous en paix.

A mes ami(e)s, avec lesquels j'ai partagé le parcours des études médicale, à toutes nos séances de BU et à toutes nos balades et nos potins, merci à vous tous. Je pense particulièrement à Hamza, Islem, Lydia et Lila qui ont su adoucir notre cursus, un grand merci à vous tous.

A tous mes amis, Farid, Aziz, Hamou, Massi, merci pour votre présence, votre soutien et votre humour.

CH de Saint Quentin.

A toute l'équipe médicale, le Dr Jean-Claude BOUFFETEAU chef de service, le Dr HOTA-Isabelle MELI-TADIDA, Le Dr Mathieu CROISILLE, le Dr Abdel-Nasser DAOUD, Le Dr Amr EL KHOULI, le Dr Bassam BOURGHOL le Dr Nathalie DEHAN, paramédicale et administrative du service de Neurologie du centre hospitalier de saint Quentin où l'histoire de mon internat à commencer. J'ai pu faire un an d'apprentissage de Neurologie au sein d'une équipe bienveillante et attentionnée, un grand merci à vous tous.

CHU d'Amiens.

A toute l'équipe médicale, paramédicale, et administrative du service de Neurologie vasculaire et générale du CHU d'Amiens dans lesquels j'ai passé deux semestres formidables au côté de mes chefs et des équipes soignantes attentionnées et bienveillantes, merci à vous tous. Je suis désolé pour mes gardes si chargées, mes entrées de minuit et de 4 h du matin et les sorties de dernières minutes !

A mes Seniors.

Merci à vous le Dr Sandrine CANAPLE et le Dr Chantal LAMY pour le partage de connaissances et de compétences, merci pour votre bienveillance à mon égard.

Merci à toi le Dr Claire LECLERCQ pour tous ce que tu m'as appris lors de mon semestre de Neurologie vasculaire et pour les belles gardes qu'on a faites ensemble même celle où on détient le record d'entrée (15 patients admis en Neurologie sur 24H !)

Dr COURSELLE ARNOUX Audrey, merci à toi pour ta bienveillance, ta gentillesse et ta bonté. Merci pour tous ce que tu m'as appris en Neurologie. Un grand merci pour toutes les prescriptions que tu m'as faites pour soulager mes migraines (et oui je fais partie des 50% de neurologues migraineux !),

Dr Elisa OUIN connue sous le pseudonyme Elisa de BICHAT (partie sur Paris), merci pour le semestre de Neurologie vasculaire et pour la garde qu'on a faite ensemble, merci pour tout ce que tu m'as transmis et enseigné.

Dr Melissa TIR, merci pour tout ce que vous m'avez appris en Neurologie, merci pour toutes les gardes qu'on a partagées ensemble. Un grand merci pour votre bienveillance, votre disponibilité et accessibilité.

Dr Mélanie BARBAY, merci pour tout ce que tu m'as appris sur mon semestre en Neurologie générale, merci pour le partage de connaissances et de compétences, merci pour le symposium que j'ai réalisé à la dernière minute, sans toi je n'aurais pas pu le faire. Je te remercie également pour ma première garde de Neurologie tu étais si bienveillante et si attentionnée, j'ai fait mon baptême sous ton égide.

Dr PERRON Alexandre, merci à toi pour les journées de Neurologie générale et les gardes qu'on a faites ensemble, merci pour tout ce que tu m'as transmis et enseigné, je pense souvent à notre dossier mystérieux dont le diagnostic restera inconnu, une chose est sûre c'est que tu as tout fait.

Dr MASMOUDI Ines, (toujours pleine d'énergie, mashallah) merci pour tout ce que tu as fait pour moi pour ma formation, Un grand merci pour tout l'enseignement que tu as assuré au cours de mon internat et pour le semestre de Neurologie générale, un grand merci également pour ton aide et ta générosité.

Dr Mickael Aubignat, merci pour tout ce que tu m'as appris durant mon semestre en Neurologie générale, merci pour l'enseignement que tu nous as assuré au cours de mon internat.

Dr BERRO Alexis, avec qui j'ai débuté mon internat à Saint Quentin, merci pour les moments passés en tant que Dr Junior à St Quentin puis en tant que Chef à Amiens, merci pour tout ce que tu m'as appris, merci pour ta bienveillance, ton accessibilité et ta disponibilité.

Dr LAWSON Bryan, Interne, puis DJ puis Chef, merci pour les moments d'internat qu'on a partagé notamment sur nos soirées de Neurologie, merci pour les 3 mois de neurologie vasculaire qu'on a passés ensemble en tant que DJ, merci pour toutes les postes gardes si bien chargées que j'ai récupéré le lendemain de tes gardes !

A mes co-internes :

A toi mon petit frère Jeremy NEEL avec lequel j'ai pris le premier train pour la première fois à destination d'Amiens, merci pour ton amitié ta fraternité et ton soutien, merci pour les bons moments qu'on a passé à l'internat ainsi qu'en Neurologie vasculaire et générale, merci pour les belles soirées d'internat et de Neurologie.

A toi Ranchika KARIYAWASAM, notre douce et belle Ranshika de Paris, merci pour tes messages de soutien et d'encouragement merci pour les allers-retours qu'on a faites ensemble à la DAM pour l'ouverture du poste en Neuroradiologie, merci pour les mois de Neurologie générale passés ensemble, merci pour les belles soirées de Neurologie qu'on a partagées ensemble.

Gabriel BERTOUILLE, mon cher Gabi, merci pour le semestre de neurophysiologie clinique qu'on partage ensemble, merci pour toutes les belles soirées de neurologie qu'on a passées ensemble. Un grand merci pour ton humour qui a permis d'adoucir nos journées les plus chargées.

Mr Grégoire CAPELLIER, notre chat blanc si mignon, merci pour ta gentillesse ! (# semestre 2 saint Quentin), merci pour les mois de Neurologie générale qu'on a passés ensemble, merci

pour les belles soirées de Neurologie ou d'internat # ta fameuse garde ! (Finalement il tient bien la route !).

A vous mes docteurs Juniors préférés, Dr SEMARD Valentine, Dr Ismaël NEJAAR, Dr Cédric CHALOIN, Dr Niels TRINCHARD, merci à vous tous pour les bons moments d'internats qu'on a partagés ensemble, vous avez apporté la douceur et la bonne ambiance à notre internat.

A toi Mr P.A CERVELLERA, merci pour les 3 mois de neurologie qu'on a partagés ensemble, merci pour ton humour, pour toutes les belles soirées de Neurologie # Thèse VS (casser la voix !), #JNLF2024.

A Celia (Ceci) et à toi Tristan merci pour le semestre de Neurologie vasculaire que j'ai partagé avec vous, merci pour les belles soirées notamment celle Hi coude ! (Tristan), merci à toi Ceci pour ta bonne humeur, la bonne ambiance de travail et l'année complète à l'internat en compagnie de Jeremy.

Merci à vous tous, Sirine, Karine Yohan, pour les bons moments passé en votre compagnie merci pour les belles soirées de Neurologie.

A Tom, Emma, Juan, Mohamed, Léa, Clémence merci à vous tous, je vous souhaite un excellent parcours.

Aux copains de l'internat, que j'ai rencontré à Saint Quentin ou à Amiens et qui ont permis d'adoucir mes semestres, Morgane, Lynda, Marine, Fabio, Elisa, Camille, Thomas, Marie, Cyrile, Mahiediene, Dalila, Safia, Camélia, Mathilde.... Merci à vous tous pour les moments sympathiques qu'on a partagés ensemble.

Au service de Neuroradiologie CHU d'Amiens :

A toute l'équipe médicale et paramédicale (manip radio) de la Neuroradiologie du CHU d'Amiens où j'ai passé un agréable semestre en compagnie de mes collègues Neuroradiologues.

Dr Brigitte DESCHEPPER, Dr Nicolas DELEVALE, Dr Amandine OSAER, Dr Simon BERNARD, Dr Amine ZEMANI, Dr Joffrey HERNU, Dr Cyrile BROUTIN, Dr Serge METANBOU, Dr P.O BOULET, Dr PARFAIT ASSAKO ELIE merci à vous tous pour tous ce que vous m'avaient appris, merci pour votre bienveillance.

Un grand merci également à mes co-internes en Neuroradiologie, Erwann, Adrien, Hamou, Clément, Ibrahima, Lauris avec lesquels j'ai passé de très bons moments.

A toute l'équipe médicale et paramédicale (techniciennes) du service de Neurophysiologie clinique) du CHU d'Amiens merci à vous tous pour votre partage de connaissance et pour votre bienveillance.

Merci à vous le Pr William SZURHAJ, le Dr Edward Philippe MERLE, le Dr Bertille PERIN, pour tout ce que vous m'avez appris, merci pour le savoir que vous m'avez transmis.

Dr Carole NOUBOUE, merci pour toutes les gardes qu'on a faites ensemble, Merci pour le partage de savoir et de connaissances et l'enseignement que tu nous as assuré, merci pour toutes les belles soirées de Neurologie # JNLF Paris 2024.

Dr Eva DIAB, Dr junior puis Cheffe, merci pour les ENMJ et les EEG de dernières minutes, merci pour les gardes qu'on a partagées ensemble, merci pour l'enseignement que tu nous as assuré. Merci pour l'ambiance que tu mets sur nos soirées de Neurologie.

Au Dr Simone CHEN avec qui j'ai partagé des gardes et des journées d'HDJ, merci pour le partage de connaissances et pour tout ce que tu m'as appris. J'espère que tu savoures ton installation.

Au Dr Mélodie MERCIER, partie également dans le libéral, merci pour les séances d'ENMJ que tu as partagés avec moi à Saint Quentin. Merci pour les connaissances que tu m'as transmises.

Aux Attachées de recherche du CRC SEP Amiens, Sabrina SEHAKI, Lucie LEVASSEUR, Amira ABDELLATIF, merci à vous toutes pour votre aide notamment dans le recueil des données, merci d'avoir partagé votre bureau avec moi, merci pour votre gentillesse et votre bienveillance.

Table des matières

| | |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| Remerciements | 2 |
| Table des abréviations ordre alphabétique | 14 |
| Listes des tableaux | 15 |
| Listes des figures | 16 |
| I. Introduction | 17 |
| 1. Généralité sur la sclérose en plaques..... | 17 |
| 2. Thérapie de reconstitution immunitaire (IRT) | 18 |
| 3. Mécanisme d'action de la cladribine..... | 20 |
| 4. Objectif de l'étude | 22 |
| II. Méthodologie | 23 |
| 1. Population..... | 23 |
| a. Critères d'inclusion | 23 |
| b. Critères d'exclusion..... | 23 |
| 2. Critères clinique ou radiologique d'activité de la SEP | 23 |
| a. Activité clinique | 23 |
| b. Activité radiologique..... | 24 |
| c. NEDA3..... | 24 |
| 3. Analyses statistiques | 24 |
| 4. Cadre légal..... | 25 |
| III. Résultats | 26 |
| 1. Caractéristiques de la population à l'inclusion | 26 |

| | | |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2. | Réponse thérapeutique, NEDA3 | 29 |
| a. | Analyse descriptive du NEDA3 | 29 |
| b. | Recherche de facteurs déterminant l'atteinte du NEDA : facteurs pronostiques du NEDA3 tous délais confondus (objectif principal) | 30 |
| c. | Recherche de facteurs déterminant l'atteinte du NEDA : facteurs pronostiques du NEDA3 à 18mois minimum..... | 34 |
| 3. | Raisons du choix thérapeutiques de la cladribine | 37 |
| 4. | Tolérance..... | 38 |
| 5. | Évolution du profil des patients traités par cladribine entre le 1er janvier 2021 et décembre 2023 (objectif secondaire) | 40 |
| 6. | Taux de poursuite et de maintien du traitement | 42 |
| IV. | Discussion | 43 |
| 1. | Comparaison des données avec la littérature | 43 |
| 2. | Forces et limites de l'étude..... | 45 |
| 3. | Perspectives..... | 46 |
| V. | Conclusion..... | 47 |
| | Bibliographie..... | 48 |

Table des abréviations ordre alphabétique

| | |
|---------|-------------------------------------------------------------------------|
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| CRC SEP | Centre Ressource et Compétence de Sclérose en Plaques |
| DMT | Disease Modifying Therapy, (traitement de fond) |
| EI | Effets Indésirables |
| HET | High Efficacy Treatment, traitement de haute efficacité |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| IRT | Immune Reconstitution Therapy, thérapie de reconstitution immunitaire. |
| JCV | John Cunningham virus |
| SEP | Sclérose en plaques |
| SEP-PP | Sclérose en plaques de forme primaire progressive |
| SEP-RR | Sclérose en plaques de forme récurrente rémittente |
| SEP-SP | Sclérose en plaques de forme secondairement progressive. |
| SNC | Système nerveux central |
| LEMP | Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive |
| MICI | Maladies inflammatoires chroniques intestinales |
| NEDA 3 | No Evidence of Disease Activity, pas de preuve d'activité de la maladie |
| RCP SEP | Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de Sclérose En Plaques |

Listes des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la population à l'inclusion.

Tableau 2 : Caractéristiques de la cohorte dans les deux sous-groupes ayant atteint ou non le NEDA3 tous délais confondus

Tableau 3 : Caractéristiques de la cohorte dans les sous-groupes ayant atteints ou non le NEDA3 après un cycle thérapeutique complet par la cladribine (année 1 et 2).

Listes des figures

Figure 1 : Schéma représentatif des 3 étapes de la reconstitution immunitaire

Figure 2 : Tableau récapitulatif sur le schéma thérapeutique et le rythme de surveillance du traitement par la cladribine

Figure 3 : Structure de la CLADRIBINE

Figure 4 : Schéma représentatif des mécanismes d'action de la CLADRIBINE

Figure 5 : Diagramme de Flux

Figure 6 : Pourcentage de patients ayant atteints le statut NEDA 3 en fonction du moment de l'évaluation clinico-radiologique après l'introduction du traitement par cladribine

Figure 7 : Pourcentage de patients n'ayant pas présenté d'activité clinique ou radiologique tout délais confondus.

Figure 8 : Représentation de la répartition des traitements avant l'introduction de la cladribine dans les deux groupes ayant atteint ou non le statut NEDA3.

Figure 9 : Représentation graphique du pourcentage des patients dans les deux groupes ayant atteints ou non le NEDA3 tous délais confondus avec une activité radiologique 1 an avant l'introduction de la cladribine.

Figure 10 : Raisons du choix du traitement par la cladribine.

Figure 11 : Représentation des différents effets indésirables rapportés sous traitement par la cladribine

Figure 12 : Représentation graphique de l'évolution de la moyenne d'âge des patients traités par la cladribine entre le 1er semestre 2021 et le 2eme semestre 2023.

Figure 13 A : Évolution du nombre des traitements antérieurs à la prescription de la cladribine entre le 1er semestre 2021 et le 2eme semestre 2023

Figure 13B : Évolution de la nature des traitements antérieurs à la prescription de la cladribine entre le 1er semestre 2021 et le 2eme semestre 2023.

Figure 14 : Diagramme de poursuite et de maintien du traitement par la cladribine

I. Introduction

1. Généralités sur la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire auto-immune chronique, démyélinisante et neurodégénérative du système nerveux central (SNC) dont l'étiologie exacte reste inconnue. Une origine multifactorielle est la plus plausible avec notamment l'intrication de causes environnementales auxquelles s'associe une prédisposition génétique(1). La SEP peut être à l'origine d'une invalidité grave et une mortalité prématurée (2), en effet l'inflammation peut toucher plusieurs parties du SNC et être à l'origine d'un déficit neurologique qui dépend de la localisation et de l'étendue de l'atteinte démyélinisante, le déficit peut être moteur, visuel, sensitif, vésico-sphinctérien, cognitif, etc. (3).

La prévalence de la maladie dans le monde a été estimée à 2,8 millions en 2020, environ 133 cas pour 100 000 habitants en Europe avec une augmentation significative au cours de la dernière décennie (4) (5). Elle atteint le plus fréquemment des patients jeunes entre 20 et 40 ans, avec une nette prédominance féminine, elle représente la première cause de handicap sévère non traumatique de l'adulte jeune(6).

La SEP peut se présenter sous plusieurs formes, rémittente récurrente (SEP-RR), primaire progressive (SEP-PP) ou secondairement progressive (SEP-SP). La forme SEP-RR est la présentation la plus fréquente, elle représente 85 % des cas (7). Le diagnostic repose sur des arguments cliniques, radiologique et biologique définis selon les critères diagnostiques de McDonald 2017 (8).

Bien qu'on ne dispose toujours pas d'un traitement curatif de la SEP, l'arsenal thérapeutique s'est nettement enrichi ces 20 dernières années, on dispose actuellement des traitements de fond de la maladie (DMT) de haute efficacité (HET), certains reposent sur une immunosuppression continue comme le fingolimod, l'ozanimod, le natalizumab, l'ocrelizumab, l'ofatumumab, d'autres reposent sur une immunosuppression transitoire avec un effet rémanent comme l'alemtuzumab, la mitoxantrone, la cladribine, la greffe de cellule souche

hématopoïétique (CSH), ils sont considérés comme des traitements de reconstitution immunitaire (7).

2. Thérapie de reconstitution immunitaire (IRT)

Les traitements de reconstitution immunitaire (IRT) sont des traitements administrés de manière intermittente pendant de courtes périodes pour produire des effets à long terme sur le système immunitaire. Leurs mécanismes d'action reposent sur la réduction, le repeuplement et la reconstitution des lymphocytes ce qui conduit à la restauration qualitative des fonctions immunitaires effectrices en ce qui concerne les défenses de l'organisme contre les agressions externes (infection, vaccin.) ou internes (néoplasies, auto-immunité) (cf. figure 1). Le système immunitaire une fois reconstitué, il est à la fois qualitativement et quantitativement différent de celui d'avant le traitement, ce qui explique une efficacité soutenue et/ou une rémission prolongée à distance de la cure (9).

Les IRT présentent plusieurs avantages notamment celui en rapport avec la réduction des effets indésirables (EI) liés à l'immunosuppression continue. Le risque d'EI associés aux IRT est plus élevé au cours de la période post-traitement initiale et diminue avec le temps alors que celui lié au traitement par une immunosuppression continue augmente proportionnellement avec l'exposition cumulée (9). Le traitement par la cladribine permet une immunosuppression transitoire ce qui réduit le risque des effets indésirables en particulier les risques infectieux au long cours liés à une immunosuppression continue(10).

Defining an immune reconstitution therapy (IRT): the 3 Rs

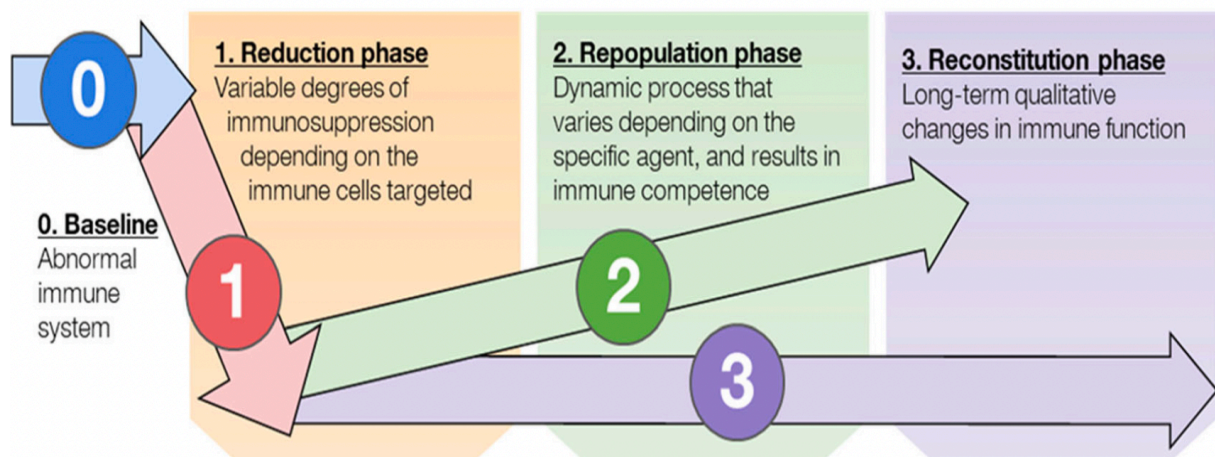


Figure 1 : Schéma représentatif des 3 étapes de la reconstitution immunitaire (3R) d'après Gavin GIONANNONI et JOELA Mathews Neurology and Therapy mars 2022. 3R : Réduction, repeuplement et reconstitution.

La cladribine représente une forme orale sélective et très efficace d'IRT qui a eu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe en 2017; publication au journal officiel et disponibilité sur le marché Français à partir du 11 mars 2021 pour le traitement des patients atteints de SEP active. Cette molécule cible le système immunitaire adaptatif avec un effet sur les lymphocytes T et B et épargne les cellules immunitaires innées. Les patients n'ont besoin que de 4 semaines de traitement reparties sur deux ans avec une dose cumulée de 3,5/kg (11) ce qui permettrait l'amélioration de l'observance thérapeutique. Par ailleurs le traitement par la cladribine est associé à une charge de surveillance inférieure à celle de nombreux autres DMT (cf. figure 2).

Dans les essais pivots (CLARITY, CLARITY extension et ORACLE MS), le traitement par la cladribine a démontré une efficacité significative par rapport au placebo pour réduire le taux de rechute, la progression du handicap et l'aggravation de la charge lésionnelle à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez les personnes atteintes de SEP-RR avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg répartie sur 2 ans (semaine 1 et 5 de l'année 1 et 2) avec un très bon profil de tolérance (lymphopénie transitoire) (12) (13). L'étude CLARITY Extension a montré des effets durables sur les résultats cliniques et IRM au cours d'un suivi supplémentaire de 96 semaines sans avoir besoin d'un retraitement (13).










| | Prior to treatment initiation | Month 1 Week 1 | Month 2 Week 1 | Month 3 | Month 4 | Month 5 | Month 6 | Month 7 | Month 8 | Month 9 | Month 10 | Month 11 | Month 12 |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------|----------|----------|----------|
| Year 1 |  MRI |  Lymphocyte count |  5 Days |  5 Days | No additional monitoring required | | |  Lymphocyte count | No additional monitoring required | | | | |
| Year 2 |  Lymphocyte count |  5 Days |  5 Days |  Lymphocyte count | | | | Following completion of the 2 treatment courses, no further treatment with cladribine tablets or additional monitoring is required | | | | | |
| Year 3 | | | | | | | | | | | | | |
| Year 4 | | | | | | | | | | | | | |

Figure 2 : Tableau récapitulatif sur le schéma thérapeutique et le rythme de surveillance du traitement par la cladribine. Gavin GIONANNONI et JOELA Mathews Neurology and Therapy mars 2022.

3. Mécanisme d'action de la cladribine

La cladribine est une pro drogue, c'est un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine (un des nucléosides qui intervient dans la synthèse des acides nucléique). Elle présente une substitution chlorée au sein du noyau purique ce qui la protège contre la dégradation par l'adénosine désaminase et ce qui augmente le temps de séjour intracellulaire de la prodrogue (cf. figure 3).

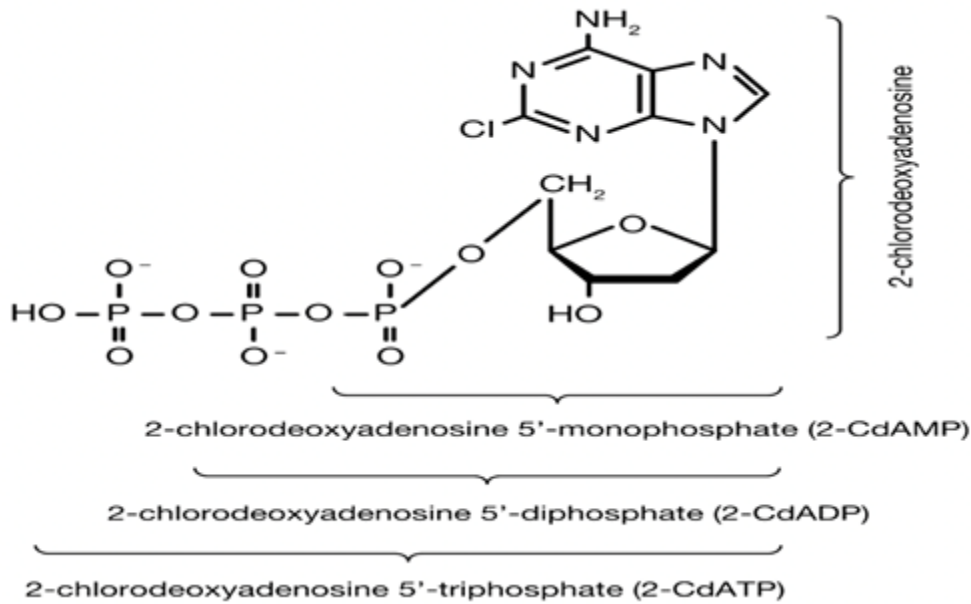


Figure 3 : Structure de la cladribine. Thomas P et al. Neuropharm 2011

La phosphorylation ultérieure de cladribine en sa forme active triphosphate, la 2-chlorodésoxyadénosine triphosphate (2-Cd-ATP), se produit efficacement dans les lymphocytes du fait de leur teneur élevée en désoxycytidine kinase (DCK) et relativement faible en 5'-nucléotidase (5'-NTase). Une proportion élevée de la DCK par rapport à la 5'-NTase favorise l'accumulation de 2-Cd-ATP, rendant les lymphocytes particulièrement sensibles à la mort cellulaire.

La désoxycytidine kinase est l'enzyme limitant le taux de conversion de la prodrogue cladribine en sa forme active triphosphate, entraînant une déplétion sélective des lymphocytes T et B mitotiques et non mitotiques. La 2-Cd-ATP exerce une action directe et indirecte sur la synthèse, la réparation de l'ADN et la fonction mitochondriale, il s'agit là du mécanisme d'action à l'origine de l'induction de l'apoptose.

Dans les cellules mitotiques, la 2-Cd-ATP perturbe la synthèse de l'ADN en inhibant la ribonucléotide réductase et en faisant concurrence à la désoxyadénosine triphosphate pour être incorporée dans l'ADN par les ADN polymérase. Dans les cellules non-mitotiques, la cladribine provoque des cassures monobrins de l'ADN, une consommation rapide du nicotinamide adénine dinucléotide, une déplétion de l'ATP et la mort cellulaire. Certains éléments indiquent que la cladribine peut également provoquer directement une apoptose dépendante et indépendante des caspases via la libération de cytochrome C et des facteurs inducteurs d'apoptose dans le cytosol des cellules non-mitotiques (cf. figure 4).

La physiopathologie de la SEP fait intervenir une succession complexe d'événements au sein de laquelle différents types de cellules immunitaires, y compris les lymphocytes T et B auto réactives jouent un rôle clé. Le mécanisme par lequel la cladribine exerce ses effets thérapeutiques dans la SEP n'est pas entièrement élucidé mais il semblerait que son effet prépondérant sur les lymphocytes B et T vient interrompre la cascade d'événements immunitaires jouant un rôle central dans la SEP.

Les variations des niveaux d'expression de la DCK et des 5'-NTases selon les sous-types de cellules immunitaires pourraient expliquer les différences de sensibilité des cellules immunitaires à la cladribine. En raison de ces niveaux d'expression, les cellules du système immunitaire inné sont moins affectées que les cellules du système immunitaire adaptatif (14,15).

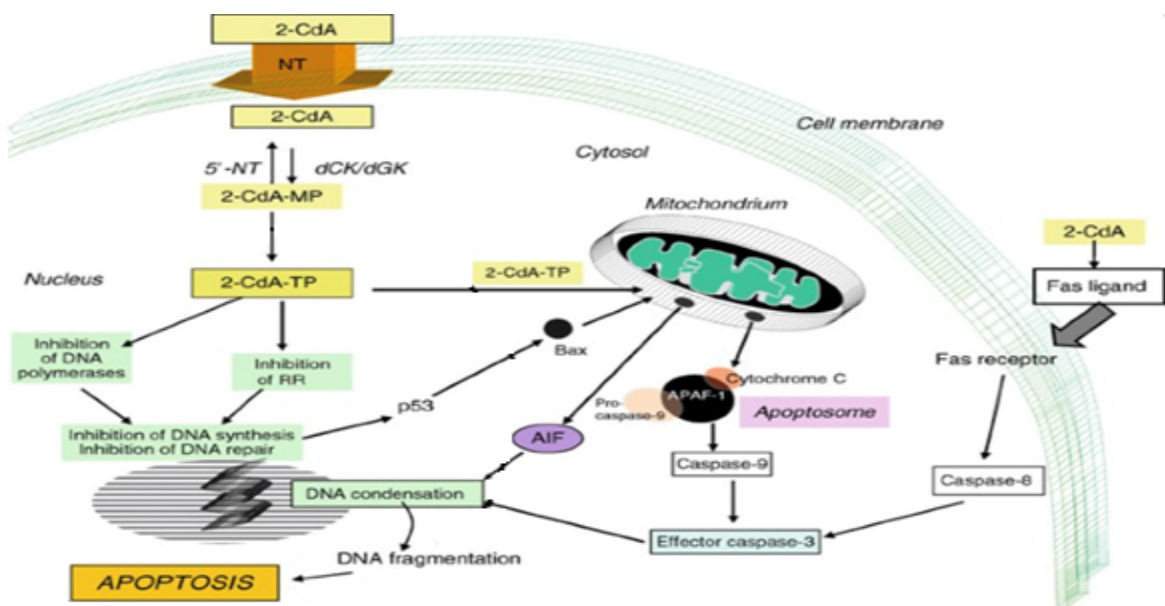


Figure 4 : Schéma représentatif des mécanismes d'action de la cladribine. Encyclopédie of cancer.

4. Objectif de l'étude

Le paysage thérapeutique de la SEP-RR s'est considérablement élargi ces dernières années et le choix du traitement représente un défi pour le neurologue. Ce choix repose sur des facteurs liés à la sévérité de la maladie, les comorbidités du patient, les préférences des patients en matière de mode de vie. Le choix d'un traitement hautement efficace dans les formes actives de SEP-RR, tel que la cladribine, se justifie par l'intérêt de stopper l'inflammation à la phase initiale de la maladie lorsque l'activité inflammatoire semble être la plus importante dans l'histoire de la pathologie démyélinisante (10) (16).

Le profil des patients qui seraient des bons candidats à un traitement de reconstitution immunitaire par la cladribine est un sujet qui suscite plusieurs débats et études de cohortes. En effet certains travaux rapportent que des facteurs liées à l'âge, à l'ancienneté et à la sévérité de la maladie ainsi qu'à l'historique des traitements antérieurs seraient des facteurs pronostiques déterminant la réponse thérapeutique à la cladribine (17).

L'objectif principal de notre étude était d'identifier les facteurs pronostiques déterminant une réponse thérapeutique optimale chez les patients atteints d'une SEP-RR traités par la cladribine. Plusieurs objectifs secondaires ont été définis, d'abord recenser les raisons du choix thérapeutique par la cladribine et les principaux effets indésirables rapportés dans notre cohorte, puis décrire l'évolution au fil du temps entre janvier 2021 et décembre 2023 du profil des patients chez qui le traitement par la cladribine a été validé et prescrit, enfin mesurer le taux de maintien et de poursuite du traitement par la cladribine.

II. Méthodologie

1. Population

a. Critères d'inclusion

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique, incluant des patients âgés de 18 à 65 ans répondant au diagnostic de SEP-RR, selon les critères de Mac Donald 2017 (8) suivis au CHU d'Amiens Picardie ou au Centre Hospitalier de Saint-Quentin dont le dossier médical a été validé en RCP SEP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire sur la Sclérose en Plaques) pour la prescription d'un traitement par la cladribine sur la période de juin 2020 à mars 2024.

b. Critères d'exclusion

Nous avons exclu les patients qui présentent une autre forme de SEP (SEP-PP ou SEP-SP), nous avons exclu des analyses statistiques concernant l'efficacité les patients n'ayant pas reçu un premier cycle complet de cladribine et les patients n'ayant pas encore eu d'évaluation clinique et radiologique à 6 mois après le début de traitement, ces derniers sont inclus dans l'analyse concernant les objectifs secondaires. Enfin les patients n'ayant pas encore pris de traitement ou n'ayant pas donné leurs consentements à l'utilisation de leurs données ou dont les données sont incomplètes ont été exclus de l'étude.

2. Critères clinique ou radiologique d'activité de la SEP

a. Activité clinique

Nous avons défini l'activité clinique comme la notification dans le dossier du patient la survenue d'une poussée, ou de l'aggravation du handicap sur le score EDSS.

La poussée est définie par l'apparition d'un nouveau déficit neurologique ou la réapparition d'un déficit antérieur connu dans un contexte d'apyrexie et en dehors de toute infection, la symptomatologie doit évoluer sur une période minimale de 24h.

La progression du handicap est définie par l'aggravation de l'EDSS constaté au cours de la consultation de réévaluation et de suivi après introduction de la cladribine (à 6 mois ; 12 mois, 18 ou 24 mois), l'aggravation de l'EDSS est considérée significative si le patient présente une majoration de 1.5 point de son score s'il avait initialement un EDSS à 0 à l'introduction de la cladribine, de 1 point chez les patient ayant un EDSS entre 1 et 5 et de 0.5 point chez les patient ayant un EDSS supérieur ou égale à 5.5 au début du traitement par la cladribine.

b. Activité radiologique

L'activité radiologique est définie par la présence de nouvelles lésions T2 non visible sur la précédente IRM (IRM avant introduction de la cladribine), l'élargissement de lésions T2 préexistantes, ou la présence d'une lésion rehaussée après injection du gadolinium sur l'IRM.

c. NEDA3

Le NEDA 3 est l'acronyme de (No Evidence of Disease Activity) qui signifie l'absence d'activité clinique (poussée ou d'aggravation du handicap sur l'échelle EDSS) et l'absence également de l'activité radiologique (absence d'élargissement ou d'apparition de nouvelles lésions T2 et/ou un rehaussement au gadolinium à l'IRM de contrôle).

Dans notre étude on a classé la cohorte en plusieurs groupes de NEDA 3 selon la disponibilité des données d'évaluation clinique et radiologique (6mois, 12 mois, 18 mois et à 24 mois) après l'introduction du traitement par la cladribine. Un groupe intitulé NEDA 3 tous délais confondus a été créé, il regroupe tous les patients quelques soit leur statut NEDA 3 à la dernière évaluation disponible (6-12-18 ou 24 mois). Un autre groupe NEDA3 à 18 mois minimum a été également individualisé pour l'analyse, il concerne les patients ayant reçu un cycle complet (année 1et 2) de la cladribine et une évaluation à 18 mois minimum. L'activité dans le groupe NEDA 3, 18 mois minimum était définie comme l'apparition d'une activité clinique et ou radiologique entre 6 mois et 18 ou 24 mois (après l'IRM de rebaseline).

Nous avons dans un premier temps réalisé une analyse descriptive de l'atteinte du NEDA3, puis nous avons réalisé une comparaison entre les deux sous-groupes selon l'atteinte ou non du NEDA3.

3. Analyses statistiques

Concernant les statistiques descriptives, pour les variables ordinales les valeurs ont été données par la médiane avec premier et troisième quartiles. Pour les variables continues, les valeurs ont été données par leur moyenne \pm écart type.

Des tests statistiques analytique dans un cadre exploratoire ont été réalisé à l'aide du logiciel SPSS (SAS 7.1) avec réalisation notamment de test χ^2 et exacte de Fisher. Le seuil de significativité $p \leq 0,05$ a été utilisé.

4. Cadre légal

Notre étude a bénéficié d'une autorisation auprès de la DRCI du CHU D'Amiens Picardie, elle est enregistrée sous le numéro PI2023_843_0170. Les patients ont bénéficié d'une note d'information avant l'utilisation de leurs données médicales, ils étaient libres d'accepter ou de refuser l'utilisation de leurs données médicales et démographiques nécessaires pour notre étude. Les données des patients recueillies ont été anonymisées, elles sont accessibles uniquement par les investigateurs de l'étude.

III. Résultats

1. Caractéristiques de la population à l'inclusion

Nous avons inclus 38 patients entre juin 2020 et mars 2024 dont la prescription de cladribine a été réalisée au sein du CRC-SEP du CHU d'Amiens Picardie. Nous avons exclu 6 patients des analyses statistiques concernant l'efficacité, 2 patients n'ayant pas reçu le premier cycle complet de la cladribine avec un arrêt précoce du traitement, un patient dont les données à 6 mois n'étaient pas encore disponibles, un patient dont les données cliniques étaient manquantes, deux patients avaient décalé la date de la prise du traitement (une patiente avait une lésion thoracique en cours d'exploration, un patient n'avait pas encore réalisé tout le bilan de traitement de deuxième ligne ainsi que la vaccination de l'hépatite B par négligence). Nous avons inclus dans les autres analyses (objectifs secondaires) tous les patients ayant pris au moins 1 comprimé de cladribine et chez qui on dispose du dossier médical complet soit 35 patients.

Aucun patient n'a refusé l'utilisation des données rétrospectives, et aucun patient ne présentait une forme progressive. Au total, concernant l'efficacité, on dispose des données de 32 patients à 6 mois et tous délais confondus, de 27 patients à 12 mois, de 18 patients à 18 mois et de 8 patients à 24 mois comme illustré sur le Flow Chart (cf. figure 5, diagramme de flux).

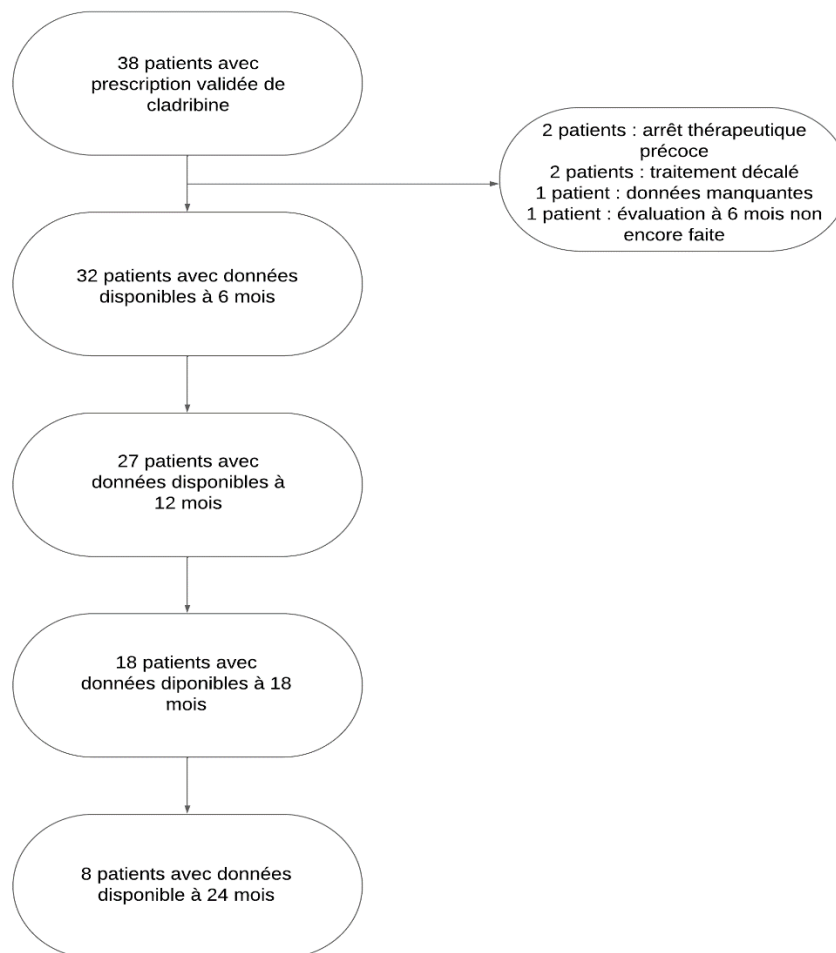


Figure 5 : Diagramme de flux

L'âge moyen des patients était de 42,4 ans, il y avait 5 hommes (15,6%) et 27 femmes (84,4%). La durée moyenne depuis le début de la maladie et la prise du premier comprimé de cladribine était 10.9 ans, le délai moyen depuis le diagnostic de SEP et l'introduction de la cladribine était à 8.9 ans. L'EDSS médian était de 2.5.

Le taux annualisé de poussée moyen la dernière année avant l'introduction du traitement par cladribine était 0,9. Il y avait 64,3% de patients qui avaient une activité à l'IRM l'année précédant l'instauration du traitement par la cladribine (données disponibles chez 28 patients). Le statut NEDA3 était atteint dans l'année précédant le traitement chez 16,7% patients.

Le nombre moyen de traitement antérieur avant la cladribine était de 2,5. Il y avait 15,6% patients naïfs de tout traitement, 84,4% patients avaient reçu au moins un traitement avant la cladribine, 46,1 % était sous traitement de haute efficacité (ocrelizumab, ofatumumab,

fingolimod, natalizumab) avant le relai par cladribine, 37,5 % le relai faisait suite à un traitement dit de plateforme ou de moyenne efficacité soit (interféron β , acétate de glatiramère, tériflunomide, diméthyle fumarate). L'ensemble des résultats sont disponibles dans le tableau 1.

| Données | Valeurs |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Données démographiques | |
| Age, m +/- DS (années) | 42 \pm 10,9 |
| Homme, n (%) | 5 (15,6) |
| Femme, n (%) | 27 (84,4) |
| Activité professionnelle, n (%) | 24 (75) |
| Données cliniques de la maladie à l'instauration de la cladribine | |
| Durée d'évolution de la maladie depuis les premiers symptômes m \pm DS (années) | 10,9 \pm 8,4 |
| Durée d'évolution de la maladie depuis le diagnostic m \pm DS (années) | 8,9 \pm 8,5 |
| EDSS médian md [Q1-Q3] | 2.5 [1.5 – 4.0] |
| Taux annualisé de poussée moyen la dernière année avant la cladribine, m | 0,9 |
| Traitement de fond antérieur | |
| Naïf, n (%) | 5 (15,6) |
| Switch après 1 ligne thérapeutique n (%) | 8 (25) |
| Switch après 2 lignes thérapeutiques ou plus n (%) | 19 (59,4) |
| Switch après traitement de plateforme, n (%) | 12 (37,5) |
| Switch après traitement haute efficacité, n (%) | 15 (46,1) |
| Données IRM dans l'année avant instauration cladribine | |
| Lésions actives (nouvelles lésions T2 et ou lésions rehaussées au gadolinium) | |
| Supratentorielle, n (%) (données de 32 patients) | 15 (46,9) |

| | |
|-------------------------------------------------------------|------------|
| Infratentorielle, n (%) (données de 32 patients) | 12 (37,5) |
| Médullaire, n (%) (données de 24 patients) | 5 (15,6) |
| Toute activité IRM confondue n (%) (données de 28 patients) | 18 (64,3%) |

Tableau 1 : Caractéristiques de la population à l'inclusion.

n = nombre, m = moyenne, DS = Déviation Standard, md = médiane, Q1 = premier quartile, Q3 = troisième quartile. EDSS: Expanded Disability Status Scale.

2. Réponse thérapeutique, NEDA3

a. Analyse descriptive du NEDA3

Le NEDA3 était atteint chez 75% des patients (24 patients / 32) à 6 mois, 22/27 (81%) patients à 12 mois, 13/18 (72%) à 18 mois, (4/8) 50% à 24 mois. Le pourcentage de patients ayant atteint le NEDA 3 tous délais confondus était de 21/32 (66%). Les résultats sont représentés dans la figure 6.

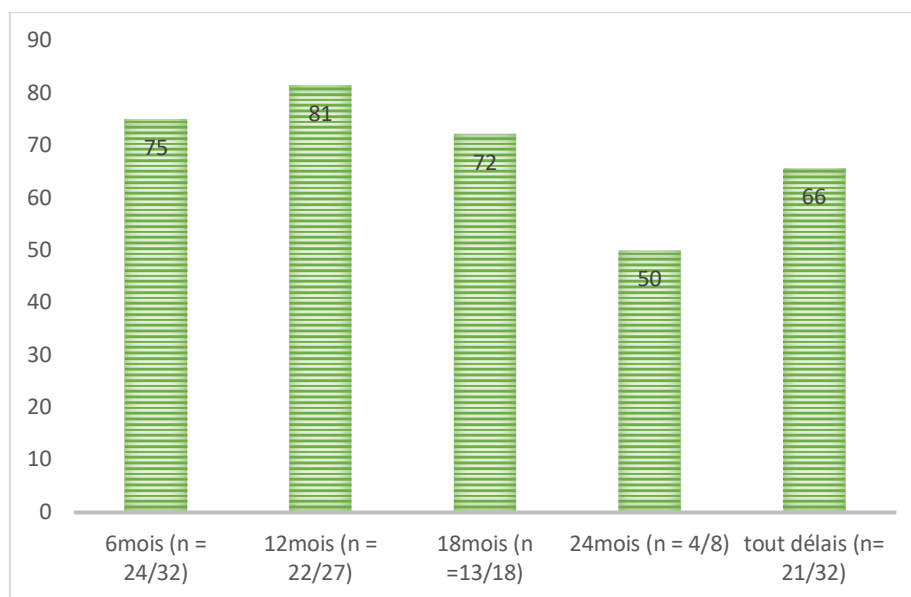


Figure 6 : Pourcentage de patients ayant atteints le statut NEDA 3 en fonction du moment de l'évaluation clinico-radiologique après l'introduction du traitement par cladribine

L'EDSS était stable ou amélioré chez 94 % des patients lors de la dernière visite disponible après l'introduction de la cladribine, 78% n'ont pas présenté de poussée et 72% n'ont pas d'activité radiologique à l'IRM de contrôle après la cladribine (figure 7).

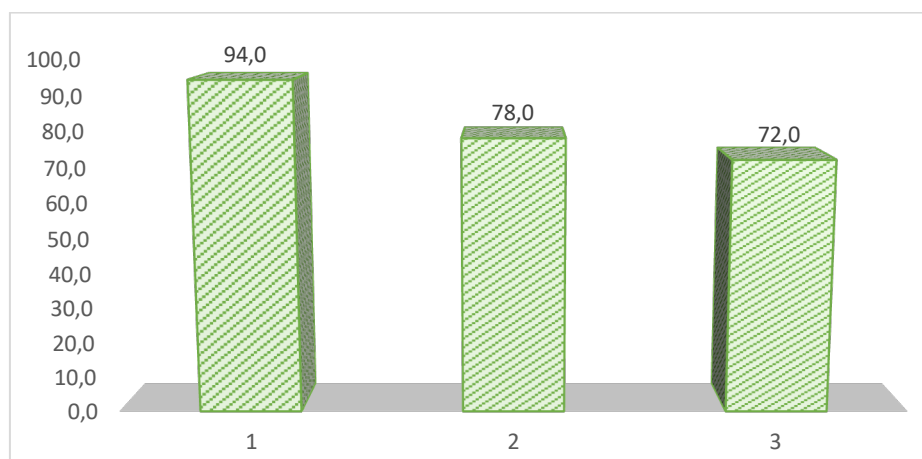


Figure 7 : Pourcentage de patients n'ayant pas présenté d'activité clinique ou radiologique tous délais confondus. Groupe 1 : EDSS 2 : Pousée clinique 3 : Activité radiologique

b. Recherche de facteurs déterminant l'atteinte du NEDA : facteurs pronostiques du NEDA3 tous délais confondus (objectif principal)

Nous avons analysé l'association possible des facteurs démographiques, cliniques et radiologiques ainsi que l'historique thérapeutique des patients notamment le statut naïf de traitement ainsi que la nature du traitement précédant l'instauration de la cladribine (traitement de haute ou de moyenne efficacité) et l'atteinte du NEDA3 **tableau 2**.

Le NEDA 3 avait été atteint chez 21/32 patients (66%) tous délais confondus. La moyenne d'âge des patients dans le groupe ayant atteint le NEDA 3 était de 44 ans versus 39,5 ans dans le groupe n'ayant pas le NEDA 3. Sur les 5 hommes de notre cohorte il y avait 4 qui n'avait pas atteint le statut NEDA 3 lors de la dernière évaluation clinico-radiologique, le sexe ratio dans le groupe ayant atteint le NEDA 3 était de 0,05 contre 0,57 dans le groupe n'ayant pas atteint le NEDA3, Le pourcentage de patients avec activité professionnelle dans le groupe ayant atteints le NEDA3 était de 71,4% versus 81,2 dans le groupe n'ayant pas le NEDA3. La durée moyenne depuis l'apparition des premiers symptômes de la SEP était pratiquement la même dans les deux groupes elle était à 11,3 ans dans le groupe ayant atteint le NEDA3 versus 10,2 ans dans l'autre groupe. La durée moyenne depuis le diagnostic de SEP par rapport à l'introduction de la cladribine était au pourtour des 9 ans dans les deux groupes, on n'a pas observée de différence importante de délais d'évolution de la SEP entre les deux groupes.

L'EDSS moyen était de 2.8 dans le groupe ayant atteint le NEDA3 versus 2,5 dans le groupe n'ayant pas le NEDA3. La gravité du handicap sur l'échelle EDSS était pratiquement similaire dans les deux groupes. Les tests statistiques étaient non significatifs sur l'ensemble de ces facteurs étudiés.

Le taux annualisé de poussée moyen la dernière année avant l'introduction de la cladribine était à 1,09 dans le groupe n'ayant pas atteint le NEDA3 contre 0,85 dans le groupe ayant le statut NEDA3, on remarque un taux annualisé de poussée plus important dans le groupe qui n'a pas atteint le NEDA3 à la dernière évaluation clinique disponible. Trois patients sur les 5 patients naïfs de traitement enregistré dans notre cohorte n'ont pas atteint le NEDA 3.

| | NEDA3 tous délais | NEDA3 atteint | NEDA3 non atteint |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|
| Facteurs étudiés | | | |
| Patients, n (%) | | 21(66) | 11(34) |
| Age, m +/- DS (années) | | 44 ± 11 | 39.5 ± 11.5 |
| Homme, n (%) | | 1(4,8) | 4 (36,4) |
| Femme, n (%) | | 20 (95.2) | 7 (63,6) |
| Sexe ratio H/F | | 0,05 | 0,57 |
| Activité professionnelle, n (%) Patients avec une activité professionnelle | | 15 (71,4) | 9 (81,8) |
| Durée d'évolution de la maladie depuis les premiers symptômes m ± DS (années) | | 11,3 ± 8,8 | 10,2 ± 7,8 |
| Durée d'évolution de la maladie depuis le diagnostic m ± DS (années) | | 9,1 ± 8,6 | 8,5 ± 8,5 |

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
| EDSS médian avant la cladribine m ± DS | 2,8 ± 1,8 | 2,5 ± 1,8 |
| Taux annualisé de poussée 1 an avant le traitement, m | 0,85 | 1,09 |
| Traitement de fond antérieur | | |
| Naïf, n (%) | 2 (9,5) | 3 (27,3) |
| Switch après 1 ligne thérapeutique n (%) | 5 (23,9) | 3 (27,3) |
| Switch après 2 lignes thérapeutiques ou plus n (%) | 14 (66,7) | 5(45,5) |
| Switch après traitement de plateforme, n (%) | 10 (47,6) | 2(18,2) |
| Switch après traitement haute efficacité, n (%) | 9 (42,9) | 6 (54,5) |
| Lésions actives (nouvelles lésions T2 et ou lésions rehaussées au gadolinium) 1 an avant introduction de la cladribine | | |
| Supratentorielle, n (%) (données de 32 patients) | 8 (38,1) | 7 (63,6) |
| Infratentorielle, n (%) (données de 32 patients) | 5 (23,8) | 7 (63,6) |
| Médullaire, n (%) (données de 24 patients disponibles 15 ont atteints le NEDA3, 9 n'ont pas le NEDA3) | 3 (20) | 2 (22,2) |
| Toute activité IRM confondue n (%) (données de 28 patients disponibles, 18 ayants atteints le NEDA3, 10 n'ont pas le NEDA3) | 9 (50) | 9 (90) |

Tableau 2 : Caractéristiques de la cohorte dans les deux sous-groupes ayant atteint ou non le NEDA3 tous délais confondus. n = nombre, m = moyenne, DS = Déviation Standard, md = médiane, Q1 = premier quartile, Q3 = troisième quartile., EDSS : Expanded Disability Status Scale.

Dans le groupe de patient n'ayant pas atteint le statut NEDA3, 54,5% avaient un traitement de haute efficacité avant l'introduction de la cladribine versus 42,9% dans le groupe ayant atteint le NEDA3. Le pourcentage de patients dans le groupe ayant atteint le NEDA3 chez qui le traitement par la cladribine faisait suite à un traitement de plateforme ou de moyenne efficacité était de 47,6% contre 18,2% dans l'autre groupe qui n'a pas atteint le NEDA3, la différence est importante mérite une attention particulière (cf. Figure 8). 45,5% des patient n'ayant pas atteint le NEDA3 avaient reçu minimum 2 traitements avant la cladribine versus 66,7% dans le groupe ayant atteint le NEDA3, les deux groupes avait une grande proportion de patient qui avaient reçu plusieurs traitements avant la cladribine. Les tests statistiques étaient non significatifs.

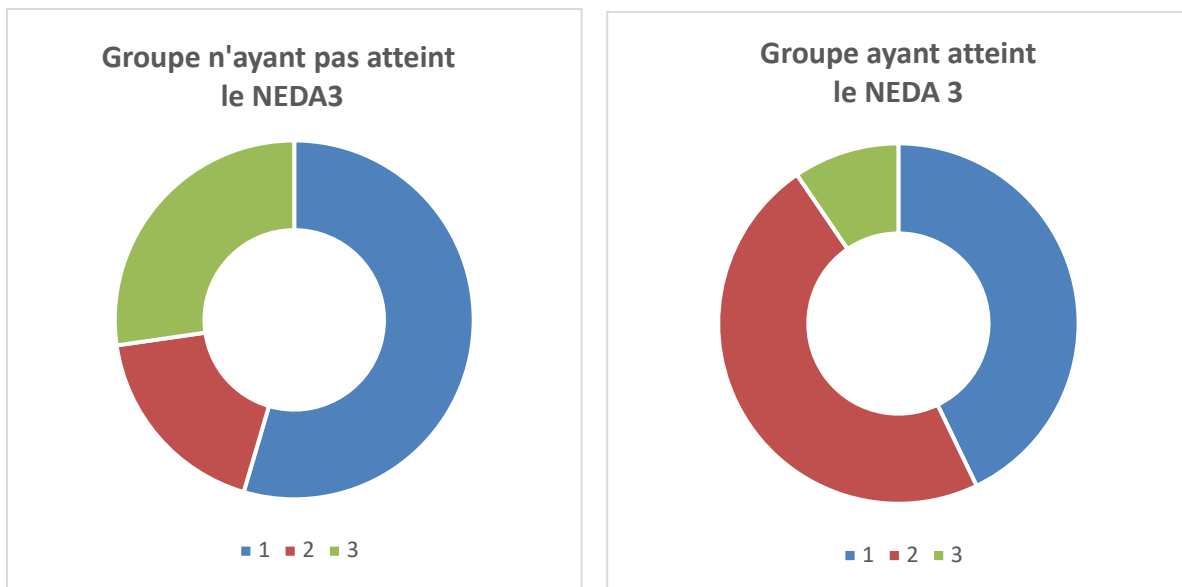


Figure 8 : Représentation de la répartition des traitements avant l'introduction de la cladribine dans les deux groupes ayant atteint ou non le statut NEDA3. (HET : Traitement de haute efficacité)

- 1 : Relais HET
- 2 : relais plateforme
- 3 : Naïf de traitement.

Dans le groupe n'ayant pas atteint le NEDA3, 90% des patients avaient une activité radiologique 1 an avant l'introduction de la cladribine versus 50% des patient dans le groupe ayant atteint le statut NEDA3. On remarque une activité IRM importante 1 an avant l'instauration de la cladribine dans le groupe n'ayant pas atteint le statut NEDA3 par rapport à

l'autre groupe, le test statistique était significatif ($p = 0,048$). Nous avons remarqué également que l'activité IRM cérébrale dans la fosse cérébrale postérieure était plus marquée dans le groupe n'ayant pas atteint le statut NEDA3 (63,6% versus 23,8% dans le groupe avec un statut NEDA3 atteint, le test statistique était dans la limite de significativité ($p = 0,053$). Les résultats sont néanmoins à interpréter avec beaucoup de prudence dans les deux sens vu la taille faible de l'échantillon. Les résultats sont disponibles dans le **tableau 2** et **la figure 9**).

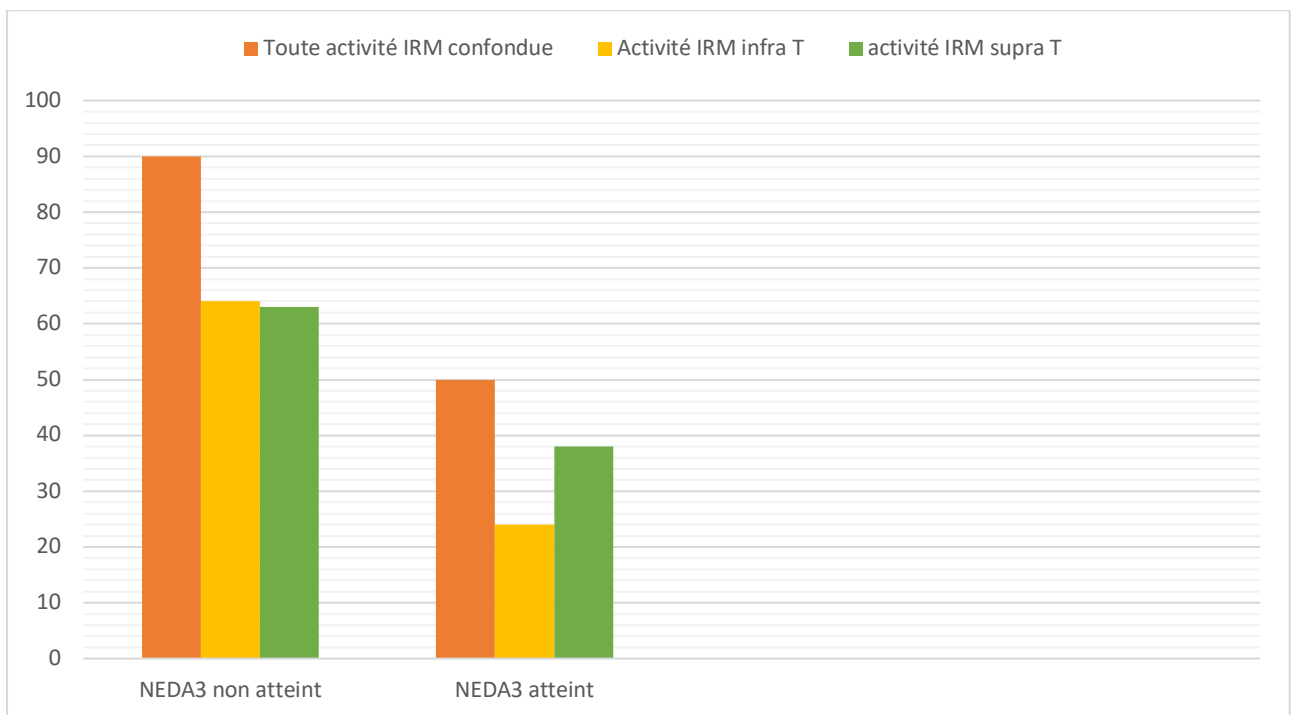


Figure 9 : Représentation graphique du pourcentage des patients dans les deux groupes ayant atteints ou non le NEDA3 tous délais confondus avec une activité radiologique 1 an avant l'introduction de la cladribine. Infra T : Infra tentorielle, Supra T : supra tentorielle.

c. Recherche de facteurs déterminant l'atteinte du NEDA : facteurs pronostiques du NEDA3 à 18mois minimum.

Le pourcentage de patient ayant atteints le statut NEDA3 était 67%. (12/18) 67% de patients n'ont pas présenté d'activité clinique ou radiologique, 17 (94%) de patient ont gardé un EDSS stable ou amélioré entre la rebaseline (6 mois) et l'évaluation finale (18mois ou plus).

Sur l'ensemble des variables cliniques et radiologiques étudiées, nous n'avons pas observé de différences majeures entre les deux sous-groupes ayant atteint ou non le statut NEDA3 à 18 mois minimum par rapport à ceux issus du groupes NEDA3 tous délais confondus. La moyenne d'âge était autour des 40 ans dans les deux groupes. L'activité professionnelle était

avoisinante des 80% dans les deux groupes également. La durée d'évolution de la maladie ainsi que le délai depuis le diagnostic de SEP et l'introduction de la cladribine était pratiquement similaire dans les deux groupes, de 9 ans \pm 1 an. L'EDSS médian était à 3.0 dans les deux groupes. On n'a pas remarqué de différence majeure concernant les antécédents thérapeutiques.

Le sexe ratio (H/F) était de 0,2 dans le groupe ayant atteint le statut NEDA3 et de 1 dans le groupe n'ayant pas atteint le NEDA3, la proportion d'homme étant plus grande dans ce dernier groupe. Le taux annualisé de poussées l'année précédant l'instauration de la cladribine était également plus important dans le groupe n'ayant pas atteint le NEDA3, 1,33 versus 0,83 dans le groupe ayant atteint le NEDA3.

Concernant l'activité radiologique un an avant l'introduction de la cladribine, 100% des patients n'ayant pas atteints le NEDA3 (donnée IRM disponibles chez 5 patients) avaient une activité radiologique avec 66% d'activité en infra tentorielle alors que dans le groupe ayant atteint le NEDA3, 72 % (données IRM disponible chez 11 patients) de patients avaient une activité radiologique dont 33% uniquement en infratentorielle. Les tests statistiques étaient non significatifs. L'ensemble de ces résultats sont rapportés dans le tableau 3.

| | NEDA3 à 18 mois min | NEDA3 atteint | NEDA3 non atteint |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|--------------------------|
| Facteurs étudiés | | | |
| Patients, n (%) | | 12 (67) | 6 (33) |
| Age, m +/- DS (années) | | 42,6 \pm 9,3 | 40 \pm 6,7 |
| Homme, n (%) | | 2 (16,7) | 3 (50) |
| Femme, n (%) | | 10 (83,3) | 3 (50) |
| Sexe ratio H/F | | 0.2 | 1 |
| Activité professionnelle, n (%) de Patients avec une activité professionnelle | | 9 (75%) | 5 (83) |
| Durée d'évolution de la maladie depuis les premiers symptômes m \pm DS (années) | | 10,5 \pm 5,9 | 8,5 \pm 6,3 |

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
| Durée d'évolution de la maladie depuis le diagnostic m ± DS (années) | 9,3 ± 5,4 | 8,3 ± 6,4 |
| EDSS médian avant la cladribine m ± DS | 3 ± 1 | 2,8 ± 1,5 |
| Taux annualisé de poussée moyen 1 an avant le traitement par cladribine, m. | 0,83 | 1,33 |
| Traitement de fond antérieur | | |
| Naïf, n (%) | 0 | 1 (16,7) |
| Switch après 1 ligne thérapeutique n (%) | 3 (25) | 2 (33,3) |
| Switch après 2 lignes thérapeutiques ou plus n (%) | 9 (75) | 3 (50) |
| Switch après traitement de plateforme, n (%) | 4 (33,3) | 1 (16,7) |
| Switch après traitement haute efficacité, n (%) | 8 (66,7) | 4 (66,6) |
| Lésions actives (nouvelles lésions T2 et ou lésions rehaussées au gadolinium) 1 an avant introduction de la cladribine | | |
| Supratentorielle, n (%) (données de 18 patients) | 8(66,7) | 4 (66,7) |
| Infratentorielle, n (%) (données de 18 patients) | 4 (33,3) | 4 (66,7) |
| Médullaire, n (%) (données de 13 patients, 9 ont atteints le NEDA3, 4 n'ont pas le NEDA3) | 2 (22,2) | 0 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|
| Toute activité IRM confondue n (%) (données de 16 patients, 11 ont atteints le NEDA3, 5 n'ont pas le NEDA3) | 8 (72) | 5 (100) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|

Tableau 3 : Caractéristiques de la cohorte dans les sous-groupes ayant atteints ou non le NEDA3 après un cycle thérapeutique complet par la cladribine (année 1 et 2).

n = nombre, m = moyenne, DS = Déviation Standard, md = médiane, Q1 = premier quartile, Q3 = troisième quartile, EDSS: Expanded Disability Status Scale.

3. Raisons du choix thérapeutiques de la cladribine

Les raisons du choix du traitement par la cladribine étaient variables, chez un même patient on trouve parfois plusieurs raisons qui étaient associées dans la plus grande majorité des cas à la présence d'une SEP de forme active et qui nécessite un traitement de haute efficacité soit d'emblée ou après un relai d'un traitement de moyenne efficacité.

Les raisons les plus fréquemment retrouvées en plus d'une SEP active étaient la lassitude des injections et/ou des contraintes personnelles pour un traitement en hôpital du jour rapporté dans 12 dossiers de patients, 7 patients avaient une activité clinique et/ ou radiologique sous un autre traitement de fond, 7 patients avaient un effet indésirable sous un ou plusieurs des autres traitements DMTs (deux patientes avaient des effets secondaires sous fingolimod de type lymphopénie sévère et éruption cutanée, une patiente avait des règles trop abondantes sous Ocrelizumab, une patiente avait fait une réaction allergique sous Ofatumumab, 3 patients avaient une intolérance ou une réaction allergique sous natalizumab). 6 patientes avaient un désir de grossesse à moyen terme. 4 patients avaient d'autres maladies auto immunes associées à la SEP, 1 patients avait une MICI (maladie de Crohn), 3 patients avaient un rhumatisme psoriasique. Chez 2 patients le choix thérapeutique est fait pour favoriser l'observance thérapeutique.

La figure 10 illustre les différentes raisons du choix thérapeutique associées le plus souvent à une SEP active.

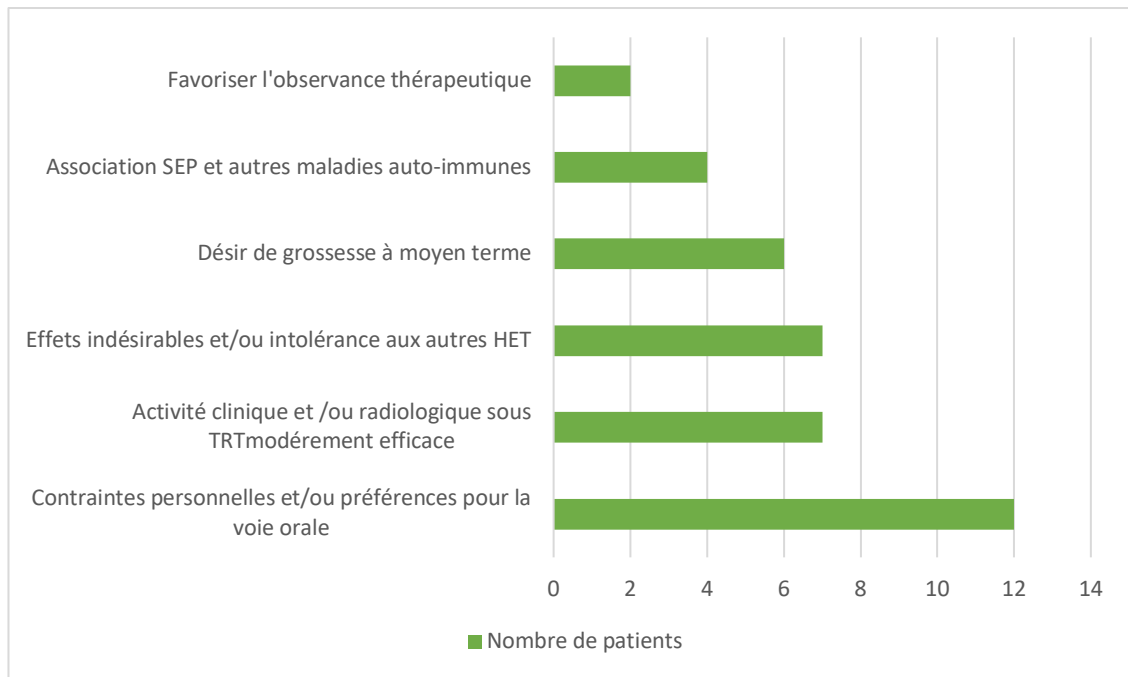


Figure 10 : Raisons du choix du traitement par la cladribine. HET : Traitement de haute efficacité

4. Tolérance

Sur les 35 patients inclus dans l'analyse de tolérance 18 patients (51%) avaient présenté une lymphopénie, tous les patients avaient une lymphopénie modérée (grade I ou II) avec un taux de lymphocyte $> 500/mm^3$, aucun patient n'a présenté une lymphopénie sévère grade III ou IV.

On a enregistré deux cas de zona dans notre cohorte, le taux de lymphocytes dans les deux cas était supérieur à $500/mm^3$, le zona est apparu 1 mois après le premier cycle chez un patient et juste après le deuxième cycle chez l'autre patient, l'évolution était favorable sous traitement.

Des troubles visuels ont été rapportés chez une patiente après la première semaine du premier cycle du traitement par la cladribine, la patiente était gênée par cette symptomatologie ce qui l'a motivé à l'arrêt thérapeutique. Il a été conclu à une probable névrite optique rétrobulbaire, et aucun lien avec la molécule n'a été retenu par la pharmacovigilance.

Une patiente a été admise en soins intensifs de réanimation quelques jours après la première semaine de cladribine qui faisait relais à son traitement par natalizumab arrêté 3 mois auparavant devant une majoration de l'index JCV. Elle a présenté un tableau de déficit

neurologique et de détresse respiratoire ayant nécessité le recours à une intubation orotrachéale, le diagnostic évoqué initialement était soit une LEMP soit une poussée sévère de SEP (phénomène de rebond). Finalement après explorations complémentaires et avis d'experts dans la SEP et dans la LEMP le diagnostic retenu est celui de poussée sévère de SEP associée à un choc cardiogénique en lien avec une myocardite de stress, la recherche du JCV dans le LCS s'est avérée négative. Pas de lien retrouvé entre l'atteinte cardiaque et la cladribine, les données issues des études de phase 2 et 3 concernant la tolérance cardiaque sont rassurante, en effet on n'a pas constaté des perturbations des paramètres ECG chez les patients traités par la cladribine dans un sous-groupe issu de l'étude CLARITY, le lien avec la molécule n'a pas été retenu par la pharmacovigilance. La patiente a reçu un traitement par bolus de méthyl prednisone et échange plasmatique. Actuellement elle est en voie d'amélioration avec régression progressive du déficit neurologique et amélioration de son état global, un traitement par acétate de glatiramère puis par anti CD20 (ofatumumab) a été introduit à distance.

Quatre patients ont signalé une majoration de leur fatigue habituelle, 2 patients ont signalé des céphalées durant la période correspondant aux semaines thérapeutiques par la cladribine, les céphalées étaient d'intensité légère à modérée et soulagées par les antalgiques de palier 1. Un patient a rapporté des troubles digestifs à type nausées et vomissements transitoire. L'ensemble des effets indésirables sont rapportés dans la figure 11.

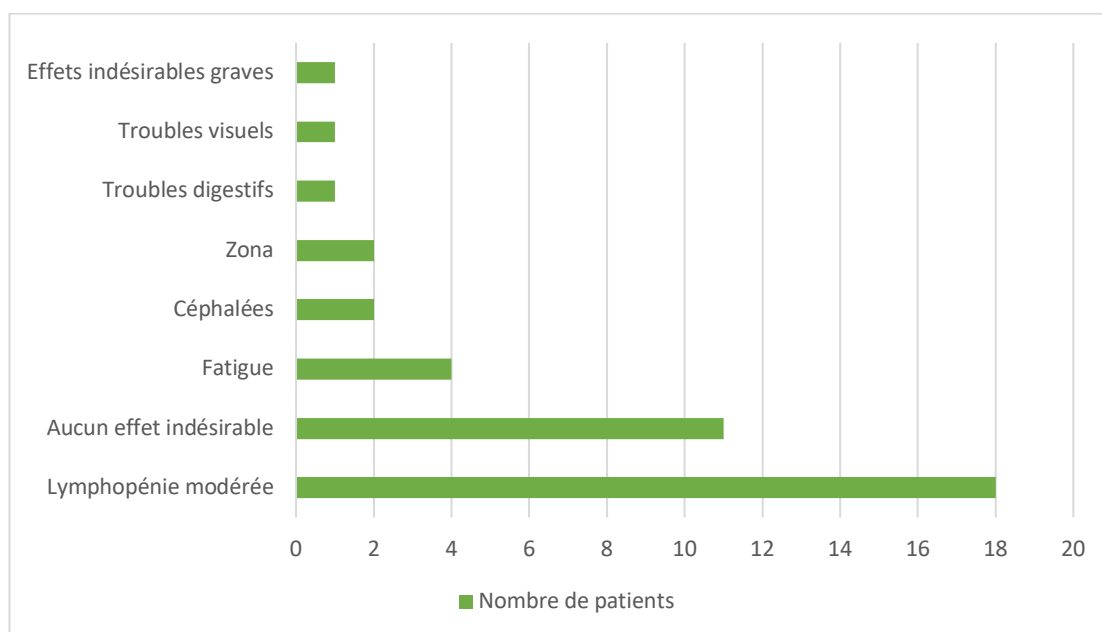


Figure 11 : Représentation des différents effets indésirables rapportés sous traitement par la cladribine

5. Évolution du profil des patients traités par cladribine entre le 1er janvier 2021 et décembre 2023 (objectif secondaire)

Nous avons observé l'évolution dans le temps du profil des patients traités par cladribine depuis le début de son utilisation dans notre CRC-SEP dans l'indication SEP RR. Nous avons centré notre attention sur l'âge et l'antériorité thérapeutique précédant la prescription de la cladribine, les résultats sont représentés sur les graphiques des figures 12, 13A et 13B.

L'évolution de l'âge des patients traités par la cladribine depuis le début de la prescription à partir du premier semestre 2021 était remarquable, on effet l'âge moyen des patients était autour de 45 ans au tout début de l'utilisation de la molécule dans notre centre d'Amiens (semestres 1 et 2 de 2021). Avec le temps, nous avons remarqué une tendance à la baisse de l'âge moyen des patients (36 ans sur le semestre S2 2023) (cf. Figure 12).

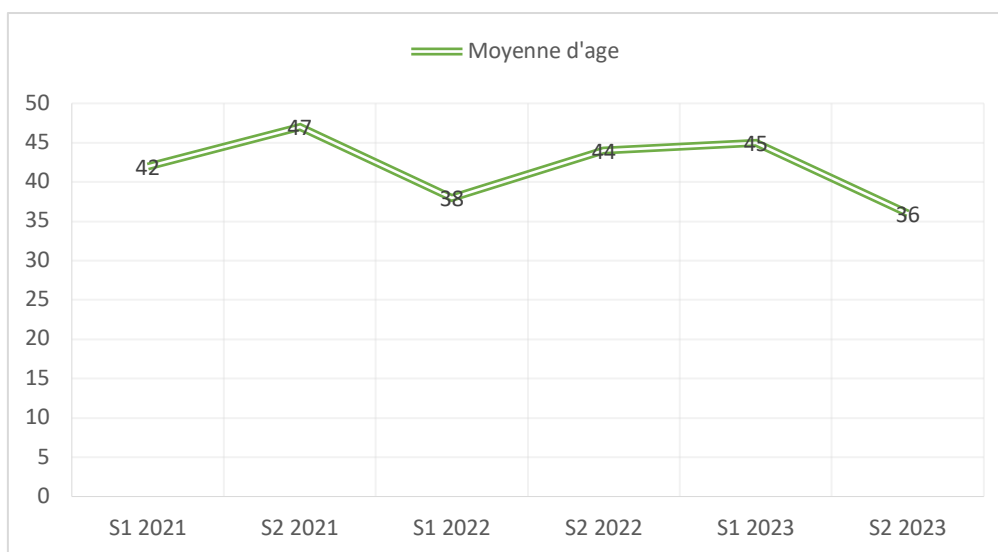


Figure 12 : Représentation graphique de l'évolution de la moyenne d'âge des patients traités par la cladribine entre le 1^{er} semestre 2021 et le 2^{eme} semestre 2023.

Concernant les antériorités thérapeutiques avant la cladribine, nous avons remarqué que le pourcentage des patients naïfs de tout traitement avant la cladribine augmente au fil du temps avec notamment une tendance à une prescription plus facile de la cladribine comme un premier traitement de fond de la SEP à partir du semestre 2 de 2022 alors qu'on constate une baisse de la proportion des patients qui avaient un traitement de fond antérieur notamment le groupe ayant reçu au minimum 2 traitements avant la cladribine (cf. figure 13A).

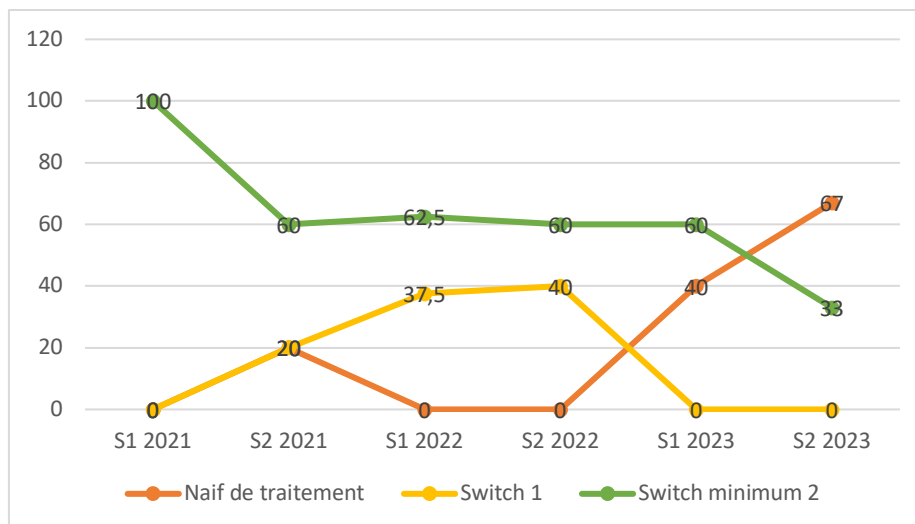


Figure 13 A : Évolution du nombre des traitements antérieurs à la prescription de la cladribine entre le 1^{er} semestre 2021 et le 2eme semestre 2023

On remarque sur les courbes de la figure 13B qu'à partir du deuxième semestre 2022 une diminution de la proportion des patients qui étaient sous un (HET) et une augmentation de la proportion des patients naïf de traitement.

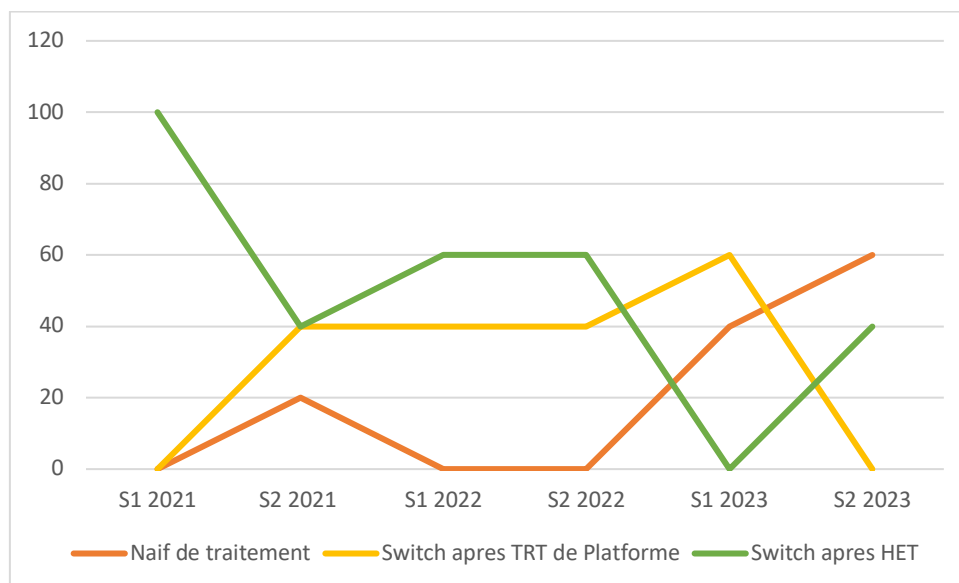


Figure 13B : Évolution de la nature des traitements antérieurs à la prescription de la cladribine entre le 1er semestre 2021 et le 2eme semestre 2023.

Ces résultats reflètent le changement de la stratégie thérapeutique, traitement de haute efficacité d'emblée avec notamment une tendance à la prescription d'un traitement de reconstitution immunitaire.

6. Taux de poursuite et de maintien du traitement

Sur les 35 patients inclus dans cette analyse, certains n'avaient pas encore reçu le traitement complet (la première et la deuxième années), on ne dispose pas des données à 18 mois minimum de tous les patients pour juger de la poursuite ou de l'arrêt du traitement. On considère qu'il y a un maintien du traitement tant qu'il n'y a pas eu de switch ou d'arrêt du traitement jusqu'à la nouvelle visite ou s'il n'y a pas eu une notification de modification thérapeutique dans notre base de données.

Sur l'ensemble des données disponible concernant les patients ayant reçu un cycle complet et chez qui on dispose de l'évaluation à 18 mois minimum (18 patients), nous avons enregistré une seule notification d'un projet de switch thérapeutique vers un traitement par anti CD20 (Ofatumumab) chez une patiente qui présente une activité radiologique à l'IRM cérébrale réalisée à 12 et 18 mois après l'instauration de la cladribine.

Deux patientes avaient arrêté le traitement après la première semaine du traitement par la Cladribine. Chez une patiente l'arrêt faisait suite à des troubles visuels, l'autre à un choc cardiogénique, l'imputabilité de ces deux effets à la cladribine n'a pas été retenue par la pharmacovigilance.

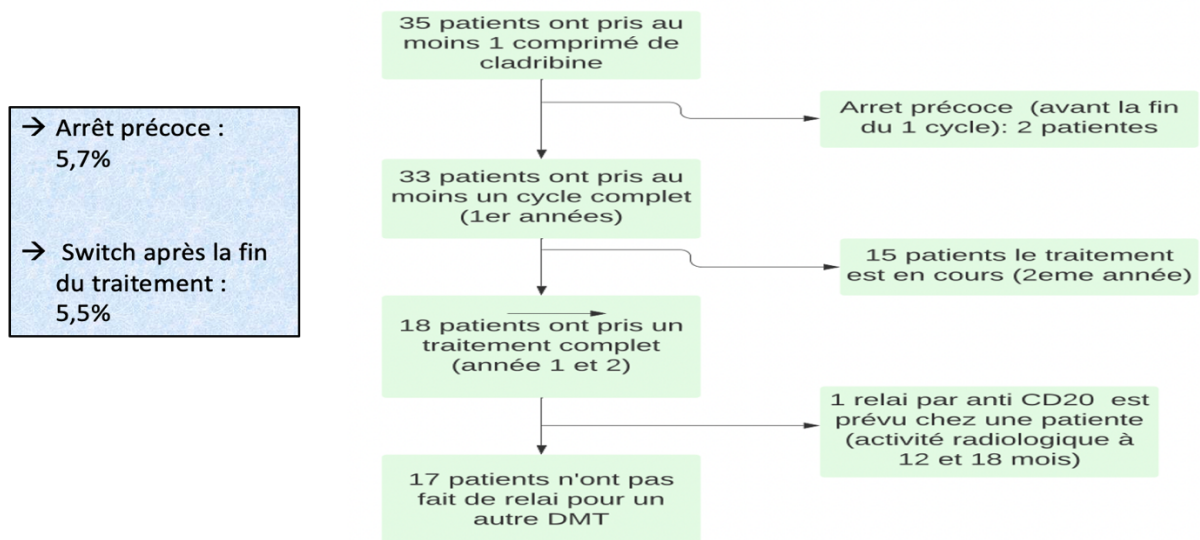


Figure 14 : Diagramme de poursuite et de maintien du traitement par la cladribine

IV. Discussion

1. Comparaison des données avec la littérature

Nous avons retrouvé un taux de 66% des patients ayant atteints un statut NEDA 3 tous délais confondus, ces résultats reflètent une efficacité non négligeable de la cladribine dans le traitement de la SEP RR. Ces valeurs concordent avec les données de la littérature issues des essais cliques pivots et d'études de cohorte. Une étude de cohorte italienne rapporte un taux de 64% des patient ayant atteint le statut NEDA 3 sur les 243 patients traités par cladribine après un suivi médian de 22 mois (18). 94% de nos patients avaient un EDSS stable ou amélioré ce qui correspond aux données rapportées dans la littérature (19). 78% des patients n'avaient pas eu de poussée clinique, ces résultats concordent avec les données issues de l'essai clinique pivot CLARITY (11) avec un taux de patients sans poussée clinique de SEP à 79%. 72 % des patients étaient sans activité radiologique, ces résultats sont en parfaite concordance avec les données de la littérature qui rapportent des chiffres pratiquement similaires reflétant une efficacité de la cladribine dans le traitement de la SEP RR avec un maintien de l'efficacité au-delà des deux ans (20).

Nous avons observé un taux plus important d'hommes dans le groupe n'ayant pas atteint le NEDA 3 tous délais confondus et on a enregistré également la présence d'une importante activité IRM notamment dans la fosse cérébrale postérieure un an avant l'instauration de la cladribine dans ce même groupe. Le taux annualisé moyen de poussée un an avant l'introduction de la cladribine était plus élevé dans le groupe n'ayant pas atteint le statut NEDA3 (1,09) versus (0.85) dans le groupe ayant atteint le NEDA3 tous délais confondus. Ces résultats suggèrent une activité clinico radiologique un an avant la cladribine plus importante dans le groupe n'ayant pas atteint le statut NEDA3, les tests statistiques étaient non significatifs avec un $P > 0,05$ sauf pour l'activité radiologique toutes localisations confondus ($P = 0,048$), ces résultats sont à interpréter de façon très prudente dans les deux sens vu la taille de l'échantillon. La présence d'une activité IRM d'autant plus dans la fosse cérébrale postérieur ainsi qu'une activité clinique > 2 poussées la dernière année et le sexe masculin font partie des facteurs de risques de SEP agressive connus depuis de long date (21), certains de ces facteurs en l'occurrence l'activité radiologique un an avant l'introduction de la cladribine a été rapporté dans plusieurs études observationnelles européennes comme un des facteurs pronostiques déterminant la réponse thérapeutique chez les patient traités par la cladribine, ce fait a été

notamment souligné dans les études Italiennes de Maria PETRACCA et collaborateurs et celle de Chiara ZANETTA et collaborateurs (18) (22). Nous avons enregistré dans notre cohorte un âge moyen plus élevée dans le groupe ayant atteint le NEDA 3 (44 ans) par rapport à l'autre groupe n'ayant pas le NEDA3 (39,5), les tests statistiques étaient non significatifs, ces résultats ne sont pas retrouvés dans la littérature.

Nous avons observé un pourcentage plus important de patients qui étaient sous un traitement de moyenne efficacité dans le groupe ayant atteint le NEDA 3 tous délais confondus 47,6% versus 18,2% dans le groupe n'ayant pas atteint le statut NEDA3, les test statistiques étaient non significatifs néanmoins ces résultats mérite une attention particulière, en effets quelques études observationnelles rapportent une meilleur efficacité de la cladribine chez les patients naïfs de traitement ou ayant reçu un traitement antérieur par des médicaments de moyenne efficacité (23) (24) (25).

Le profil de tolérance de notre cohorte était bon, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était une lymphopénie modérée avec un taux de lymphocytes $> 500 \text{ mm}^3$, ces résultats correspondent à ceux décrits dans la littérature avec le plus souvent des lymphopénies de grades I et II en rapport avec le mécanisme d'action de la cladribine, les lymphopénies de grade III et IV sont rares (22) (26). On a enregistré deux cas de zona survenus à des temps différents au cours du cycle thérapeutique, les taux de lymphocytes au moment de la survenue du zona était $> 500 \text{ mm}^3$, les formes du zona présentées étaient non agressives, les patients se sont rapidement améliorés après la prise en charge médicamenteuse. On n'a pas enregistré d'autre infection opportuniste, ni d'apparition de néoplasie dans l'ensemble de notre cohorte. En effet les études montrent que la cladribine dans son indication SEP-RR avec son schéma thérapeutique 3.5mg/kg reparti sur 2 ans ne présente pas de majoration du risque d'apparition des néoplasies par rapport à la population générale (23).

Concernant la patiente traitée initialement par natalizumab depuis 9 ans relayé par la cladribine devant le risque de LEMP et ayant arrêté le traitement après 4 jours suite à la survenu d'un choc cardiogénique et d'une dégradation neurologique, les experts ont conclu à un phénomène de rebond avec atteintes bulbaire et protubérantielle massives, en effets une flambé de la pathologie démyélinisante après l'arrêt du natalizumab est un phénomène fréquent qui pose toujours le problème de la stratégie thérapeutique à adopter à l'arrêt du natalizumab (27).

Concernant la poursuite du traitement, le taux du maintien du traitement est élevé, 94% de patients ayant reçu un traitement complet (année 1 et 2) n'ont pas fait de switch thérapeutique pour un autre DMT, un seul projet de relai thérapeutique par un anti CD 20 a été notifié après la fin de la cure par cladribine (à 18 mois), un petit pourcentage 5,7% (2/35) des patients ayant reçu au moins un comprimé de cladribine ont arrêté le traitement avant la fin de du 1^{er} année). Ces résultats concorde avec ceux issus de la littérature avec notamment 91% de maintien du traitement dans la cohorte anglaise(28). Selon les études rapportées dans la littérature, le taux de poursuite du traitement par la cladribine est plus important par rapport aux autres traitements DMT par voie orale, qu'il soit un HET (Fingolimod) (29) ou un traitement de plateforme (teriflunomide et diméthyle fumarate) (7)

2. Forces et limites de l'étude

La principale force de notre étude est sa valeur prédictive externe dans notre population de la région de Picardie, ce sont des données de la vie réelle, issue des données de deux centres, elles reflètent les pratiques des neurologues concernant la prescription de la cladribine au CHU d'Amiens CRC SEP, au CH de saint Quentin et également les neurologues libéraux étant donné que tous nos patients ont bénéficié d'une RCP SEP avant la validation du traitement par la cladribine.

Notre travail illustre donc le profil des patients de la région de Picardie référés au CRC-SEP d'Amiens et traités par la cladribine, il permet d'avoir une idée globale sur l'efficacité et la tolérance de ce traitement en se basant sur des données de vie réelle, il permet également d'avoir une idée générale sur les potentiels facteurs pronostiques déterminant une réponse thérapeutique optimale chez nos patients traités par la cladribine et de comparer nos résultats aux données disponibles dans la littérature.

L'étude permet l'analyse de façon prudente des facteurs pronostiques qui doivent attirer l'attention des neurologues avant la prescription de cette molécule pour prédire l'efficacité du traitement en particulier la présence d'une activité radiologique de la maladie un an avant le traitement par la cladribine.

Les limites de l'études sont liées globalement au fait qu'il s'agit d'étude rétrospective d'une part, de faible échantillon d'autre part ce qui induit un manque de puissance, sa validité

scientifique est faible elle ne permet pas de conclure sur les facteurs pronostiques déterminant une réponse thérapeutique optimale sous cladribine. Le manque de puissance pourrait expliquer les résultats statistiquement non significatifs concernant quelques facteurs pronostiques étudiés.

L'autre limite de l'étude c'est le manque de données à 2 ans, en effet on avait que 8 patients chez qui les données à 2 ans sont disponibles et que 18 patients dont les données à 18 mois étaient présentes. Le nombre de patients qui n'ont pas encore reçu un traitement complet est important ce qui diminue la puissance statistique des analyses à 18 mois minimum.

3. Perspectives

Nous envisageons la poursuite du travail avec inclusion d'un échantillon plus important des patients pour avoir une validité interne plus importante avec un gain de puissance, l'objectif principal est toujours le même avec notamment l'étude des facteurs pronostiques déterminant la réponse thérapeutique sous traitement par la cladribine, en effet la molécule mérite sa place dans l'arsenal thérapeutique, elle fait partie des molécules dites de haute efficacité avec quelques particularités importantes à souligner notamment celle d'une immunosuppression transitoire qui limite le risque infectieux au long cours contrairement aux autres traitements HET qui présentent une immunosuppression continue. L'autre particularité importante c'est son design innovant, un traitement sur deux semaines la première année et la deuxième année, cette particularité permet une observance thérapeutique importante et une amélioration non négligeable de la qualité de vie des patients (30).

V. Conclusion

Dans l'ensemble, dans cette étude de vie réelle, nous avons remarqué la présence de quelques potentiels facteurs pronostiques déterminant la réponse thérapeutique sous traitement par cladribine chez les patients atteints de SEP notamment la présence d'une activité clinique et radiologique un an avant le traitement, le sexe masculin et la nature de traitement antérieur à la cladribine qu'il faudra donc évaluer avec d'autres études à grande échelle pour avoir une bonne validité scientifique.

Concernant les données de l'efficacité, de tolérance et d'observance thérapeutique, les résultats sont satisfaisants et concordant avec ceux décrits dans la littérature.

Bibliographie

1. van der Mei I, Lucas RM, Taylor BV, Valery PC, Dwyer T, Kilpatrick TJ, et al. Population attributable fractions and joint effects of key risk factors for multiple sclerosis. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. avr 2016;22(4):461-9.
2. Moser T, Ziemssen T, Sellner J. Real-world evidence for cladribine tablets in multiple sclerosis: further insights into efficacy and safety. *Wien Med Wochenschr* 1946. nov 2022;172(15-16):365-72.
3. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. déc 2018;31(6):752-9.
4. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. déc 2020;26(14):1816-21.
5. Ransohoff RM. Multiple sclerosis: role of meningeal lymphoid aggregates in progression independent of relapse activity. *Trends Immunol*. avr 2023;44(4):266-75.
6. 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*. 9 sept 2014;83(11):1022-4.
7. Spelman T, Ozakbas S, Alroughani R, Terzi M, Hodgkinson S, Laureys G, et al. Comparative effectiveness of cladribine tablets versus other oral disease-modifying treatments for multiple sclerosis: Results from MSBase registry. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. févr 2023;29(2):221-35.
8. 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*. févr 2018;17(2):162-73.
9. Giovannoni G, Mathews J. Cladribine Tablets for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Clinician's Review. *Neurol Ther*. juin 2022;11(2):571-95.
10. The Place of Immune Reconstitution Therapy in the Management of Relapsing Multiple Sclerosis in France: An Expert Consensus.

11. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis: CLARITY study.
12. Leist TP, Comi G, Cree BAC, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* mars 2014;13(3):257-67.
13. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study.
14. Cladribine: Mode of Action and Implications for Treatment of Multiple Sclerosis.
15. Résumé des caractéristiques du produit.
16. Edan G, Le Page E. Escalation Versus Induction/High-Efficacy Treatment Strategies for Relapsing Multiple Sclerosis: Which is Best for Patients? *Drugs.* 2023;83(15):1351-63.
17. Achieving no evidence of disease activity-3 in highly active multiple sclerosis patients treated with cladribine and monoclonal antibodies.
18. Petracca M, Ruggieri S, Barbuti E, Ianniello A, Fantozzi R, Maniscalco GT, et al. Predictors of Cladribine Effectiveness and Safety in Multiple Sclerosis: A Real-World, Multicenter, 2-Year Follow-Up Study. *Neurol Ther.* sept 2022;11(3):1193-208.
19. Song Y, Wang Y, Wong SL, Yang D, Sundar M, Tundia N. Real-world treatment patterns and effectiveness of cladribine tablets in patients with relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. *Mult Scler Relat Disord.* nov 2023;79:105052.
20. Giovannoni G, Boyko A, Correale J, Edan G, Freedman MS, Montalban X, et al. Long-term follow-up of patients with relapsing multiple sclerosis from the CLARITY/CLARITY Extension cohort of CLASSIC-MS: An ambispective study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* mai 2023;29(6):719-30.
21. Stellmann JP, Stürner KH, Young KL, Siemonsen S, Friede T, Heesen C. Regression to the mean and predictors of MRI disease activity in RRMS placebo cohorts--is there a place for baseline-to-treatment studies in MS? *PloS One.* 2015;10(2):e0116559.
22. Zanetta C, Rocca MA, Meani A, Martinelli V, Ferrè L, Muiola L, et al. Effectiveness

and safety profile of cladribine in an Italian real-life cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a monocentric longitudinal observational study. *J Neurol.* juill 2023;270(7):3553-64.

23. Pfeuffer S, Rolfes L, Hackert J, Kleinschnitz K, Ruck T, Wiendl H, et al. Effectiveness and safety of cladribine in MS: Real-world experience from two tertiary centres. *Mult Scler J.* 1 févr 2022;28(2):257-68.

24. Vermersch P, Galazka A, Dangond F, Damian D, Wong SL, Jack D, et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity patients with relapsing multiple sclerosis: post hoc analysis of subgroups with and without prior disease-modifying drug treatment. *Curr Med Res Opin.* mars 2021;37(3):459-64.

25. Rammohan K, Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study. *Mult Scler Relat Disord.* janv 2012;1(1):49-54.

26. Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 1 avr 2019;29:157-67.

27. Sellner J, Rommer PS. A review of the evidence for a natalizumab exit strategy for patients with multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 1 mars 2019;18(3):255-61.

28. Brownlee W, Amin A, Ashton L, Herbert A. Real-world use of cladribine tablets (completion rates and treatment persistence) in patients with multiple sclerosis in England: The CLARENCE study. *Mult Scler Relat Disord.* nov 2023;79:104951.

29. Brownlee WJ, Haghikia A, Hayward B, Waser N, Kayaniyil S, Khan Z, et al. Comparative effectiveness of cladribine tablets versus fingolimod in the treatment of highly active multiple sclerosis: A real-world study. *Mult Scler Relat Disord.* août 2023;76:104791.

30. Brochet B, Solari A, Lechner-Scott J, Piehl F, Langdon D, Hupperts R, et al. Improvements in quality of life over 2 years with cladribine tablets in people with relapsing multiple sclerosis: The CLARIFY-MS study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* déc 2023;29(14):1808-18.