

UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
ANNEE 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Description de l'échappement thérapeutique en pratique clinique au  
sein d'une cohorte de patients SEP rémittente récurrente sous  
traitement de seconde intention**

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2019 à 18 heures

Pôle Formation

**Par Julien POUPART**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Jean Pierre PRUVO**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Hélène ZEPHIR**

**Monsieur le Professeur Patrick VERMERSCH**

**Monsieur le Professeur Patrick HAUTECOEUR**

**Madame le Docteur Nawal HADHOUM**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Arnaud KWIATKOWSKI**

---

*La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.*

## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>5</b>
<b>Mots clés</b> .....	<b>7</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>8</b>
<b>I. Introduction</b> .....	<b>9</b>
I.1. Épidémiologie.....	9
I.2. Interactions entre activité inflammatoire et progression .....	10
I.3. Traitements de seconde intention .....	15
I.4. Rationnel scientifique de l'étude.....	17
<b>II. Méthode</b> .....	<b>22</b>
<b>II.1. Population</b> .....	<b>22</b>
Critères d'inclusion.....	22
Critères de non-inclusion .....	22
Période d'intérêt .....	22
<b>II.2. Définitions</b> .....	<b>23</b>
<b>II.3. Données recueillies</b> .....	<b>24</b>
<b>II.4. Objectifs et critères de jugement</b> .....	<b>26</b>
Objectif principal : .....	26
Objectif secondaire : .....	27
<b>II.5. Statistiques</b> .....	<b>27</b>
Modalités de recrutement .....	27
Modalités de recueil et de traitement .....	28
Plan d'analyses .....	28
Aspects réglementaires et éthiques .....	30
<b>III. Résultats</b> .....	<b>31</b>
<b>III.1. Description de la population étudiée</b> .....	<b>31</b>
Effectifs par groupe.....	31
Caractéristiques générales de la population .....	31
<b>III.2. Description de l'échappement thérapeutique sous traitement de seconde intention</b> .....	<b>36</b>
Échappement thérapeutique clinique.....	36
Échappement thérapeutique radiologique.....	39
<b>III.3. Facteurs prédictifs de l'échappement thérapeutique sous seconde intention</b> ..	<b>42</b>
Analyse bivariée .....	42
Analyse multivariée.....	43
<b>IV. Discussion</b> .....	<b>45</b>
<b>IV.1. Échappement thérapeutique</b> .....	<b>45</b>
<b>IV.2. Facteurs prédictifs d'échappement thérapeutique</b> .....	<b>50</b>
<b>IV.3. Perspectives d'avenir</b> .....	<b>52</b>
<b>IV.4. Limites</b> .....	<b>55</b>

<b><i>V. Conclusion</i></b> .....	<b>56</b>
<b><i>Bibliographie</i></b> .....	<b>57</b>
<b><i>Annexes</i></b> .....	<b>62</b>

## Résumé

### **Contexte**

L'efficacité des traitements de fond contre la sclérose en plaques (SEP) est actuellement jugée sur le contrôle de l'activité inflammatoire. La réponse à ces traitements reste cependant très hétérogène avec une variabilité selon le traitement et selon chaque patient. Le dilemme que représente la décision d'un arrêt de traitement pour échappement thérapeutique s'avère d'autant plus crucial devant l'augmentation croissante des thérapeutiques disponibles. L'objectif est de reconnaître le plus précocement possible un échappement sous traitement. A l'inverse des molécules dites de première intention, où l'échappement est défini par des critères cliniques et radiologiques via le score de Rio, il n'existe pour le moment ni définition ni score attestant d'un échappement sous molécules de seconde intention.

### **Objectif**

Décrire ce qui a été considéré comme de l'échappement thérapeutique sous traitement de seconde intention chez des patients atteints de SEP rémittente récurrente (RR) en pratique clinique.

### **Méthodologie**

Nous avons conduit une étude observationnelle de cohorte rétrospective et bicentrique. Nous avons inclus des patients présentant une SEP RR ayant arrêté leur traitement de seconde intention au motif d'un échappement thérapeutique ainsi que des patients ayant arrêté ce traitement pour un autre motif. Ces derniers constituaient notre groupe contrôle. Le critère de jugement principal était l'arrêt du traitement pour échappement thérapeutique. L'échappement ne répondait pas à des critères pré établis, et la décision d'arrêt revenait à l'appréciation indépendante de chacun des neurologues.

L'objectif secondaire était de déterminer des facteurs prédictifs d'échappement thérapeutique antérieure à la prescription de la molécule de seconde intention.

## Résultats

Parmi les 251 patients inclus, 91 ont présenté un échappement thérapeutique, parmi lesquels 56 étaient traités par fingolimod (FTY) et 35 par natalizumab (NTZ).

Le nombre moyen de nouvelles poussées sous traitement était similaire sous FTY et NTZ, respectivement de  $2,5 \pm 1,2$  et  $2,2 \pm 0,4$  ( $p=0,88$ ) alors que l'EDSS à l'arrêt du NTZ était significativement plus élevé que sous FTY ( $5,2 \pm 1,6$  versus  $4,1 \pm 1,2$ ,  $p=0,0012$ ). Le nombre médian de points d'EDSS pris au cours du traitement par NTZ était également significativement plus élevé que sous FTY (1,0 [0,8 ; 1,5] versus 0,5 [0,0 ; 1,5],  $p= 0,036$ ). Le nombre de nouvelles lésions T2 et T1 rehaussées par le gadolinium était plus élevé chez les patients traités par FTY en comparaison à ceux traités par NTZ ( $5,6 \pm 3,6$  versus  $2,2 \pm 1,6$ ,  $p= 0,033$  pour les lésions T2 et  $4,2 \pm 3,1$  versus  $2,2 \pm 1,0$ ,  $p=0,35$  pour les lésions T1 gado).

Avant la prescription de FTY ou de NTZ, chaque majoration d'1,0 point d'EDSS et chaque nouveau traitement prescrit multipliaient respectivement par 1,49 IC 95% [1,16 ;1,93],  $p=0,0022$  et par 1,84 IC 95% [1,28 ;2,77],  $p= 0,0018$  le risque d'échappement ultérieur sous traitement de 2<sup>nde</sup> intention.

## Conclusion

Les résultats de notre étude soulignent une relative exigence des cliniciens vis-à-vis de l'activité inflammatoire et de la progression du handicap acceptées sous molécules de seconde intention. Nos résultats confirment également l'absence d'uniformité de l'échappement sous seconde intention. L'arrêt du traitement semble nettement plus lié à la progression du handicap pour les patients sous NTZ, alors qu'il est essentiellement mis en rapport avec une persistance de l'activité inflammatoire sous FTY.

La réalisation d'études sur de plus larges effectifs de patients semble indispensable pour la définition de critères, l'élaboration de scores adaptés à chaque traitement dans l'optique d'une prise en charge thérapeutique individualisée.

## Mots clés

Échappement thérapeutique

Sclérose en plaques de forme rémittente récurrente

Traitement de fond

Seconde intention

Natalizumab

Fingolimod

Facteurs prédictifs

## Abréviations

AAN : american academy of neurology

ALTZ : alemtuzumab

AMM: autorisation de mise sur le marché

BOC : bandes oligoclonales

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

DMF : diméthylfumarate

EAN: european academy of neurology

ECTRIMS : european committee for treatment and research in multiple sclerosis

EDMUS: european database for multiple sclerosis

EDSS: expanded disability status scale

EIS: événement infectieux sévère

FTY : fingolimod

HAS : haute autorité de santé

IS : immunosuppresseur

MAGNIMS : magnetic resonance imaging in multiple sclerosis

MEDA: minimal evidence of disease activity

NEDA: no evidence of disease activity

NTZ: natalizumab

OCZ : ocrelizumab

OFSEP : observatoire français de la sclérose en plaques

RTX : rituximab

SEP : sclérose en plaques

SEP PR : sclérose en plaques progressive rémittente

SEP PP : sclérose en plaques primaire progressive

SEP RR : sclérose en plaques rémittente récurrente

SEP SP : sclérose en plaques secondairement progressive

SNC : système nerveux central

TAP : taux annualisé de poussées

TOP : tysabri observationnal programm

Virus JC : virus John Cunningham



# I. Introduction

## I.1 Épidémiologie

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire démyélinisante et dégénérative spécifique du système nerveux central (SNC). Elle représente dans les pays développés la cause non traumatique la plus fréquente de handicap chez l'adulte jeune.

Actuellement, la prévalence de la SEP en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord est de 1/1000 habitants avec une incidence de 5 à 10 nouveaux cas pour 100 000 habitants<sup>(1)</sup>.

Les données récentes publiées en 2018 par l'Observatoire Français de la SEP (OFSEP) ont permis de confirmer certaines données épidémiologiques déjà connues, à savoir la très nette prédominance féminine de cette pathologie avec un sex ratio de 3,2 femmes pour un homme, ainsi qu'un âge de début jeune, en moyenne de 32,5 ans, avec dans plus de 60% des cas un début entre 20 et 39 ans<sup>(2)</sup>.

Il s'agit donc d'une maladie chronique débutant à un âge jeune, pourvoyeuse de handicap, avec la nécessité pour près de 50% des patients d'une aide technique à la marche après 15 ans d'évolution <sup>(3)</sup>. Si initialement 85 à 90% des patients présentent une forme récurrente rémittente (RR), plus de 50% des patients non traités développeront une forme progressive, caractérisée par une aggravation inexorable du handicap dans les 20 ans<sup>(3),(4)</sup>. Ces chiffres mettent en relief tout l'enjeu de la prise en charge de ces patients, avec l'objectif de retarder le plus longtemps possible la progression de la maladie aboutissant au stade de handicap et de dépendance.

Toutefois, même si le mode évolutif initial est majoritairement rémittent, il est important de signaler que la SEP est d'emblée une pathologie intrinsèquement progressive, se caractérisant par une accumulation de lésions inflammatoires<sup>(3)</sup>.

Les poussées en sont la traduction clinique, mais ne représentent que la partie visible de cette accumulation lésionnelle, désormais mieux quantifiable grâce aux progrès de détection en imagerie et notamment en IRM.

## I.2. Interactions entre activité inflammatoire et progression

Les vingt dernières années ont vu se multiplier les études s'intéressant à la physiopathologie de la SEP et ont ainsi permis de mieux appréhender son mode évolutif et de mieux expliquer aussi la variabilité des réponses aux traitements selon le stade de la maladie.

Sur le plan anatomopathologique, les lésions initiales sont essentiellement caractérisées par la présence d'une inflammation aiguë se matérialisant sous la forme de plaques, sièges d'une démyélinisation focale intense, résultant d'une activation lymphocytaire T, d'une modification et d'une activation de la microglie, d'une activation macrophagique et de nombreuses cytokines et chimiokines pro inflammatoires favorisées par une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato encéphalique.

Cette démyélinisation massive s'accompagne de dommages axonaux. La sévérité de la perte axonale est variable et en partie modulée par la remyélinisation<sup>(5)</sup>.

Secondairement, l'étude des lésions de SEP rend compte d'une dégénérescence neuronale et axonale selon un processus lent, initié par une inflammation lymphocytaire aiguë, puis entraînée par une inflammation lymphocytaire parenchymateuse diffuse et méningée.

Les plaques démyélinisantes actives classiques sont rares mais il existe une extension lente et progressive des lésions à partir de leurs extrémités via un faible nombre de cellules microgliales activées, suggérant un taux de démyélinisation très lent.

Le stress oxydatif, les lésions mitochondriales et les dysfonctionnements ultérieurs des canaux ioniques consécutifs à une inflammation chronique ont des conséquences délétères sur les neurones et les axones, à l'origine de leur involution. Les phénomènes adaptatifs à cette inflammation et notamment le réarrangement des canaux ioniques au sein des neurones sont progressivement dépassés, auto-entretenant la souffrance neuro-axonale, accélérant ainsi la neurodégénérescence<sup>(6)</sup>.

Les liens entre lésions secondaires à l'activité inflammatoire et lésions neurodégénératives ne sont pas encore clairement élucidés tout comme la responsabilité et l'influence de cette activité inflammatoire sur l'histoire naturelle de la maladie et la progression du handicap.

En pratique clinique, l'activité inflammatoire se définit via la survenue de nouvelles poussées, et par les données d'imagerie représentées par la mise en évidence de nouvelles lésions T2, ou de nouvelles prises de contraste après injection de gadolinium<sup>(7)</sup>. La progression de la maladie est quant à elle définie comme un dysfonctionnement objectif d'une ou de plusieurs fonctions neurologiques en augmentation constante et sans récupération manifeste<sup>(7)</sup>.

Certaines études émettent l'hypothèse d'une influence modeste voire quasi nulle de cette activité inflammatoire sur la cinétique d'apparition du handicap ultérieur <sup>(8),(9),(10),(11),(12)</sup>.

Sur une cohorte de 806 patients présentant initialement une SEP de forme rémittente récurrente, suivis durant 28 ans, le délai médian avant d'atteindre la phase progressive était identique entre des patients ayant connu un faible (1-2), moyen (3-4) ou important (>5) nombre de nouvelles poussées durant la phase rémittente. Hollenbach *et al*, en 2019 ont eux aussi cherché à déterminer dans quelle mesure les poussées et les nouvelles lésions IRM contribuaient à une aggravation du handicap au sein d'une cohorte américaine de 480 patients: si les poussées étaient statistiquement associées à une aggravation du handicap à court terme, cela ne se confirmait pas sur le moyen et le long terme<sup>(13)</sup>.

D'autres études ont mis en évidence des résultats inverses, à savoir une influence de la phase inflammatoire sur la survenue du handicap ultérieur, sa vitesse d'apparition et sa sévérité<sup>(14),(15),(16),(17),(18),(19)</sup>.

Jokubaitis *et al* ont évalué les facteurs prédictifs de handicap à travers une large cohorte de près de 2500 patients et il était retrouvé que le taux annualisé de poussées était le facteur prédictif le plus significatif de majoration de l'Expanded Disability Status Scale (EDSS) sous traitement à 10 ans<sup>(19)</sup>.

Ces résultats divergents sont probablement à nuancer et à pondérer à un facteur « temps », qui occupe une place centrale dans les résultats des travaux de Leray *et al* (Annexe 1). Ces derniers ont montré qu'il existe probablement deux phases dans l'histoire naturelle de la SEP<sup>(9)</sup>. Une première phase pour un EDSS compris entre 0 et 3,0 dont la durée est variable, avec une pente de progression dépendante en partie de l'inflammation locale puisque le nombre de poussées dans les deux premières années constituaient un facteur prédictif significatif de progression du handicap.

A contrario, la durée entre le passage d'un EDSS 3,0 à un EDSS 6,0 soit un handicap sévère nécessitant une aide technique unilatérale, était invariablement la même (entre 6 et 9 ans), et ce de façon totalement indépendante à la durée de la phase initiale (EDSS 0 à 3,0).

Scalfari *et al* ont publié les résultats issus d'une cohorte anglaise de 28 000 patients-années<sup>(11)</sup>: la fréquence des rechutes au cours des deux premières années de la maladie ainsi que le délai entre la première et la seconde poussée étaient tous deux d'importants facteurs prédictifs d'invalidité à long terme : les patients qui présentaient au moins trois poussées au cours des deux premières années atteignaient en moyenne 7,6 ans plus tôt un score EDSS à 6,0 comparativement aux patients n'ayant présenté qu'une seule poussée durant la même période. Le nombre total de poussées et la fréquence des poussées au-delà de la deuxième année n'étaient pas prédictifs d'une majoration du risque d'invalidité dans cette étude, bien que les travaux d'Eriksson *et al* aient repoussé ce délai jusqu'à 5 ans<sup>(16)</sup>.

Ces deux phases dans l'histoire naturelle de la maladie sont probablement à mettre en parallèle avec les données anatomopathologiques, résumées ci-dessus.

Les interactions potentielles entre une première phase inflammatoire à l'origine de la phase rémittente marquée par des poussées successives et une seconde phase dégénérative à l'origine d'une aggravation progressive du handicap sont toujours à l'étude<sup>(5),(6)</sup>.

Certains auteurs suggèrent que ces deux temps ne sont pas indépendants l'un de l'autre et que l'inflammation créerait notamment une susceptibilité accrue aux dommages axonaux et ferait donc le lit de la phase neurodégénérative. La perte axonale cumulative lors de la phase progressive serait peut-être initiée et entretenue par des réponses inflammatoires complexes ; même si la part inflammatoire se réduit au fur et à mesure de l'avancée de la maladie, son influence n'est jamais totalement nulle, compte tenu de la susceptibilité croissante des axones lésés à cette inflammation résiduelle<sup>(6)</sup>.

Cette relation a pu être illustrée par Masuda *et al* en 2019 qui établissaient une corrélation entre le nombre de poussées et la progression de l'atrophie cérébrale, cette dernière se majorant d'autant plus que l'activité inflammatoire était importante<sup>(18)</sup>.

Si l'influence du contrôle de cette activité inflammatoire reste indéterminée sur le moyen et long terme, il apparaît beaucoup plus évident que le contrôle se justifie pour le handicap à court terme, avec le risque de séquelle inhérent à chaque poussée, ce qui est notamment signifié par l'étude de Lublin *et al*, où 42% et 28% des patients avaient respectivement un déficit résiduel avec une majoration de l'EDSS de 0,5 points et supérieur ou égal à 1,0 point à 2 mois de la poussée, ces résultats étant reproductibles dans le temps et après plusieurs poussées<sup>(20)</sup>. Les poussées sont la principale caractéristique de la SEP-RR et il est bien établi que le taux annualisé de poussée au cours de la première année de traitement semble être corrélé à une invalidité à court terme<sup>(20)</sup>.

Chez ces patients souffrant d'une forme rémittente de SEP, la mauvaise récupération dans les semaines et mois qui suivent une poussée a donc des conséquences réelles sur le handicap et la qualité de vie des patients, mais son impact irait même au-delà, et compterait même parmi les facteurs prédictifs les plus importants de progression à 5 ans du diagnostic initial<sup>(16),(21)</sup>.

Ces données renforcent l'idée que le contrôle de l'activité inflammatoire est fondamental au moins à la phase initiale de la maladie, justifiant de trouver le plus rapidement possible le traitement le plus efficace possible, et donc de savoir reconnaître précocement un échappement sous traitement.

Longtemps divisée en forme rémittente récurrente, secondairement progressive (SP), progressive rémittente (PR), et primaire progressive (PP), la classification phénotypique de la SEP a évolué en 2013, par l'intermédiaire d'un travail de consensus d'experts, publié par Lublin et al.<sup>(7)</sup> (Annexe 2).

La notion « d'activité » de la maladie est désormais un déterminant central dans la caractérisation de la maladie, permettant de distinguer des SEP dites « actives » de « non actives », qu'elles soient initialement considérées comme rémittentes ou progressives. L'aggravation de la maladie ou « worsening disease » est également mieux définie à travers cette classification, qui fait la distinction entre ce qui relève d'une aggravation liée aux poussées de l'aggravation liée à la progression secondaire de la maladie.

Ahrweiller *et al* s'étaient justement intéressés à décrire les poussées chez des patients considérés en phase SP depuis au moins 3 ans. Sur les 506 patients de l'étude qui avaient été suivis en moyenne pendant 14,3 ans, 177 (35%) avaient présenté au moins une poussée, et il était noté que la probabilité d'avoir une poussée était plus importante à la phase « initiale » de la phase secondairement progressive, soit dans les 5 premières années, témoignant d'une persistance d'une activité inflammatoire alors même que ces patients étaient considérés en phase secondairement progressive<sup>(22)</sup>.

De même, les travaux de Tremlett *et al* ont cherché à évaluer l'influence des poussées sur le handicap en fonction de leur délai de survenue par rapport au début de la maladie : les résultats retrouvaient qu'en cas de poussées précoces, à savoir dans les 5 ans suivant le début de la maladie, le risque d'atteindre un EDSS à 6,0 était majoré de près de 50% et le risque de passage en forme secondairement progressive de 30%, alors que ces pourcentages chutaient respectivement à 10% et 2% pour les poussées survenant après 10 ans d'évolution<sup>(23)</sup>.

Cette activité clinique ou IRM est donc désormais particulièrement recherchée car sa présence, quel que soit le stade évolutif de la maladie, justifie désormais une prise en charge thérapeutique immunosuppressive.

### I.3. Traitements de seconde intention

Les trente dernières années ont vu l'émergence de nombreuses nouvelles thérapies innovantes dans la SEP, visant à réduire l'activité inflammatoire tant sur le plan clinique que radiologique. On distingue actuellement les traitements de 1<sup>ère</sup> intention des traitements de 2<sup>nde</sup> intention, bien qu'il s'agisse d'une distinction très européenne.

Les premiers traitements historiques<sup>(24)</sup> sont évidemment les interférons, traitements immunomodulateurs administrés par voie sous cutanée, mis sur le marché à partir de la seconde moitié des années 90, encore actuellement utilisés à la phase précoce des SEP RR, et ayant démontré à travers de nombreux essais, comme l'essai PRISMS, leur efficacité dans le contrôle de l'activité clinique inflammatoire de la maladie, avec une réduction d'environ 30% du taux annualisé de poussées (TAP) versus placebo<sup>(25)</sup>. Les résultats sont similaires avec l'acétate de glatiramère, disponible en France depuis 2004.

En 2014 puis 2015, deux nouveaux traitements oraux sont venus s'ajouter à l'arsenal thérapeutique de 1<sup>ère</sup> intention : le teriflunomide et le diméthylfumarate (DMF), qui permettent de diminuer le taux annualisé de poussées (TAP) d'environ 30 à 50%, l'activité inflammatoire radiologique de deux tiers ainsi que la progression du handicap, comme l'ont confirmé les études TEMSO<sup>(26)</sup>, TOWER<sup>(27)</sup> et TOPIC<sup>(28)</sup> pour le teriflunomide, les études DEFINE<sup>(29)</sup> et CONFIRM<sup>(30)</sup> pour le DMF.

C'est à partir de 2003 qu'apparaissent les traitements de seconde intention dans la SEP, avec la mitoxantrone, une anthracycline réservée au traitement des formes agressives de SEP et qui doit désormais être plutôt considérée comme une thérapie d'induction et non de maintenance. En 2006, le natalizumab (NTZ) est la 1<sup>ère</sup> thérapie ciblée utilisée dans la SEP. Administré par perfusion mensuelle, il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé inhibant le récepteur VCAM, empêchant la pénétration des lymphocytes dans le SNC via la barrière hémato-encéphalique. L'essai pilote AFFIRM<sup>(34)</sup> a permis de mettre en évidence la grande efficacité du NTZ, thérapie d'utilisation désormais relativement ancienne pour laquelle les cliniciens ont désormais un recul significatif pour évaluer son efficacité et sa tolérance. Les données publiées en 2018 par le Tysabri Observational Program (TOP) ont montré qu'après une durée moyenne de traitement de 5,5 ans, respectivement 86,5% et 94,7% des patients n'aggravaient pas leur score EDSS de plus de 1,0 point et de plus de 2,0 points tandis

que seuls 5,4% des 4161 patients initialement inclus avaient arrêté le NTZ pour échappement thérapeutique<sup>(35)</sup>.

En 2011, c'est le fingolimod (FTY), traitement oral, modulateur des récepteurs de la sphingosine 1 phosphate permettant une séquestration lymphocytaire ganglionnaire, qui a commencé à être utilisé. Le groupe de travail TRANSFORMS a publié en 2011 des résultats relatifs à l'efficacité du FTY à 3 ans de son initiation, montrant une baisse significative du TAP après 2 et 3 ans, ainsi qu'une réduction significative du TAP et de l'activité IRM chez les patients initialement sous interféron ayant switché pour du FTY<sup>(36)</sup>.

Ces deux derniers traitements immunosuppresseurs (IS) sélectifs ont des indications strictes, réservées aux formes actives de SEP RR malgré un traitement de 1<sup>ère</sup> intention bien conduit pendant au moins 1 an ou pour les formes sévères et particulièrement actives de SEP, c'est-à-dire pour des patients présentant au moins 2 poussées dans l'année associée à une augmentation significative de la charge lésionnelle T2 ou à la présence d'au moins une nouvelle prise de contraste comparativement à l'IRM précédente.

L'alemtuzumab (ALTZ), un anticorps monoclonal anti CD52, a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en 2013 et a été distribué transitoirement en France par importation pour la prise en charge des patients SEP RR sous traitement ayant présenté 2 poussées invalidantes sur 1 an avec au moins 1 nouvelle lésion gado à l'IRM. Ce traitement ne dispose pas d'un remboursement spécifique en France suite à la décision de la commission de transparence basée sur les conclusions de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Ces traitements sont donc considérés comme des traitements de seconde intention qui peuvent cependant être prescrits d'emblée chez les patients SEP RR ayant une forme agressive (poussées rapprochées, invalidantes avec séquelles, peu corticosensibles). L'efficacité sur le contrôle de l'activité inflammatoire de la maladie est supérieure à celle des traitements de 1<sup>ère</sup> intention, données largement démontrées par de nombreuses études<sup>(31),(32)</sup>.



De plus, dans une étude publiée en 2019, Brown *et al* ont même montré que les traitements de seconde intention (NTZ, ALTZ et FTY) augmentaient de manière significative le délai de survenue de la phase progressive lorsqu'ils étaient prescrits précocement (dans les 5 ans) en relai des traitements de 1<sup>ère</sup> intention classiques justifiant le concept d'escalade thérapeutique<sup>(33)</sup>.

Plus récemment, l'ocrelizumab (OCZ), via son action anti CD20 est disponible avec une AMM européenne et remboursé en France chez les patients avec SEP active (RR + SP active).

#### I.4. Rationnel scientifique de l'étude

Malgré l'efficacité démontrée de ces molécules de 2<sup>nde</sup> intention sur le contrôle de l'activité inflammatoire de la maladie et le ralentissement de la progression du handicap, ces dernières sont régulièrement mises en échec, motivant leur arrêt.

Comme le soulignent les dernières recommandations de l'American Academy of Neurology (AAN), il existe donc un manque de données valides concernant les critères d'évolutivité sous traitement de seconde intention et la stratégie thérapeutique s'avère donc parfois complexe<sup>(37)</sup>. Parmi les 10 questions étudiées par l'European Academy of Neurology, dont les conclusions ont été publiées en 2017 par Montalban *et al*, aucune n'abordait la question de la conduite à tenir thérapeutique sous 2<sup>nde</sup> ligne<sup>(38)</sup>.

Le moment où le changement de traitement doit être effectif est difficile à déterminer chez des patients qui gardent une activité inflammatoire, ayant accumulé plusieurs IS et qui semblent échapper aux différents traitements proposés<sup>(39)</sup>.

L'absence de critères d'échappement thérapeutique validés rend difficile la décision de changement de traitement, cette décision est d'autant plus difficile à prendre au vu des possibles conséquences dans les mois qui suivent l'arrêt<sup>(39)</sup>.

L'arrêt d'une thérapeutique de 2<sup>nde</sup> intention jugée inefficace impose une période libre de traitement, dite de « washout », à l'origine d'une reprise parfois intense de l'activité inflammatoire comme cela a pu être observée chez certains patients traités par NTZ, et plus rarement après arrêt du FTY<sup>(40)</sup>. L'arrêt du traitement pouvait s'accompagner dans les 3 à 6 mois d'une reprise inflammatoire parfois sévère<sup>(40),(41)</sup>.

De plus, le délai d'action de certaines de ces immunothérapies peut parfois être de plusieurs mois, notamment pour le FTY<sup>(42)</sup>. La survenue de poussées précoces, dans les six premiers mois consécutifs au début de la prescription, ne doit donc pas remettre en cause systématiquement l'efficacité du traitement, mais dans le cas de poussées précoces et répétées, pourvoyeuses d'un handicap résiduel significatif, il est parfois difficile d'accepter de poursuivre plus longtemps le traitement récemment instauré.

Puisque la survenue ou la reprise d'une activité inflammatoire de la maladie sous traitement est probablement prédictive d'un risque de progression du handicap, l'utilisation de critères d'échappement thérapeutique serait donc particulièrement utile pour limiter la reprise de l'activité, en anticipant le changement de traitement. Or, il n'existe actuellement aucune recommandation ni critères validés de manière consensuelle permettant de définir l'échappement sous traitement de seconde intention.

L'évaluation de la réponse à un traitement est d'autant plus difficile à définir, qu'à ce jour, la définition même de l'échappement ou de ce qui doit être considéré comme tel n'existe pas.

La SEP est une maladie intrinsèquement progressive à vitesse et sévérité variables, et ce quel que soit son phénotype de base. Il apparaît donc inadapté de limiter la définition de l'échappement thérapeutique à la survenue d'une progression sous traitement (la plus minime soit-elle) car cela reviendrait donc à mettre systématiquement en échec l'ensemble des traitements à plus ou moins long terme. Si l'échappement thérapeutique n'est aujourd'hui pas défini, les différents traitements de la SEP ne sont pas évalués ni même comparés entre eux sur leur taux respectif d'échec, mais bien sur leur capacité à réduire l'activité inflammatoire de la maladie.

C'est à travers l'essai clinique pivot AFFIRM ayant évalué l'efficacité du NTZ sur un critère de jugement combiné à la fois clinique et radiologique, que le concept de « Disease Activity Free Status » a vu le jour et par extension celui de « No Evidence of Disease Activity » ou NEDA. (Annexe 3)

Devant la multiplication des nouvelles thérapies dans la SEP et leur efficacité croissante, le concept de NEDA est devenu à la fois un objectif et un critère de jugement de l'efficacité de ces traitements dans les essais cliniques.

Le NEDA-3 est défini par l'absence de nouvelle lésion T2 et T1 après injection de gadolinium associée à une absence de progression de l'EDSS et de nouvelles poussées sous traitement.

Même s'il représente l'objectif « ultime », le NEDA est toutefois particulièrement difficile à obtenir en vie réelle comme le confirme cette étude de 2015 publiée par Rotstein *et al*, où le NEDA était atteint par moins de 8% des 219 patients présentant une SEP RR à 7 ans qui avaient toutefois été étudiés indépendamment de leur traitement<sup>(43)</sup>. Cette même étude faisait état des différents pourcentages de NEDA-3 obtenus à 2 ans dans les principales études pilotes (37% de NEDA-3 dans l'étude AFFIRM pour le NTZ, 33% dans l'étude FREEDOMS pour le FTY et 32% dans l'étude CARE-MS pour l'ALTZ)<sup>(43)</sup>.

Fort de ce constat, l'objectif d'un NEDA-3 sur une durée de suivi prolongée (> 10 ans) apparaît donc encore à l'heure actuelle utopique, ayant justifié pour certains auteurs de définir un nouvel objectif moins ambitieux mais plus réaliste, à savoir le « Minimal Evidence of Disease Activity » ou MEDA. Rio *et al* ont défini le MEDA par la survenue d'une poussée associée à la présence de moins de 2 lésions rehaussées par le gadolinium et de moins de 3 nouvelles lésions T2 dans l'année suivant l'initiation du traitement<sup>(44)</sup>.

Outre le fait qu'ils soient le reflet du contrôle de l'activité clinique inflammatoire de la maladie, NEDA et MEDA sont également utilisés comme des facteurs prédictifs du risque de handicap à plus long terme : en effet l'obtention d'un NEDA à 2 ans a déjà montré une valeur prédictive positive de 78,3% d'absence de progression à 7 ans (EDSS < 0,5)<sup>(43)</sup>.

Prospierini *et al*, en utilisant la même définition de MEDA que Rio *et al*, ont montré que ce score avait une valeur prédictive sur le risque d'atteindre un EDSS à 6,0<sup>(44)</sup>. Dans la même étude, lorsque les paramètres radiologiques étaient pris isolément, ces derniers n'étaient pas associés de manière significative à un risque accru de progression vers un EDSS à 6,0 confirmant l'intérêt d'utiliser des scores composites clinico-radiologiques si l'on veut prédire plus précisément le risque de progression ultérieur<sup>(45)</sup>.

A la différence des traitements de 1<sup>ère</sup> intention, où le management de ces différents traitements est guidé par certains scores clinico-radiologiques, notamment les scores de Rio, Rio modifié et MAGNIMS, il n'existe actuellement aucun score de ce type qui soit validé pour les traitements de seconde intention.

L'utilité de tels scores composites associant à la fois des données cliniques (poussées, EDSS) et IRM (nouvelles lésions T2, nouvelles lésions gado+) permettent de mieux distinguer les patients répondeurs des patients non répondeurs, d'évaluer le risque de progression et donc de guider les décisions thérapeutiques. Des résultats significatifs ont été retrouvés au sein de différentes études ayant évalué les scores de Rio ou de Rio modifié, notamment celle de Sormani *et al*, qui montraient que le risque de progression à 3 ans pour un patient traité par interféron ayant un score de Rio à 1 ou un score supérieur ou égal à 2 était respectivement de 33% ( $p < 0,12$ ) et de 65% ( $p < 0,001$ ) comparativement à un patient ayant un score à 0 pour qui le risque de progression à 3 ans chutait à 24%<sup>(46)</sup>. Un travail similaire de Sormani *et al* évaluant l'intérêt du score de Rio modifié pour les patients sous teriflunomide a également été présenté à l'ECTRIMS en 2015<sup>(47)</sup>. A contrario, ce score de Rio modifié ne semble pas adapté aux traitements de seconde intention comme a pu le souligner l'étude de Raffel *et al*, car si le score de Rio était corrélé à l'évolution du score EDSS à 1 et 2 ans, il ne permettait pas de prédire l'évolution du score EDSS après 3 ans de traitement chez des patients traités par NTZ<sup>(48)</sup>. (Annexe 4)

Actuellement, une approche thérapeutique individualisée est de plus en plus recherchée. Cette ambition semble toutefois difficile à atteindre pour une pathologie telle que la SEP, multifactorielle, dépendante de facteurs génétiques mais également auto immuns et environnementaux.

L'utilisation en pratique quotidienne de traitements actifs dans la SEP repose sur des études ayant évalué ces traitements sur de larges cohortes de patients.

A ce stade, l'évaluation de la réponse thérapeutique à l'échelon individuel n'est pas réalisable. L'efficacité d'un traitement est exprimée par une valeur numérique (taille de l'effet) supposée s'appliquer à chacun des patients traités, alors qu'elle peut varier en fonction des caractéristiques individuelles de chaque patient inclus.

L'objectif d'une médecine personnalisée est l'adaptation du traitement médical aux caractéristiques de chaque patient afin d'optimiser ses résultats à l'échelon individuel.

L'enjeu clé est donc de déterminer précocement des facteurs de bon ou de mauvais pronostic associés aux caractéristiques individuelles de chaque patient. In fine, cela permettrait d'identifier des profils supposés de patients répondeurs ou non répondeurs.

Actuellement, la tentative d'une définition de l'échappement sous une molécule de 2<sup>nd</sup>e intention ne peut se baser que sur des critères d'activité et de progression clinique et IRM ; il existe actuellement un paradoxe entre l'objectif à atteindre, à savoir la plus faible activité possible, voire même le « No Evidence of Disease Activity » (NEDA), et l'absence de scores ou de critères d'évaluation validés permettant de retenir un échappement sous traitement de 2<sup>nd</sup>e intention.

L'objectif de « NEDA » nécessite d'avoir le traitement le plus adapté possible et donc de reconnaître son inefficacité au plus vite.

Afin de participer à la constitution de scores comparables à ceux utilisés pour les traitements de première intention, il faut avant tout s'attacher à définir l'échappement sous seconde intention chez de plus grandes cohortes de patients.

Pour cela, la description de ce qui, en pratique courante, est actuellement considéré comme de l'échappement thérapeutique semble être un préalable indispensable.

**L'objectif principal de cette étude est de décrire ce qui a été considéré en pratique clinique comme de l'échappement thérapeutique sous traitement de seconde intention chez des patients atteints de SEP RR.**

**Secondairement, ce travail cherche à déterminer des facteurs prédictifs de cet échappement thérapeutique dans la période précédant la prescription du traitement de seconde intention.**

## II. Méthode

Nous avons réalisé une étude rétrospective bicentrique au sein de deux centres, le Centre Hospitalier Universitaire de Lille et le Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille.

### II.1. Population

#### Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion pour chaque patient de l'étude sont d'être âgé de 18 ans ou plus, d'être atteint d'une sclérose en plaques de forme rémittente récurrente répondant aux critères diagnostiques de MacDonald 2010 ou 2017, et d'être traité par une molécule de seconde intention.

Pour être inclus, les patients doivent avoir stoppé leur traitement de seconde intention quel que soit le motif d'arrêt.

#### Critères de non-inclusion

Les patients traités de manière concomitante par un autre traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur ou ayant bénéficié d'un immunosuppresseur avant le traitement de 2<sup>nd</sup>e intention (Endoxan, Cellcept, Azathioprine, Methotrexate), les patients ayant présenté des poussées sous natalizumab en présence d'anticorps anti-natalizumab, ainsi que les patients s'opposant à l'utilisation de leurs données n'étaient pas inclus.

#### Période d'intérêt

La période d'intérêt de cette étude est définie pour chaque patient par la période allant de la date du 1<sup>er</sup> événement inflammatoire jusqu'à la date d'arrêt du traitement de seconde intention.

## II.2. Définitions

Il est décidé de définir deux groupes de patients à l'étude dans ce travail.

Le 1<sup>er</sup> groupe est représenté par l'ensemble des patients ayant arrêté leur traitement de 2<sup>nd</sup>e intention pour le motif d'échappement thérapeutique.

L'arrêt pour échappement thérapeutique est défini comme un arrêt par insuffisance d'efficacité, insuffisance qui a été jugée de manière indépendante et au cas par cas par chacun des neurologues traitants. L'arrêt pour échappement ne répond donc pas à une définition ou à des critères strictes pré établies. Cette décision d'arrêt se basait sur des données cliniques (survenue de nouvelles poussées, majoration du score EDSS), et/ou radiologiques (nouvelles lésions T2, nouvelles lésions T1 gado).

Il n'existe pas non plus de valeurs seuils (en termes de nombre de poussées, de nombre de nouvelles lésions IRM, de nombre de points d'aggravation du score EDSS) à partir desquelles on considèrerait systématiquement comme valide de retenir une insuffisance d'efficacité.

L'échappement thérapeutique clinique se définit comme l'arrêt du traitement de seconde intention en lien avec la survenue de nouvelles poussées **ou** l'aggravation du score EDSS.

L'échappement thérapeutique clinique combiné se définit comme l'arrêt du traitement de seconde intention en lien avec la survenue de nouvelles poussées **et** l'aggravation du score EDSS.

L'échappement thérapeutique radiologique se définit comme l'arrêt du traitement de seconde intention en lien avec la survenue de nouvelles lésions T2 **ou** de nouvelles lésions T1 gado.

L'échappement thérapeutique radiologique combiné se définit comme l'arrêt du traitement de seconde intention en lien avec la survenue de nouvelles lésions T2 **et** de nouvelles lésions T1 gado.

L'échappement thérapeutique mixte se définit comme l'arrêt du traitement de seconde intention en lien avec un échappement thérapeutique à la fois clinique et radiologique.

Le second groupe est représenté par l'ensemble des patients ayant arrêté leur traitement de 2<sup>nde</sup> intention pour tout autre motif que l'échappement thérapeutique. Ce second groupe sert de groupe « contrôle » pour les différentes analyses statistiques requérant une comparaison, notamment pour l'analyse des facteurs prédictifs d'échappement thérapeutique.

### II.3. Données recueillies

Les données recueillies pour chaque patient sont démographiques (initiales, date de naissance, sexe, centre d'origine)

Les données cliniques sont collectées, avec notamment la date de la 1<sup>ère</sup> poussée, la date du diagnostic de SEP selon les critères MacDonald 2010 ou 2017, le nombre de poussées 2 ans et 1 an avant l'introduction du traitement de 2<sup>nde</sup> intention. Le nombre total de poussées, le nombre de poussées 2 ans et 1 an avant l'arrêt du traitement de 2<sup>nde</sup> ligne est recueilli pour les patients l'ayant arrêté pour échappement. La survenue de poussées précoces et de poussées rapprochées sous 2<sup>nde</sup> ligne a également été recherchée.

Une poussée de SEP était définie comme la survenue d'une nouvelle symptomatologie neurologique déficitaire, sur une durée d'au moins 24 heures et ayant nécessité l'administration ou non de bolus de Solumedrol et qui n'était pas expliquée par un événement intercurrent de type épine irritative (constipation réfractaire, infection, ...).

Une poussée était considérée comme « précoce » si elle survenait dans les 6 premiers mois de l'instauration du traitement de 2<sup>nde</sup> intention.

On qualifiait de poussées « rapprochées » la survenue de 2 poussées avec un intervalle libre inférieur ou égal à 6 mois entre chacune d'elle.

Enfin, nous nous sommes également attachés à déterminer la topographie des poussées sous 2<sup>nde</sup> ligne, à savoir si elles étaient médullaires ou extra médullaires.



Des paramètres d'invalidité ont également été collectés, à travers le score EDSS, score le plus communément utilisé en pratique clinique courante ainsi que dans les études. Ce score EDSS était recueilli à 2 ans, à 1 an et au moment de l'introduction du traitement de 2<sup>nd</sup>e intention, mais également à 2 ans, 1 an et au moment de l'arrêt chez les patients ayant arrêté leur traitement pour échappement.

Sous traitement à l'étude, nous avons recherché une aggravation significative du score EDSS. Le caractère significatif de l'aggravation est variable selon l'EDSS de base. Était considéré comme une majoration significative de l'EDSS, une majoration de 1,5 points si l'EDSS de base était égal à 0, une majoration de 1,0 point si l'EDSS était supérieur ou égal à 1,0 et inférieur ou égal à 5,0, une majoration de 0,5 points si l'EDSS était supérieur ou égal à 5,5.

Sur le plan biologique, la présence de bandes oligoclonales (BOC) à titre significatif dans le LCS au moment du diagnostic de SEP est également reporté. Il est considéré comme significatif un nombre de BOC supérieur ou égal à 3.

Sur le plan radiologique, nous reportons chez l'ensemble des patients l'existence ou non d'une majoration de la charge lésionnelle T2 sur la dernière IRM réalisée avant l'introduction du traitement de 2<sup>nd</sup>e intention comparativement à l'avant dernière IRM. La présence de prise de contraste après injection de gadolinium sur l'IRM pré traitement de 2<sup>nd</sup>e intention est également notée.

Concernant les patients considérés en échappement, les données radiologiques recueillies sous traitement sont le nombre total de nouvelles lésions IRM durant toute la durée du traitement, en distinguant secondairement le nombre de nouvelles lésions T2 et de nouvelles lésions T1 gado. De même le nombre de nouvelles lésions T2 et T1 gado à 2 ans, et à 1 an de l'arrêt du traitement est recueilli. La topographie médullaire des nouvelles lésions est reportée.

Sur le plan thérapeutique, pour chacun des patients des deux groupes, le nombre de traitement prescrit avant le traitement de 2<sup>nd</sup>e intention à l'étude a été recueilli. Les données relatives au traitement à l'étude sont évidemment son nom, sa date d'introduction et sa date de fin de prescription.

Pour les patients n'ayant pas arrêté pour échappement, les données complémentaires recueillies sont fonction du motif de l'arrêt : chez les patients ayant stoppé leur traitement pour une cause iatrogène, le type de iatrogénie est spécifié ainsi que s'il y a eu mise en jeu pronostic vital ou fonctionnel. L'arrêt pour gestion du risque de LEMP en fonction de la sérologie JC et du titre est recueilli. Pour les patientes ayant arrêté le traitement pour cause de grossesse, le caractère programmé ou non de cette grossesse est recherché. Concernant les patients ayant arrêté leur traitement en raison de la survenue d'un cancer, le type de cancer est reporté.

Chez les patients ayant arrêté leur traitement en raison d'une infection, il est recueilli le type d'infection et si celle-ci doit être considérée comme un événement infectieux sévère (EIS). Un EIS est défini par la survenue d'une infection ayant nécessité une hospitalisation et/ou une antibiothérapie IV et/ou ayant été à l'origine d'un décès. Enfin, pour les patients ayant arrêté leur traitement en raison d'une intolérance biologique, le type d'intolérance est spécifié ainsi que s'il y a eu mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel. Un arrêt pour lymphopénie de grade IV est défini pour un taux de lymphocytes  $< 200/\text{mm}^3$ .

#### II.4. Objectifs et critères de jugement

Objectif principal :

**L'objectif principal de cette étude est de décrire ce qui a été considéré comme de l'échappement thérapeutique sous traitement de seconde intention chez des patients atteints de SEP rémittente récurrente.**

Le critère de jugement principal permettant de répondre à l'objectif principal est la survenue d'un arrêt du traitement de 2<sup>nde</sup> intention pour cause d'échappement thérapeutique, qu'il soit clinique, radiologique ou mixte.

Objectif secondaire :

**L'objectif secondaire est de déterminer les facteurs prédictifs de l'échappement thérapeutique chez les patients ayant stoppé leur traitement de seconde intention pour échappement en comparaison avec ceux l'ayant arrêté pour un autre motif.**

Le critère de jugement est l'évaluation du risque d'échappement en fonction des différentes caractéristiques démographiques, cliniques, radiologiques et thérapeutiques antérieures à l'initiation du traitement de seconde intention.

## II.5. Statistiques

### Modalités de recrutement

Nous avons initialement interrogé l'European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS), base de données dépendante à l'échelle nationale de l'OFSEP, à partir de laquelle seuls les patients des deux centres participants ont été extraits. L'unique prise en compte des patients ayant été traités au cours de l'évolution de leur maladie par un traitement de seconde intention (NTZ, FTY, ALTZ, OCZ et RTX) constituait le deuxième filtre d'extraction.

Puis, seuls les patients ayant arrêté leur traitement de 2<sup>nd</sup>e intention étaient conservés. A partir de cette 1<sup>ère</sup> liste, nous avons ensuite exclus les patients qui ne respectaient pas l'ensemble de nos critères d'inclusion et d'exclusion par analyse du dossier patient informatisé dans chacun des 2 centres et cela pour chaque patient.

L'ensemble des patients suivis pour une SEP dans ces deux centres ne sont pas tous répertoriés dans la base EDMUS. Les patients non référencés dans la base de données EDMUS ont été identifiés par les moyens suivants:

Une liste fournie par la pharmacie centrale du CHU et du GHICL de l'ensemble des patients suivis en neurologie et traités par RTX a été analysée, ces patients ayant souvent bénéficié d'un autre traitement de 2<sup>nd</sup>e intention avant d'être traité par RTX, qui est un traitement de recours après échappement.

Nous avons réalisé le screening du planning hebdomadaire de l'hôpital de jour de Neurologie du CHU, et avons pu ainsi identifier les patients convoqués pour introduction de FTY, puis vérifier par retour sur dossier patient informatisé, s'il remplissait bien l'ensemble de nos critères d'inclusion et d'exclusion.

Enfin, nous avons également étudié la base de données locale du CHU de Lille regroupant les patients ayant une indication théorique de traitement par NTZ dans le but d'identifier les patients qui n'ont pas bénéficié de ce traitement pour cause de sérologie JC positive, et qui ont donc eu un autre traitement de deuxième intention. Une fois les patients identifiés de la sorte, un retour via dossier patient informatisé était effectué afin de vérifier qu'ils remplissaient l'ensemble de nos critères d'inclusion et de non-inclusion.

Ces différentes techniques ont permis d'effectuer un recoupement entre différentes listes de l'ensemble des patients traités et ayant arrêté leur traitement sur les 2 centres.

#### Modalités de recueil et de traitement

Les données d'intérêt sont issues des dossiers médicaux des patients dans les différents centres prescripteurs. Nous avons réalisé un recueil de données indirectement nominatives (centre, n° d'inclusion, initiales) via un Case Report Form (CRF) dans les 2 centres puis une saisie centralisée au GHICL. Les données nécessaires à l'étude ont été stockées sur une base de données Microsoft Excel créée exclusivement pour l'étude et selon le respect des bonnes pratiques cliniques. La base de données a été stockée sur le réseau sécurisé du GHICL et le fichier était protégé par un mot de passe sécurisé. La base de données a été pseudonymisée.

#### Plan d'analyses

Nous avons tout d'abord réalisé une analyse descriptive des données : les moyennes, écart-types, médianes et quartiles ont été calculés pour les variables quantitatives, et les effectifs et fréquences pour les variables qualitatives. Les intervalles de confiance à 95% ont été calculés selon la méthode de Wilson pour les variables qualitatives, et par bootstrap pour les variables continues et discrètes (méthode du percentile ; intervalle de confiance sur la moyenne pour les variables continues, et sur la médiane pour les variables discrètes).

Afin de répondre à l'objectif principal, une analyse descriptive selon les mêmes modalités que précédemment décrites a été effectuée, au sein de plusieurs sous-populations, et sur différents sous-groupes de variables d'intérêt. De plus, nous avons mis en place une analyse bivariée comparant les patients selon leur traitement de seconde intention (FTY ou NTZ), chez les mêmes populations et concernant les mêmes variables que l'analyse descriptive. Les variables continues ont été comparées à l'aide de tests de Student (ou de Mann-Whitney-Wilcoxon en l'absence de normalité) ; les variables discrètes ont été comparées à l'aide d'un test de Mann-Whitney-Wilcoxon ; les variables qualitatives ont été comparées à l'aide d'un test du Khi-2 (ou exact de Fisher en cas de faibles effectifs).

Afin de répondre à l'objectif secondaire, nous avons tout d'abord effectué une analyse bivariée selon les mêmes modalités que ci-dessus, comparant les patients ayant arrêté leur traitement de seconde intention pour échappement thérapeutique à ceux ayant arrêté leur traitement pour une autre raison, sur un sous-groupe de variables d'intérêt antérieures à la prescription du traitement de 2<sup>nd</sup>e intention. Nous avons ensuite mis en œuvre un modèle de régression logistique binaire expliquant l'échappement thérapeutique et intégrant en variables explicatives celles ayant obtenu une p-valeur < 0.2 à l'analyse bivariée. Une sélection automatique des variables pas à pas, descendante, sur critère AIC, a été appliquée pour obtenir le modèle qui fasse le meilleur compromis nombre de variables explicatives / qualité du modèle. La qualité d'ajustement du modèle complet ainsi que du modèle final a été analysée par le test de Hosmer-Lemeshow.

Afin de valider le modèle réduit, nous avons appliqué une validation croisée 10-fold, de laquelle nous avons extrait la courbe ROC et le taux de mal classés afin d'évaluer le pouvoir discriminant du modèle. De manière exploratoire, nous avons poursuivi l'analyse par la mise en place d'un nouveau modèle de régression logistique, basé sur le modèle réduit précédent, et intégrant en plus des variables explicatives déjà présentes des interactions entre chacune d'elles et le traitement de seconde intention. Ce modèle a été comparé au modèle réduit à l'aide d'une ANOVA. La qualité d'ajustement de l'ensemble des modèles mis en place a été analysée par le test de Hosmer-Lemeshow.

Nous considérons un seuil de significativité de 5% pour toutes les analyses. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 3.4.2). L'analyse statistique a été réalisée par la cellule biostatistiques de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation du GHICL.

### Aspects réglementaires et éthiques

Les patients initialement inclus mais qui n'étaient pas référencés sur EDMUS ont reçu une lettre d'information précisant la finalité de cette étude, la nature des informations transmises, les destinataires des données, la durée de conservation de celles-ci et un rappel de leurs droits. Cette lettre d'information, accompagnée d'un formulaire d'opposition a été envoyée par voie postale avec accusé de réception aux personnes participant à la recherche.

Conformément à l'article 54 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, les traitements de données à caractère personnel ayant une finalité d'intérêt public d'évaluation dans le domaine de la santé doivent être autorisés par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Le présent protocole a donc été soumis à cette obligation d'autorisation.

L'OFSEP a été informé de cette étude : le projet étant considéré comme « monocentrique », avec une utilisation de données uniquement locales, il n'a donc pas été nécessaire de soumettre le projet au Conseil Scientifique de l'OFSEP.

Le présent protocole a été évalué conforme par le Comité Interne d'Éthique de la Recherche du GHICL le 26/04/2019.

### III. Résultats

Nous avons initialement identifié 284 patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude.

Nous avons exclu 25 patients traités par NTZ et 4 patients par FTY en raison d'un nombre trop important de données manquantes ne permettant pas l'analyse de ces dossiers. Nous avons exclu 2 patients traités par rituximab et 1 patient traité par alemtuzumab : ces effectifs faibles ne permettant pas d'analyses statistiques.

Enfin, 1 patient a également été exclu après s'être opposé à l'utilisation de ses données médicales.

La population analysée était donc de 251 patients.

#### III.1. Description de la population étudiée

##### Effectifs par groupe

La population de l'étude comprenait 95 patients (37,8%) traités par FTY et 156 (62,2%) par NTZ, tout motif d'arrêt confondu.

Sur les 251 patients de l'étude, 91 (36,3%) ont arrêté leur traitement de seconde intention pour cause d'échappement thérapeutique, parmi lesquels 56 (61,5%) patients étaient traités par FTY et 35 (38,5%) par NTZ.

On retrouvait 160 patients (62,7%) qui avaient arrêté leur traitement pour un autre motif que l'échappement thérapeutique, 39 (24,4%) étaient traités par FTY et 121 (75,6%) par NTZ.

##### Caractéristiques générales de la population

Parmi les patients ayant présenté un échappement thérapeutique, l'âge moyen au diagnostic était de  $28,9 \pm 7,9$  (DS) ans contre  $28,6 \pm 6,6$  pour ceux du second groupe (autres motifs d'arrêt que l'échappement thérapeutique).

Le délai moyen à l'initiation du traitement de seconde intention était de  $6,9 \pm 6,5$  ans pour les patients avec échappement contre  $6,6 \pm 5,1$  pour les patients du second groupe.

La durée moyenne de prescription du traitement était de  $2,5 \pm 1,7$  ans pour les patients avec échappement thérapeutique contre  $3,2 \pm 2,6$  pour les patients avec autre motif d'arrêt.

Le nombre moyen de poussées durant les 2 ans précédant la prescription du FTY et du NTZ était de  $2,6 \pm 1,7$  poussées chez les patients avec échappement, contre  $2,7 \pm 1,5$  pour les patients de l'autre groupe.

L'EDSS moyen à l'initiation de la molécule de 2<sup>nd</sup>e intention était respectivement de  $3,5 \pm 1,5$  et de  $3,3 \pm 1,2$  dans les groupes avec et sans échappement thérapeutique. Concernant l'activité radiologique, évaluée sur la dernière IRM précédant la prescription du FTY et du NTZ : 79,5% et 51,2% des patients avec échappement thérapeutique ultérieur avaient respectivement une majoration de leur charge lésionnelle T2 et au moins 1 nouvelle PDC après injection de gadolinium contre 93,5% et 58,1% pour les patients du second groupe.

Le nombre moyen de traitements prescrits était significativement plus élevé chez les patients avec échappement thérapeutique ( $p < 0,0001$ ) tout comme l'EDSS à l'initiation du traitement ( $p = 0,00011$ ) ainsi que les EDSS à 2 ans ( $p < 0,0001$ ) et à 1 an ( $p = 0,00018$ ) de la prescription du traitement de 2<sup>nd</sup>e intention.

Le nombre de patients avec une majoration de la charge lésionnelle T2 avant prescription de la 2<sup>nd</sup>e intention était significativement plus élevé dans le groupe de patient sans échappement thérapeutique ( $p = 0,0025$ ).

Il n'y avait pas d'autres différences significatives entre ces 2 groupes et l'ensemble des caractéristiques des patients est résumé dans le tableau 1.



**Tableau 1:** Caractéristiques générales de la population de l'étude

	EFFECTIF TOTAL (n = 251)	MOTIF D'ARRET DU TRAITEMENT DE SECONDE INTENTION		
		ECHAPPEMENT THERAPEUTIQUE (n = 91)	AUTRES (n = 160)	p
Âge au diagnostic, moy (±DS), années	29,1 (± 8,4)	28,9 (±7,9)	28,6 (±6,6)	0,83
<b>Sexe (%)</b>				
<i>Masculin</i>	67 (26,7)	22 (24,2)	45 (28,1)	0,6
<i>Féminin</i>	184 (73,3)	69 (75,8)	115 (71,9)	0,76
Délai au diagnostic de SEP, moy (±DS), années	1,6 (±3,9)	2,3 (±4,1)	2,3 (±3,9)	0,87
BOC > 3 (%)	227 (90,4)	80 (87,9)	147 (91,8)	0,39
Durée d'évolution de la maladie avant initiation ttt2, moy (±DS), années	5,9 (±5,9)	6,9 (±6,5)	6,6 (±5,1)	0,53
Nombre total de traitements avant le ttt2, moy (±DS)	1,5 (±1,1)	1,9 (±1,3)	1,2 (±0,9)	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Effectifs par nombre de traitements prescrits avant le ttt2 (%)</b>				
<i>n = 0</i>	40 (15,9)	8 (8,8)	32 (20)	<b>0,031</b>
<i>n = 1</i>	100 (39,8)	26 (28,6)	74 (46,3)	0,65
<i>n = 2</i>	76 (30,3)	34 (37,4)	42 (42,3)	0,053
<i>n &gt; 2</i>	35 (14)	23 (25,3)	12 (7,5)	<b>0,0002</b>
<b>Données cliniques à l'initiation du ttt2, moy (±DS)</b>				
<i>nombre total de poussées au cours des 2 ans pré-ttt2</i>	2,6 (±1,5)	2,6 (±1,7)	2,7 (±1,5)	0,96
<i>nombre de poussées au cours de l'avant dernière année pré-ttt 2</i>	0,9 (±1,0)	1,0 (±1,1)	0,9 (±0,9)	0,56
<i>nombre de poussées au cours de la dernière année pré-ttt 2</i>	1,8 (±1,0)	1,6 (±1,0)	1,9 (±0,9)	0,11
<i>EDSS à l'initiation du ttt2</i>	3,0 (±1,5)	3,5 (±1,5)	2,8 (±1,4)	<b>0,00011</b>
<i>EDSS 2 ans avant l'initiation du ttt2</i>	2,7 (±1,5)	3,3 (±1,4)	2,3 (±1,4)	<b>&lt; 0,0001</b>
<i>EDSS 1 an avant l'initiation du ttt2</i>	3,0 (±1,4)	3,5 (±1,5)	2,8 (±1,4)	<b>0,00018</b>
<b>Données radiologiques sur la dernière IRM pré - ttt2 (%)</b>				
<i>nombre de patients avec nouvelles lésions T2</i>	210 (88,6)	66 (79,5)	144 (93,5)	<b>0,0025</b>
<i>nombre de patients avec lésions T1 gado</i>	134 (55,6)	44 (48,4)	90 (58,1)	0,37
<b>Effectifs par traitements (%)</b>				
<i>Fingolimod</i>	95 (37,8)	56 (61,5)	39 (24,4)	0,11
<i>Natalizumab</i>	156 (62,2)	35 (38,5)	121 (75,6)	<b>&lt; 0,0001</b>
Durée de prescription du ttt2, moy (±DS), années	2,9 (±2,3)	2,5 (±1,7)	3,2 (±2,6)	0,22

n: nombre; moy: moyenne; DS: dérivation standard; BOC: bandes oligoclonales; SEP: sclérose en plaques  
 ttt2: traitement de seconde intention; EDSS: expanded disability status scale

Le tableau 2 regroupe l'ensemble des caractéristiques des patients ayant présenté un échappement thérapeutique ultérieur sous FTY et NTZ. La durée de traitement par NTZ était significativement plus élevée que chez les patients traités par FTY ( $3,4 \pm 4,1$  versus  $1,6 \pm 3,4$ ,  $p= 0,04$ ). Il n'y avait pas d'autre différence statistiquement significative entre ces deux groupes de patients.

**Tableau 2:** Caractéristiques générales des patients avec échappement thérapeutique

PATIENTS AYANT PRESENTE UN ECHAPPEMENT THERAPEUTIQUE (n= 91)			
	FINGOLIMOD (n= 56)	NATALIZUMAB (n=35)	p
Âge au diagnostic, moy (±DS), années	28,2 (±7,2)	29,7 (±8,9)	0,44
<b>Sexe (%)</b>			
<i>Masculin</i>	14 (25)	8 (22,8)	0,89
<i>Féminin</i>	42 (75)	27 (77,2)	0,67
Délai au diagnostic de SEP, moy (±DS), années	2,3 (±4,1)	2,3 (±4,5)	0,73
BOC > 3 (%)	51 (91,1)	29 (82,9)	0,31
Durée d'évolution de la maladie avant initiation ttt2, moy (±DS), années	6,4 (±5,2)	7,1 (±4,8)	0,34
Nombre total de traitements avant le ttt2, moy (±DS)	1,8 (±1,1)	2,1 (±0,9)	0,68
<b>Effectifs par nombre de traitements prescrits avant le ttt2 (%)</b>			
<i>n = 0</i>	7 (12,5)	3 (8,6)	0,21
<i>n = 1</i>	15 (26,8)	10 (28,5)	0,16
<i>n = 2</i>	21 (37,5)	14 (40)	0,19
<i>n &gt; 2</i>	13 (23,2)	8 (22,9)	0,11
<b>Données cliniques à l'initiation du ttt2, moy (±DS)</b>			
<i>nombre total de poussées au cours des 2 ans pré-ttt2</i>	2,5 (±1,7)	2,7 (±1,9)	0,56
<i>nombre de poussées au cours de l'avant dernière année pré-ttt 2</i>	0,9 (±1,2)	1,1 (±0,9)	0,98
<i>nombre de poussées au cours de la dernière année pré-ttt 2</i>	1,8 (±1,0)	1,9 (±1,0)	0,83
<i>EDSS à l'initiation du ttt2</i>	3,5 (±1,3)	3,5 (± 1,7)	0,76
<i>EDSS 2 ans avant l'initiation du ttt2</i>	3,2 (± 1,4)	3,3 (±1,5)	0,91
<i>EDSS 1 an avant l'initiation du ttt2</i>	3,5 (±1,1)	3,5 (±1,2)	0,84
<b>Données radiologiques sur la dernière IRM pré - ttt2 (%)</b>			
<i>nombre de patients avec nouvelles lésions T2</i>	43 (76,8)	23 (65,7)	0,32
<i>nombre de patients avec lésions T1 gado</i>	27 (48,2)	17 (48,5)	0,81
<b>Durée de prescription du ttt2, moy (±DS), années</b>	1,6 (±3,4)	3,4 (±4,1)	<b>0,04</b>

n: nombre; moy: moyenne; DS: dérivation standard; BOC: bandes oligoclonales; SEP: sclérose en plaques  
 ttt2: traitement de seconde intention; EDSS: expanded disability status scale

Le tableau 3 représente les différents motifs d'arrêt des patients du groupe contrôle n'ayant pas présenté d'échappement thérapeutique.

Parmi les 3 EIS, 2 étaient des LEMP, et ces 2 patients qui étaient traités par NTZ sont finalement décédés. Parmi les motifs iatrogènes, 4 œdème maculaire sont survenus sous FTY avec mise en jeu du pronostic fonctionnel visuel pour deux d'entre eux.

Les grossesses survenues sous 2<sup>nde</sup> ligne étaient des grossesses programmées dans 74,5% des cas. La durée moyenne de traitement avant arrêt pour cause de sur-risque de LEMP sous NTZ était de 5,1 ± 2,1 ans.

**Tableau 3:** Caractéristiques des arrêts pour autres motifs

<b>ARRÊT POUR AUTRES MOTIFS (n= 160)</b>	
<b>Motif d'arrêt du ttt2 - effectifs (%)</b>	
<i>Iatrogénie</i>	22 (13,8)
<i>Intolérance biologique</i>	10 (6,3)
<i>Risque JC</i>	60 (37,5)
<i>EIS</i>	3 (1,8)
<i>Grossesse</i>	39 (24,3)
<i>Cancer</i>	6 (3,8)
<i>Convenance personnelle</i>	20 (12,5)
<b>Durée du ttt2, moy (± DS), années</b>	
<i>Iatrogénie</i>	1,02 (±1,6)
<i>Intolérance biologique</i>	0,9 (±0,9)
<i>Risque JC</i>	5,1 (±2,1)
<i>EIS</i>	4,0 (±1,9)
<i>Grossesse</i>	2,4 (±1,8)
<i>Cancer</i>	3,6 (±2,9)
<i>Convenance personnelle</i>	2,1 (±2,3)
<b>Iatrogénie - type (%)</b>	
<i>AHAI</i>	2 (9,1)
<i>Asthénie</i>	5 (22,7)
<i>Céphalées</i>	3 (13,6)
<i>Douleurs abdominales</i>	2 (9,1)
<i>Dyspnée</i>	1 (4,5)
<i>Toxidermie</i>	10 (45)
<i>Maculopathie</i>	4 (18,2)
<b>Iatrogénie - gravité (%)</b>	
<i>Mise en jeu pronostic vital</i>	0
<i>Mise en jeu pronostic fonctionnel</i>	2 (9,1)
<b>Intolérance biologique - type (%)</b>	
<i>Lymphopénie</i>	8 (80)
<i>Cytolyse hépatique</i>	2 (20)
<b>Intolérance biologique - gravité (%)</b>	
<i>Mise en jeu pronostic vital</i>	0
<i>Mise en jeu pronostic fonctionnel</i>	0
<b>Grossesse</b>	
<i>Programmée</i>	29 (74,5)
<b>EIS - type (%)</b>	
<i>Pneumopathie</i>	1 (33,3)
<i>LEMP</i>	2 (66,6)
<b>Cancer - type (%)</b>	
<i>CBC</i>	1 (16,7)
<i>Poumon</i>	1 (16,7)
<i>Sein</i>	2 (33,3)
<i>Melanome</i>	2 (33,3)

ttt2: traitement de seconde intention; JC: John Cunningham virus;  
EIS: événements infectieux sévères; AHAI: anémie hémolytique auto immune;  
CBC: carcinome basocellulaire; LEMP: leucoencéphalopathie multifocale progressive

## III.2. Description de l'échappement thérapeutique sous traitement de seconde intention

### Échappement thérapeutique clinique

On compte 79 patients qui ont présenté un échappement thérapeutique clinique : 45 (57%) étaient traités par FTY et 34 (43%) par NTZ.

Parmi ces 79 patients, 34 (43%) ont présenté un échappement thérapeutique clinique lié uniquement à une récurrence de poussées, 15 (19%) un échappement uniquement lié à une aggravation du score EDSS et 30 (38%) un échappement clinique combiné.

Sur les 45 échappements cliniques sous FTY, 25 (55,6%) étaient liés à une récurrence isolée de poussées, 1 seul (2,2%) était lié à une aggravation isolée de l'EDSS et 19 (42,2%) à un échappement clinique combiné.

Sur les 34 échappements cliniques sous NTZ, 9 (26,5%) étaient liés à une récurrence isolée de poussées, 14 (41,1%) liés à une aggravation isolée de l'EDSS et 11 (32,4%) à un échappement clinique combiné.

L'EDSS moyen à l'arrêt du traitement était de  $4,6 \pm 1,5$  pour l'ensemble des patients avec échappement thérapeutique clinique.

Le score EDSS à l'arrêt du traitement était significativement plus élevé chez les patients traités par NTZ comparativement à ceux traités par FTY ( $5,2 \pm 1,6$  vs  $4,1 \pm 1,2$ ,  $p = 0,0012$ ), mais également à 1 an de l'arrêt ( $4,8 \pm 1,6$  vs  $3,8 \pm 1,2$ ,  $p = 0,0015$ ) et à 2 ans de l'arrêt ( $4,6 \pm 1,2$  vs  $3,4 \pm 1,5$ ,  $p = 0,0023$ ).

Le nombre de patients ayant arrêté en raison d'une aggravation isolée de l'EDSS était significativement plus élevé chez les patients traités par NTZ ( $p < 0,0001$ ).

Le nombre médian de points d'EDSS pris sous NTZ était de 1,0 IC95% [0,8 ; 1,5] contre 0,5 IC95% [0,0 ; 1,5] sous FTY, et était aussi significativement plus élevé ( $p = 0,036$ ).

Parmi les patients ayant connu une majoration de leur score EDSS sous seconde intention, cette majoration était significative chez 79,5% des patients. La proportion de patients ayant présenté une majoration significative de leur score EDSS était significativement plus importante chez les patients sous NTZ comparativement à ceux sous FTY (88% versus 45%,  $p = 0,044$ ).

Tout traitement confondu, le nombre moyen de poussées sous traitement de 2<sup>nde</sup> intention était de  $2,0 \pm 1,1$ .

Le nombre moyen de poussées sous FTY et NTZ était respectivement de  $2,1 \pm 1,2$  et de  $1,6 \pm 0,8$ , sans différence statistiquement significative ( $p=0,18$ ).

Cette moyenne était de  $2,5 \pm 1,2$  sous FTY et de  $2,2 \pm 0,4$  parmi les 20 patients ayant présenté une poussée précoce (survenue dans les 6 premiers mois du traitement).

Si l'on excluait les poussées précoces, le nombre de nouvelles poussées diminuait chez ces patients à 1,1 sous FTY et à 0,6 sous NTZ.

Parmi les 25 patients sous FTY considérés en échappement uniquement via la récurrence de nouvelles poussées, 12 (48%) n'ont présenté qu'une seule poussée. De même 6 (66,7%) des 9 patients traités par NTZ dans le même cas ont stoppé ce traitement après une seule nouvelle poussée.

L'ensemble des données relatives à l'échappement thérapeutique clinique sont retranscrites dans le tableau 4.

**Tableau 4:** Description de l'échappement thérapeutique clinique

	ECHAPPEMENT THERAPEUTIQUE CLINIQUE			
	EFFECTIF TOTAL (n = 79)	PAR TRAITEMENT DE SECONDE INTENTION		
		FINGOLIMOD (n = 45)	NATALIZUMAB (n = 34)	p
<b>Motif de l'échappement thérapeutique clinique (%)</b>				
<i>Aggravation isolée du score EDSS</i>	15 (19)	1 (2,2)	14 (41,1)	<b>&lt; 0,0001</b>
<i>Récidive isolée de nouvelles poussées</i>	34 (43)	25 (55,6)	9 (26,5)	
<i>Combiné</i>	30 (38)	19 (42,2)	11 (32,4)	
<b>EDSS sous ttt2, moy (±DS)</b>				
<i>EDSS à 2 ans de l'arrêt du ttt2</i>	4,0 (±1,4)	3,4 (±1,5)	4,6 (±1,2)	<b>0,0023</b>
<i>EDSS à 1 an de l'arrêt du ttt2</i>	4,3 (±1,5)	3,8 (±1,2)	4,8 (±1,6)	<b>0,0015</b>
<i>EDSS à l'arrêt du ttt2</i>	4,6 (±1,5)	4,1 (±1,2)	5,2 (±1,6)	<b>0,0012</b>
<b>Nombre de points EDSS pris sous ttt2, med [IC95%]</b>	1,0 [0,5 ; 1]	0,5 [0,0 ; 1,5]	1,0 [0,8 ; 1,5]	<b>0,036</b>
<b>Nombre de patients avec majoration significative de l'EDSS sous ttt2 (%)</b>	31 (68,9) <sup>a</sup>	9 (45) <sup>a</sup>	22 (88) <sup>a</sup>	<b>0,0044</b>
<b>Nombre de poussées sous ttt2, moy (±DS)</b>				
<i>nombre de poussées au cours de l'avant dernière année sous ttt2</i>	0,6 (±1,6)	0,7 (±0,7)	0,6 (±0,5)	0,83
<i>nombre de poussées au cours de la dernière année sous ttt2</i>	1,3 (±0,7)	1,4 (±0,8)	1,1 (±0,6)	0,17
<i>nombre total de poussées sous ttt2</i>	2,0 (±1,1)	2,1 (±1,2)	1,6 (±0,8)	0,18
<b>Patients avec poussées précoces</b>				
<i>Effectif (%)</i>	20 (100)	15 (75)	5 (25)	0,23
<i>nombre total de poussées précoces sous ttt2, moy (±DS)</i>	1,5 (±0,5)	1,4 (±0,5)	1,6 (±0,5)	0,48
<i>nombre total de poussées sous ttt2, moy (±DS)</i>	1,9 (±1,0)	2,5 (±1,2)	2,2 (±0,4)	0,88
<b>Patients ayant arrêté pour récurrence isolée de poussées</b>				
<i>nombre de patients avec 1 seule nouvelle poussée sous ttt2 (%)</i>	18 (53) <sup>b</sup>	12 (48) <sup>b</sup>	6 (66,7) <sup>b</sup>	0,62
<b>Nombre de patients avec poussées rapprochées sous ttt2 (%)</b>	20 (31,3) <sup>c</sup>	14 (31,8) <sup>c</sup>	6 (30) <sup>c</sup>	0,47
<b>Nombre de patients ayant ≥ 1 poussée médullaire sous ttt2 (%)</b>	50 (78,1) <sup>c</sup>	35 (79,5) <sup>c</sup>	15 (75) <sup>c</sup>	0,75

EDSS: expanded disability status scale; ttt2: traitement de seconde intention; moy: moyenne; DS: dérivation standard; med: médiane; IC95%: intervalle de confiance à 95%

<sup>a</sup> pourcentage calculé sur l'effectif de patients ayant présenté une aggravation de leur score EDSS

<sup>b</sup> pourcentage calculé sur l'effectif de patients ayant présenté une récurrence isolée de poussées

<sup>c</sup> pourcentage calculé sur l'effectif de patients ayant présenté une récurrence isolée de poussées et un échappement clinique combiné

Parmi les 79 patients ayant présenté un échappement thérapeutique clinique, 40 (50,6%) ont également présenté un échappement thérapeutique radiologique : il s'agissait donc d'un échappement thérapeutique mixte. 35 (87,5%) patients traités par FTY et 5 (12,5%) par NTZ ont connu un échappement thérapeutique mixte.

Sur ce sous-groupe de patients, le nombre médian de points d'EDSS pris sous FTY était de 0,5 IC95% [0,0 ; 1,0] alors qu'il était de 1,5 IC95% [1,2 ; 2,0] sous NTZ (p= 0,076).

Sous réserve d'un faible effectif dans le groupe de patients traités par NTZ, le nombre de patients avec une majoration significative de l'EDSS était significativement plus élevé chez les patients sous NTZ (p= 0.047)

L'ensemble des données cliniques relatives à l'échappement thérapeutique mixte sont retranscrites dans le tableau 5.

**Tableau 5:** Caractéristiques cliniques des patients avec échappement thérapeutique mixte

	ECHAPPEMENT THERAPEUTIQUE MIXTE			
	EFFECTIF TOTAL (n= 40)	PAR TRAITEMENT DE 2NDE LIGNE		
		FINGOLIMOD (n = 35)	NATALIZUMAB (n = 5)	P
Nombre total de poussées sous ttt2, moy (±DS)	2,0 (±1,2)	2,1 (±1,2)	1,8 (±1,0)	0,72
EDSS à l'arrêt du ttt2, moy (±DS)	4,1 (±1,4)	4,2 (±1,3)	3,6 (±2,2)	0,7
Nombre de points EDSS pris sous ttt2, med [IC95%]	0,5 [0,0 ; 1,5]	0,5 [0,0 ; 1,0]	1,5 [1,2 ; 2,0]	0,076
Nombre de patients avec majoration significative de l'EDSS sous ttt2 (%)	8 (20)	7 (20)	5 (100)	<b>0,047</b>

moy: moyenne; DS: dérivation standard; EDSS: expanded disability status scale; med: médiane; IC95%: intervalle de confiance; ttt2: traitement de seconde intention

### Échappement thérapeutique radiologique

On compte 51 patients qui ont présenté un échappement thérapeutique radiologique, 46 (90,2%) étaient traités par FTY et 5 (9,8%) par NTZ.

Parmi ces 51 patients, 18 (35,3%) ont présenté un échappement thérapeutique radiologique uniquement lié à la survenue de nouvelles lésions T2, 1 seul patient (2%) un échappement lié à la présence isolée de nouvelles lésions T1 rehaussées après injection de gadolinium et 32 (62,7%) un échappement radiologique combiné.

Sur les 46 échappements radiologiques sous FTY, 17 (37%) étaient liés à la présence de nouvelles lésions T2, 1 seul (2,1%) était lié à la présence isolée de nouvelles lésions T1 gado, et 28 (60,9%) à un échappement radiologique combiné. Sur les 5 échappements radiologiques sous NTZ, 1 (20%) échappement était lié à la présence de nouvelles lésions T2, 4 (80%) était lié à un échappement radiologique combiné.

En moyenne, le nombre total de nouvelles lésions T2 tous traitements de seconde intention confondus était de  $5,2 \pm 3,6$ . Le nombre de nouvelles lésions T2 augmentait de  $1,3 \pm 2,1$  à  $4,1 \pm 3,4$  lésions entre l'avant dernière et la dernière année sous traitement de 2<sup>nde</sup> intention.

Ce nombre moyen de nouvelles lésions T2 différait de manière statistiquement significative entre les 2 groupes : sous FTY, la moyenne du nombre de nouvelles lésions T2 était de  $5,6 \pm 3,6$  versus  $2,2 \pm 1,6$  sous NTZ ( $p= 0,033$ ).

En moyenne, le nombre de nouvelles lésions T1 gado tous traitements de seconde intention confondus était de  $4,0 \pm 3,0$ . Ce nombre augmentait en moyenne de  $0,8 \pm 1,6$  à  $3,4 \pm 3,0$  entre l'avant dernière et la dernière année de traitement. Le nombre moyen de nouvelles lésions T1 gado sous FTY ( $4,2 \pm 3,1$ ) était plus élevé que sous NTZ ( $2,2 \pm 1,0$ ) sans différence significative ( $p=0,35$ ).

L'ensembles des données relatives à l'échappement thérapeutique radiologique sont retranscrites dans le tableau 6.

**Tableau 6:** Description de l'échappement thérapeutique radiologique

ECHAPPEMENT THERAPEUTIQUE RADIOLOGIQUE				
	EFFECTIF TOTAL (n = 51)	PAR TRAITEMENT DE 2NDE INTENTION		
		FINGOLIMOD (n = 46)	NATALIZUMAB (n = 5)	p
<b>Motif de l'échappement thérapeutique radiologique (%)</b>				
<i>Nouvelles lésions T2</i>	18 (35,3)	17 (37)	1 (20)	
<i>Nouvelles lésions T1 gado</i>	1 (2,0)	1 (2,1)	0 (0)	0,68
<i>Combiné</i>	32 (62,7)	28 (60,9)	4 (80)	
<b>Nouvelles lésions T2 sous ttt2, moy (<math>\pm</math>DS)</b>				
<i>nombre de nouvelles lésions T2 au cours de l'avant dernière année sous ttt2</i>	1,3 ( $\pm$ 2,1)	1,4 ( $\pm$ 2,2)	0	na
<i>nombre de nouvelles lésions T2 au cours de la dernière année sous ttt2</i>	4,1 ( $\pm$ 3,4)	4,3 ( $\pm$ 3,4)	2,2 ( $\pm$ 1,6)	0,16
<i>nombre total de lésions T2 sous ttt2</i>	5,2 ( $\pm$ 3,6)	5,6 ( $\pm$ 3,6)	2,2 ( $\pm$ 1,6)	<b>0,033</b>
<b>Nouvelles lésions T1 gado sous ttt2, moy (<math>\pm</math>DS)</b>				
<i>nombre de nouvelles lésions T1 gado au cours de l'avant dernière année sous ttt2</i>	0,8 ( $\pm$ 1,6)	0,8 ( $\pm$ 1,6)	0	na
<i>nombre de nouvelles lésions T1 gado au cours de la dernière année sous ttt2</i>	3,4 ( $\pm$ 3,0)	3,6 ( $\pm$ 3,2)	2,2 ( $\pm$ 1,0)	0,84
<i>nombre total de lésions T1 gado sous ttt2</i>	4,0 ( $\pm$ 3,0)	4,2 ( $\pm$ 3,1)	2,2 ( $\pm$ 1,0)	0,35

moy: moyenne; DS: dérivation standard; ttt2: traitement de seconde intention;  
gado: prise de contraste après injection de gadolinium; na: non applicable



Parmi les 51 patients ayant présenté un échappement thérapeutique radiologique, 40 (78,4%) ont également présenté un échappement thérapeutique clinique : il s'agissait donc d'un échappement thérapeutique mixte.

Dans ce sous-groupe de patients, le nombre de nouvelles lésions T2 était à nouveau significativement plus élevé pour les patients traités par FTY en comparaison à ceux traités par NTZ ( $5,3 \pm 3,3$  vs  $2,2 \pm 1,6$ ,  $p= 0,04$ ).

L'ensemble des données radiologiques relatives à l'échappement mixte sont retranscrites dans le tableau 7.

**Tableau 7:** Caractéristiques radiologiques des patients avec échappement thérapeutique mixte

ECHAPPEMENT THERAPEUTIQUE MIXTE				
	EFFECTIF TOTAL (n= 40)	PAR TRAITEMENT DE 2NDE LIGNE		
		FINGOLIMOD (n = 35)	NATALIZUMAB (n = 5)	P
Nombre total de lésions T2 sous ttt2, moy ( $\pm$ DS)	4,9 ( $\pm$ 3,3)	5,3 ( $\pm$ 3,3)	2,2 ( $\pm$ 1,6)	0,04
Nombre total de lésions T1 gado sous ttt2, moy ( $\pm$ DS)	2,5 ( $\pm$ 2,4)	2,6 ( $\pm$ 2,6)	2,2 ( $\pm$ 0,1)	0,83

moy: moyenne; DS: dérivation standard; gado: prise de contraste après injection de gadolinium

### III.3. Facteurs prédictifs de l'échappement thérapeutique sous seconde intention

#### Analyse bivariée

La recherche de facteurs prédictifs d'échappement thérapeutique s'est construite sur l'analyse bivariée initialement réalisée et dont les résultats sont décrits plus haut, comparant les patients ayant arrêté leur traitement de seconde intention pour échappement thérapeutique à ceux l'ayant arrêté pour un autre motif sur un sous-groupe de variables d'intérêt.

Ces variables correspondaient aux caractéristiques cliniques et radiologiques antérieures à la prescription du traitement de 2<sup>nde</sup> intention dans chacun des 2 groupes.

Nous reportons dans le tableau 8 uniquement les variables comparées pour lesquelles le seuil de significativité était  $< 0,20$ .

**Tableau 8:** Résultats issus de l'analyse bivariée

	Echappement thérapeutique (n= 91)	Absence d'échappement thérapeutique (n=160)	p
Nombre de patients ayant reçu > 2 traitements avant le ttt2 (%)	23 (25,3)	12 (7,5)	<b>0,0002</b>
Nombre de traitements avant le ttt2, moy ( $\pm$ DS)	1,9 ( $\pm$ 1,3)	1,2 ( $\pm$ 0,9)	<b>&lt; 0,0001</b>
EDSS 2 ans avant l'initiation du ttt2, moy ( $\pm$ DS)	3,3 ( $\pm$ 1,4)	2,3 ( $\pm$ 1,4)	<b>&lt; 0,0001</b>
EDSS 1 an avant l'initiation du ttt2, moy ( $\pm$ DS)	3,5 ( $\pm$ 1,5)	2,8 ( $\pm$ 1,4)	<b>0,00018</b>
EDSS à l'initiation du ttt2, moy ( $\pm$ DS)	3,5 ( $\pm$ 1,5)	2,8 ( $\pm$ 1,4)	<b>0,00011</b>
Nombre de patients avec nouvelles lésions T2 sur IRM pré ttt2 (%)	66 (79,5)	144 (93,5)	<b>0,0025</b>
Nombre de patients avec prescription d'emblée du ttt2 (%)	8 (8,8)	32 (20)	<b>0,031</b>
Nombre de patients traités par Natalizumab (%)	35 (38,5)	121 (75,6)	<b>&lt; 0,0001</b>

ttt2: traitement de seconde intention; moy: moyenne; DS: dérivation standard; EDSS: expanded disability status scale

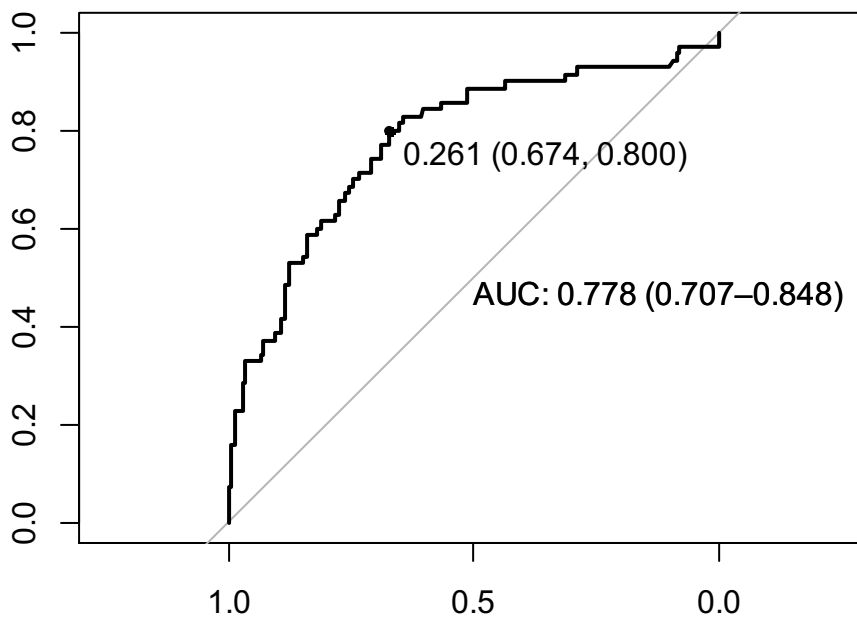
## Analyse multivariée

L'ensemble des variables présentées dans le tableau 7 ont été utilisées comme variables explicatives et intégrées à un modèle de régression logistique binaire expliquant l'échappement thérapeutique (modèle 1).

Avant d'interpréter les coefficients du modèle, nous avons évalué le pouvoir discriminant du modèle réduit en traçant la courbe ROC et en calculant l'aire sous la courbe (AUC).

L'aire sous la courbe ROC est de 0,78 (IC95% = [0,71 ; 0,85]). Ainsi, le modèle de régression logistique réduit possède un bon pouvoir discriminant. La sensibilité du modèle au seuil indiqué est de 0,67, la spécificité de 0,80.

**Figure 1** : Courbe ROC du modèle réduit



Les résultats de l'analyse multivariée montrent que chaque augmentation d'une unité du nombre de traitements pré seconde intention multiplie par 1,84 le risque d'arrêt ultérieur pour échappement thérapeutique (OR = 1,84 ; IC95% = [1,28 ; 2,77]).

Chaque augmentation d'une unité (+1,0 point) de la dernière valeur de l'EDSS connue avant la prescription du traitement de seconde intention multiplie par 1,49 la probabilité d'arrêter ce dernier pour échappement thérapeutique (OR = 1,49 ; IC95% = [1,16 ; 1,93]).

Un second modèle de régression logistique, intégrant en plus une interaction entre le traitement de seconde intention à chacune des quatre autres variables explicatives ci-dessus a été réalisé (modèle 2).

Ceci a permis de voir si la molécule de 2<sup>nd</sup>e intention ne modifiait pas en elle-même l'effet des quatre variables sur la probabilité d'arrêt pour échappement thérapeutique. Nous avons comparé ce modèle au modèle réduit initial. L'ajout de cette interaction n'améliorait pas significativement le modèle 1 (p-valeur = 0,22).

Les résultats du modèle 2 confirmaient que la majoration d'une unité du nombre de traitement pré seconde intention ainsi que chaque majoration d'un point de l'EDSS restaient des facteurs prédictifs d'échappement thérapeutique.

**Tableau 9:** Facteurs prédictifs d'échappement thérapeutique sous traitement de seconde intention

	Modèle 1		
	OR	IC 95%	P
<b>Majoration de la charge lésionnelle T2 sur IRM pré ttt2</b>	0,38	[0,13;1,06]	0,067
<b>Traitement par Natalizumab</b>	0,17	[0,075;0,39]	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Nombre de traitements avant le ttt2</b>			
<i>Augmentation d'une unité du nombre de traitement</i>	1,84	[1,28;2,77]	<b>0,0018</b>
<b>EDSS à l'initiation du ttt2</b>			
<i>Augmentation d'un point par rapport à la dernière valeur d'EDSS connue</i>	1,49	[1,16;1,93]	<b>0,0022</b>

OR: odds ratio; IC95%: intervalle de confiance à 95%; ttt2: traitement de seconde intention

EDSS: expanded disability status scale

## IV. Discussion

Nous rapportons dans cette étude les principales caractéristiques cliniques et radiologiques ayant motivé l'arrêt d'un traitement de seconde intention pour échappement thérapeutique. Parmi les patients ayant présenté un échappement thérapeutique clinique, le score EDSS à l'arrêt du traitement, le nombre de patients ayant arrêté pour une aggravation isolée de l'EDSS, ainsi que le nombre médian de points d'EDSS pris sous traitement étaient significativement plus élevés chez les patients sous NTZ comparativement à ceux sous FTY alors que le nombre moyen de nouvelles poussées était identique. Parmi les patients ayant connu un échappement thérapeutique radiologique, l'activité radiologique était plus importante parmi les patients traités par FTY en comparaison à ceux traités par NTZ, et cela de manière significative pour le nombre de nouvelles lésions T2.

Il s'agit à notre connaissance du premier travail qui se soit exclusivement attaché à décrire des paramètres clinico-radiologiques d'activité inflammatoire et de progression à l'origine d'une décision d'arrêt de traitement de seconde intention dans la sclérose en plaques. Cette étude a été réalisée au sein d'une cohorte de patients dont les caractéristiques cliniques à l'initiation d'un traitement de 2<sup>nde</sup> intention sont cohérentes avec les données précédemment décrites dans la littérature.

L'analyse des facteurs prédictifs d'échappement thérapeutique suggère que l'aggravation du score EDSS et la multiplication des traitements dits de 1<sup>ère</sup> intention majorent le risque ultérieur d'arrêt pour échappement sous 2<sup>nde</sup> intention.

### IV.1. Échappement thérapeutique

Les résultats de cette étude mettent en avant une certaine exigence des cliniciens vis à vis de ces 2 molécules à en juger par le relatif faible nombre de nouvelles poussées acceptées sous traitement, à savoir 2 poussées en moyenne sur l'ensemble de la durée de prescription. Bien que ces molécules aient un certain délai d'action, la tolérance des cliniciens chez les patients ayant présenté des poussées précoces n'était pas plus importante, au contraire puisqu'en moyenne 1 seule nouvelle poussée était ensuite acceptée même si l'on sait que des poussées précoces ne témoignent pas nécessairement d'une inefficacité du traitement récemment instauré.

Les résultats de notre étude ne doivent pas remettre en cause l'efficacité significative du fingolimod et du natalizumab, résumée pour ce dernier dans la méta-analyse de Van Pesch *et al* en 2016 qui faisait état pour le NTZ d'une réduction du TAP de l'ordre de 73 à 94%, d'un taux de progression de l'EDSS de 4 à 17%, d'un NEDA radiologique obtenu dans 43 à 81% des cas et d'un NEDA-3 dans 33 à 63% des cas<sup>(49)</sup>.

Pour le FTY, l'extension de l'étude FREEDOMS portant sur 772 patients traités en moyenne pendant 3,8 ans retrouvait 59,3% de patients libres de poussées et 80% des patients n'ayant pas présenté d'aggravation de leur EDSS<sup>(50)</sup>. L'étude allemande PANGAEA sur une large cohorte de 4016 patients notait que 76% des patients ayant été traités pendant 5 ans par le FTY étaient libres de poussées et 42,3% n'avait pas connu d'aggravation de leur score EDSS<sup>(51)</sup>.

La comparaison de nos résultats descriptifs avec les données de la littérature n'est pas aisée, dans la mesure où la quasi-totalité des études ayant évalué ces traitements sont basées sur des données d'efficacité, en termes de réduction absolue du taux annualisé de poussées, du score EDSS ainsi que du nombre de nouvelles lésions T2 ou T1 gado. La description des patients ayant dû stopper le traitement pour manque d'efficacité se limite le plus souvent à l'effectif, alors que ces derniers ont pourtant bénéficié de la même évaluation clinico radiologique que les patients non échappeurs.

Comme signalé précédemment, nos résultats suggèrent que les neurologues n'arrêtaient pas ces deux traitements pour les mêmes raisons. Le fingolimod était principalement arrêté en raison d'une persistance de l'activité inflammatoire, notamment radiologique, là où le natalizumab était majoritairement stoppé devant une progression de la maladie sous tendue par l'aggravation du handicap et de l'invalidité.

L'arrêt pour aggravation isolée de l'EDSS concernait 41,1% des patients traités par NTZ contre seulement 2,2% des patients sous FTY. Le score EDSS moyen à l'arrêt du NTZ était significativement plus élevé que l'EDSS à l'arrêt du FTY.

Melin *et al* ont présenté en 2011 les résultats d'une cohorte française de 180 patients suivis pendant 2 ans après l'initiation du NTZ et le taux annualisé de poussées était de 2,0 parmi les 37 patients (dont 87,5% étaient suspects de passage en forme SP) ayant stoppé leur traitement avant les 2 ans et le score EDSS à l'arrêt était de  $5,1 \pm 1,5$ , comparable à l'EDSS moyen de notre étude qui était de  $5,2 \pm 1,6$  alors qu'il n'était que de  $3,26 \pm 1,76$  chez les patients ayant poursuivi le NTZ pendant 2 ans<sup>(52)</sup>. De même, la majorité des patients ayant interrompu le NTZ avait un EDSS de base supérieur à 3,0, ce qui est cohérent avec nos résultats<sup>(52)</sup>.

Dans cette étude, seulement 5 patients sous NTZ ont arrêté ce dernier pour le seul motif d'une persistance d'activité radiologique. L'ensemble de nos patients échappeurs traités par NTZ ne présentaient pas un nombre important de nouvelles lésions IRM, en moyenne  $2,2 \pm 1,6$  nouvelles lésions T2 et  $2,2 \pm 1,0$  nouvelles lésions T1 gado.

Le contrôle de l'activité radiologique est souvent très net sous NTZ, comme reporté dans l'étude AFFIRM avec une diminution de 92% du nombre de nouvelles lésions T1 gado et de 83% du nombre de nouvelles lésions T2.

Outteryck *et al* ont publié les données d'un sous-groupe de 328 patients suivis pour SEP RR au sein de 18 centres français, considérés comme ayant une « highly active disease » : le nombre moyen de nouvelles lésions à 2 ans de l'initiation du NTZ était de  $3,07 \pm 3,78$ . De même, Totaro *et al* retrouvaient un nombre moyen de nouvelles lésions T1 gado de  $2,7 \pm 3,0$  au sein d'une cohorte italienne de 343 patients non considérés en échappement. Ces valeurs sont proches de celle de nos patients avec échappement thérapeutique radiologique ( $2,2 \pm 1,0$ )<sup>(53),(54)</sup>.

Dans notre cohorte de patients sous NTZ étiquetés échappeurs, le nombre de nouvelles poussées cliniques et surtout de nouvelles lésions IRM étaient donc relativement faibles alors que les patients passaient d'un EDSS moyen de 3,5 à 5,2. La part « inflammatoire » dans la décision d'arrêter le NTZ semblait donc reléguer au second plan, sous entendant que pour les neurologues traitants, la question n'était pas tant d'arrêter le NTZ pour échappement thérapeutique que d'arrêter le NTZ devant la constatation d'un passage en forme secondairement progressive. L'influence de l'activité inflammatoire et des poussées ne doit toutefois pas être totalement éludée. Si la survenue de poussées sous NTZ est rare et qu'elle n'est pas le premier facteur pris en compte pour décider de l'arrêt, les poussées semblent

avoir une influence sur l'aggravation confirmée et persistante du handicap sur le long terme comme le montre l'étude menée par le TOP où après une durée moyenne de 5,5 ans sous NTZ, 13,5% et 5,3% des patients connaissaient respectivement une augmentation confirmée à 48 semaines de leur score EDSS de 1,0 et 2,0 points<sup>(35)</sup>. La confirmation de cette aggravation était significativement plus élevée chez les patients qui connaissaient dans le même temps des poussées sous NTZ<sup>(35)</sup>.

Aucune définition consensuelle du passage en forme secondairement progressive n'existe à ce jour. Les travaux de Lorscheider *et al* publiés en 2016 ont permis via un modèle testant 576 définitions possibles de SEP SP sur une large cohorte de 17356 patients issus de 34 pays différents de retenir une définition avec le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité<sup>(55)</sup>. Cette définition de SEP SP excluait les patients présentant encore des poussées et les patients avec un score EDSS inférieur à 4 et la fonction pyramidale devait être supérieur ou égal à 2. Il ne nous est malheureusement pas possible de savoir quel pourcentage exact de patients traités par NTZ issus de notre cohorte répondaient à cette définition.

Les patients de notre cohorte traités par FTY ne présentaient pas une activité clinique significativement plus importante que sous NTZ. Sous FTY, le nombre moyen de nouvelles poussées passait en moyenne de 0,7 à 1,4 entre l'avant dernière et la dernière année précédant son arrêt alors que pour les patients issus de la cohorte allemande PANGAEA, le TAP n'excédait pas 0,3 après 3, 4 et 5 ans de traitement<sup>(56)</sup>.

L'activité radiologique sous FTY était significativement plus importante que sous NTZ pour le nombre de nouvelles lésions T2. Le nombre de nouvelles lésions T1 gado sous FTY était également plus important que sous NTZ, même si pour ce dernier paramètre la différence n'était pas statistiquement significative. Cohen *et al*, à travers une extension de l'étude de FREEDOMS ont publié des données relatives à l'activité radiologique sous FTY après une durée de 4,5 ans de traitement chez 429 patients<sup>(57)</sup>. En dehors de la première année de traitement, le nombre annuel moyen de nouvelles lésions T2 n'excédait jamais 1 lésion et n'excédait jamais 0,3 lésions T1 gado alors que dans notre cohorte le nombre moyen de nouvelles lésions T2 et T1 gado augmentait respectivement de 2,9 et de 2,8 chez des patients traités en moyenne pendant 2,5 ans<sup>(57)</sup>.



Les résultats des cohortes PANGAEA et FREEDOMS précédemment citées sont ceux de patients qui n'étaient pas considérés en échappement. A contrario, Huhn *et al* ont publié en 2018 les résultats d'une cohorte allemande de 50 patients sous FTY relayé par ALTZ pour cause de manque d'efficacité. Avant la mise sous FTY, ces patients avaient été traités en moyenne par 2,5 traitements ( $1,7 \pm 1,2$  dans notre cohorte) et leur EDSS de base était de 3,0 ( $2,9 \pm 1,4$  dans notre cohorte)<sup>(58)</sup>.

L'activité inflammatoire ayant motivé l'arrêt pour manque d'efficacité était plus importante que pour les patients de notre cohorte : le taux annualisé de poussées l'année précédant le relai par ALTZ était de  $2,2 \pm 1,8$  (versus  $1,4 \pm 0,8$  nouvelles poussées dans notre cohorte), le nombre de nouvelles lésions T2 la dernière année avant le relai était  $5,8 \pm 8,1$  (versus  $4,3 \pm 1,4$ ) et  $4,47 \pm 5,9$  nouvelles lésions T1 gado (versus  $3,6 \pm 3,2$ )<sup>(58)</sup>.

Rio *et al* ont proposé un score commun prédictif du risque de progression pour les traitements dits de 1<sup>ère</sup> intention, à savoir les interférons et la copaxone qui ont des mécanismes d'action et des profils d'efficacité comparables<sup>(46)</sup>.

Les résultats issus de ces différentes cohortes <sup>(34), (51),(52),(58)</sup> nous permettent de disposer de valeurs numériques corrélées à un bon contrôle de l'activité inflammatoire et beaucoup plus rarement de données d'activité et d'invalidité associées à un manque d'efficacité à l'origine d'un arrêt du traitement en cours. A l'instar de notre étude, il n'existe pas de comparaison directe de l'activité inflammatoire au cours du traitement de seconde intention entre des patients ayant arrêté ce dernier au motif d'échappement versus des patients toujours traités. Cette comparaison pourrait probablement aider à déterminer des valeurs seuils (en termes de nombre de poussées, de nouvelles lésions IRM, de variations d'EDSS) à partir desquelles l'échappement thérapeutique et donc le changement de traitement seraient à considérer.

De même, la comparaison de ces deux groupes permettrait probablement de confirmer que ces valeurs sont variables selon le traitement concerné, tendance qui est déjà en partie visible sur notre faible effectif de patients.

La reconnaissance d'un échappement sous seconde intention a également des conséquences thérapeutiques depuis l'utilisation croissante et désormais avec AMM des thérapies anti CD20, à savoir le RTX et l'OCZ. Ces deux molécules ont montré leur efficacité dans la prise en charge de ces SEP dites réfractaires. Sur une cohorte française de 50 patients présentant des SEP réfractaires traités antérieurement par FTY (43 patients), NTZ (4 patients) ou mitoxantrone (3 patients), la mise sous RTX s'accompagnait d'une diminution significative du TAP de 0,8 à 0,18 et il persistait des lésions rehaussées par le gadolinium chez seulement 8% des patients contre 72% antérieurement<sup>(59)</sup>. Les résultats des études OPERA I et II sont également en faveur de l'utilisation de l'OCZ chez ces patients échappeurs<sup>(60)</sup> incitant donc à reconnaître le plus précocement possible l'échappement sous traitement de 2<sup>nd</sup>e intention « classique ». Une autre alternative est le traitement par ALTZ comme a pu le souligner l'étude de Huhn *et al* précédemment citée<sup>(58)</sup>. La comparaison entre l'activité inflammatoire 1 an avant la prescription d'ALTZ et celle 1 an après retrouvait une diminution significative du TAP de  $2,2 \pm 1,8$  à  $0,34 \pm 0,6$ , mais également du nombre de nouvelles lésions T2 ( $5,8 \pm 8,1$  versus  $0,27 \pm 0,9$ ) et T1 gado ( $4,47 \pm 5,9$  versus  $0,26 \pm 0,62$ )<sup>(58)</sup>. Enfin, même si son utilisation reste actuellement exceptionnelle, le recours à l'autogreffe de cellules souches chez des patients présentant des SEP réfractaires a montré des résultats très prometteurs sur de petites cohortes de patients <sup>(61),(62)</sup>.

## IV.2. Facteurs prédictifs d'échappement thérapeutique

La seconde partie de cette étude s'est intéressée à déterminer les facteurs prédictifs d'échappement thérapeutique. Les études ayant cherché à corréliser les caractéristiques clinico-radiologiques à la réponse sous traitement de 2<sup>nd</sup>e intention sont peu nombreuses, et leurs résultats souvent contradictoires, possiblement en raison de biais méthodologiques propres aux études longitudinales non contrôlées <sup>(63),(64),(65)</sup>. Aucune étude n'a cherché à déterminer des facteurs prédictifs directement associés à l'arrêt pour motif d'échappement. Il est également possible que les variables significatives retrouvées dans notre étude soient finalement plus des facteurs de mauvais pronostic de la maladie que des facteurs prédictifs d'échappement thérapeutique.

Toutefois, l'EDSS semble jouer un rôle déterminant puisque nous notons que chaque majoration d'1,0 point de l'EDSS antérieure à la prescription du traitement de 2<sup>nd</sup>e intention multipliait par 1,5 le risque d'arrêt ultérieur pour échappement.

La valeur prédictive de cet EDSS a également été retrouvée dans le travail de Prospierini *et al*, où la probabilité d'obtenir une réponse complète sous NTZ, définie par l'absence de nouvelle poussée, d'aggravation d'EDSS et de nouvelles lésions IRM était 3,7 fois plus importante chez les patients avec un EDSS pré NTZ inférieur à 2,5 alors qu'un EDSS supérieur ou égal à 3,0 était significativement associé à une réponse médiocre sous NTZ, définie comme la survenue de nouvelles poussées et/ou une aggravation de l'EDSS<sup>(63)</sup>.

Ceci va également dans le sens d'une analyse post hoc de l'étude AFFIRM qui retrouvait qu'un score EDSS inférieur à 2,0 était associé à la possibilité d'obtenir un NEDA à 3 ans<sup>(66)</sup>. Enfin, les résultats du groupe de travail TOP ont montré que le TAP sous NTZ était moins important chez les patients avec un EDSS de base plus bas.

Les résultats de cette dernière étude notaient également qu'un nombre de poussées inférieures ou égales à 1 était un facteur prédictif d'absence d'activité clinique<sup>(35)</sup>.

Prospierini *et al* ont également montré que les patients ayant présenté moins de 2 poussées l'année précédant le début du traitement avaient près de 4 fois plus de chance d'obtenir une réponse complète sous traitement<sup>(63)</sup>.

Dans notre étude, les analyses bivariées et multivariées n'ont pas retrouvé d'influence des poussées cliniques sur le risque d'échappement ultérieur sous molécule de 2<sup>nd</sup>e intention alors que paradoxalement Hutchinson *et al* ont souligné que les patients ayant une SEP particulièrement active l'année précédant l'introduction du NTZ (au moins 2 poussées et 1 nouvelle lésion T1 gado) avaient une évolution plus favorable que le reste de la population<sup>(64)</sup>. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence, car variant en fonction du critère de jugement utilisé : pour Hutchinson *et al*, le critère de jugement était non pas l'absence complète d'activité inflammatoire mais simplement la réduction de l'activité inflammatoire. En effet, l'impact de ces traitements immunosuppresseurs est particulièrement visible chez les patients avec une SEP initialement très active, mais la réduction de l'activité n'est pas synonyme de contrôle complet.

Concernant le traitement par FTY, les études ayant évalué les facteurs prédictifs d'échappement sont encore plus rares que sous NTZ, mais on peut néanmoins citer cette étude espagnole de 122 patients suivis pour SEP RR, traités par FTY, pour lesquels le risque d'échec du traitement était multiplié par 4,2 lorsque l'EDSS de base était supérieur à 3,0 soulignant une nouvelle fois l'importance du score EDSS de base sur le profil évolutif ultérieur sous 2<sup>nd</sup>e intention<sup>(9),(65)</sup>.

Dans notre étude, la multiplication des traitements dits de « 1<sup>ère</sup> intention » majorait le risque d'échappement ultérieur, puisqu'à chaque nouveau traitement prescrit, le risque d'échappement était multiplié par 1,84. On observait également cette même tendance dans l'étude menée par le TOP puisque plus de la moitié (56,5%) des 223 patients ayant stoppé le NTZ pour insuffisance d'efficacité avait été traitée par au moins 2 traitements alors qu'ils étaient 62,7% dans notre étude<sup>(39)</sup>. A l'heure de la multiplication des nouvelles thérapies disponibles dans la SEP, le passage vers des traitements tels que le FTY ou le NTZ est désormais plus aisé et plus rapide, contrairement aux patients dont le diagnostic de SEP fut établi dans les années 1990 et au début des années 2000, et pour lesquels il n'y avait pas d'autre choix que le relai d'un traitement immunomodulateur vers un autre traitement immunomodulateur. Face à un échappement sous 1<sup>ère</sup> intention, Chalmer *et al* retrouvaient une réduction plus importante du TAP en cas de relai par un traitement immunosuppresseur plutôt qu'un relai vers une autre molécule de 1<sup>ère</sup> intention<sup>(67)</sup>. Si le concept d'escalade thérapeutique se justifiait sur la réduction du TAP, il n'avait pas été retrouvé de différence significative sur l'évolution du score EDSS entre ces 2 groupes de patients<sup>(67),(68)</sup>.

### IV.3. Perspectives d'avenir

Sur la base des données de la littérature et des résultats de notre étude, la marge à considérer entre un patient « répondeur » d'un patient décrit comme « non répondeur » semble assez étroite. La frontière entre une activité inflammatoire justifiant un relai vers une nouvelle thérapie et celle justifiant une poursuite du traitement initial reste floue et il n'est pas possible de définir avec un certain seuil de confiance un nombre limite de nouvelles poussées, de lésions IRM, un score EDSS ou une variation d'EDSS au-delà desquels un changement de traitement s'impose.

De plus cette frontière semble variable d'un traitement à un autre et les facteurs prédictifs d'échappement sous 2<sup>nd</sup>e intention sont parfois différents voire contradictoires d'une étude à l'autre selon les critères de jugement utilisés.

Les critères cliniques et radiologiques actuellement à disposition pour juger de la réponse à un traitement de 2<sup>nd</sup>e intention semblent donc insuffisants<sup>(69)</sup>.

En effet, même si de nouvelles séquences IRM ont vu le jour et que la résolution des images s'est nettement améliorée ces dernières années, il est souvent de plus en plus difficile avec l'évolution de la maladie de quantifier les nouvelles lésions T2 souvent noyées dans des zones de confluence. Sur le plan clinique, les poussées se font plus rares et il existe également l'écueil des pseudo poussées qui peuvent gêner l'interprétation de la réelle activité inflammatoire clinique de la maladie.

L'avenir semble résider dans la création de scores utilisant les paramètres habituels<sup>(70)</sup> mais également des biomarqueurs issus de techniques en cours de développement<sup>(71)</sup>. Malheureusement, aucun biomarqueur unique ne permet actuellement d'évaluer la réponse à un traitement et donc de reconnaître précocement un échappement thérapeutique<sup>(70)</sup>. C'est donc dans le but de pouvoir évaluer l'efficacité des traitements en population générale mais également au cas par cas que le développement de biomarqueurs est en plein essor. Il s'agit d'outils permettant de monitorer plus finement la réponse à un traitement. Ces nouveaux biomarqueurs sont notamment le dosage des neurofilaments (NFL) dans le LCS et désormais dans le sang, la quantification IRM de l'atrophie cérébrale et médullaire, la mesure de l'épaisseur rétinienne en tomographie par cohérence optique (OCT).

L'atrophie cérébrale visible en IRM est un excellent reflet « morphologique » de la dégénérescence neuro axonale dans la SEP. Sanfilippo *et al* ont d'ailleurs confirmé via des techniques d'acquisition volumétrique que le degré d'atrophie corticale était directement corrélé à l'évolution du score EDSS ainsi qu'à la progression des troubles cognitifs justifiant son intérêt puisque permettant de prédire une détérioration cognitivo-motrice ultérieure<sup>(72)</sup>. Si elle était réalisée en pratique courante, la quantification et le suivi évolutif de l'atrophie cérébrale n'auraient pas qu'une valeur observationnelle face à laquelle les cliniciens resteraient démunis. Dans la dernière décennie, l'atrophie cérébrale a été évaluée dans la plupart des principaux essais cliniques de phase 3 et

a progressivement été considérée comme un critère de jugement important pour déterminer l'efficacité d'un traitement. Une méta-analyse a analysé l'effet des thérapies de seconde intention sur le volume cérébral et il était retrouvé une perte de 0,14%/an contre 0,56% sous placebo<sup>(73)</sup>.

Les séquences de double inversion-récupération sont également de plus en plus utilisées afin de rechercher des lésions inflammatoires corticales, topographie ayant intégré les critères diagnostics révisés de MacDonald en 2017<sup>(74)</sup> et ayant même été utilisée dans une cohorte italienne afin d'évaluer la réponse au FTY et au NTZ ainsi que pour comparer l'efficacité de ces deux traitements sur l'obtention d'un NEDA-3 auquel était intégré les lésions corticales <sup>(75)</sup>.

Enfin, les études concernant le dosage des NFL sanguins via la technique SIMOA se sont multipliées ces dernières années avec des perspectives diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques multiples<sup>(76)</sup>. Le taux de NFL est corrélé à l'activité clinique et radiologique, mais également à la progression du handicap avec des taux supérieurs chez les patients plus actifs ou avec une moindre réponse aux traitements<sup>(76),(77)</sup>. Dans une étude post hoc de FREEDOMS sur une cohorte de 36 patients, Kuhle et al ont montré une diminution significative du taux de NFL dans le LCS après 12 mois de traitement par FTY. De même cette étude montrait que l'activité inflammatoire (poussées et IRM) et les variations d'EDSS étaient associés à l'évolution des taux de NFL.

L'objectif à terme sera de modéliser des scores utilisant ces différentes techniques pour juger la réponse à un traitement.

#### IV.4. Limites

Les principales limites de notre étude sont évidemment son caractère rétrospectif avec le risque de données manquantes inhérentes à ce type d'étude, notamment pour le score EDSS qui n'était pas reporté de manière systématique, ainsi que pour les données d'activité radiologique. On peut également regretter le faible effectif de nos patients considérés en échappement, limitant l'impact et l'extrapolation de nos résultats. Ce faible effectif s'explique par le caractère tout de même peu fréquent de l'arrêt pour échappement sous NTZ et FTY, à un recrutement de patients limité à 2 centres prescripteurs, et à l'exclusion de patients qui avaient bénéficié antérieurement de traitements immunosuppresseurs. Ce dernier choix s'explique par notre volonté initiale de coller à la pratique clinique actuelle, où la prescription de traitements tels que l'azathioprine, le methotrexate, le cyclophosphamide en relai immédiat des traitements dits de 1<sup>ère</sup> intention n'est plus recommandée. De plus, leur effet immunosuppresseur parfois prolongé aurait pu interférer sur nos résultats.

L'absence de recueil de données associées à l'activité inflammatoire sous traitement de seconde intention chez les patients « contrôles » a limité l'étude des facteurs prédictifs d'échappement aux variables antérieures à la prescription du traitement de 2<sup>nde</sup> intention. Théoriquement, une analyse robuste des facteurs prédictifs d'échappement durant le traitement de 2<sup>nde</sup> intention aurait nécessité pour groupe contrôle l'ensemble des patients des 2 centres ayant présenté une activité inflammatoire ou une aggravation de leur handicap n'ayant pas été sanctionné d'un arrêt au titre d'un manque d'efficacité. L'effectif de ces deux groupes de patients aurait donc été très inégal et l'important effectif prévisible de patients n'était pas adapté à ce travail dont le recueil des données était rétrospectif.

## V. Conclusion

Si l'activité inflammatoire des patients de notre étude, considérée comme suffisamment significative pour motiver une décision d'arrêt de traitement était relativement modeste, nos résultats semblent avant tout suggérer une variabilité de ces critères d'activité et d'invalidité selon le traitement suivi. Dès lors, l'objectif de la création d'un hypothétique score de « Rio 2 », applicable à l'ensemble des traitements de 2<sup>nd</sup>e intention n'apparaît pas pertinent. La définition de critères d'échappement sous 2<sup>nd</sup>e intention doit donc probablement être individualisée avec des critères mais également des facteurs prédictifs d'échappement propres à chacun de ses traitements. La réalisation d'études sur de plus larges effectifs de patients considérés en échappement semble indispensable et aidera à l'élaboration de modèles de réponse par traitement. Les critères sur lesquels ces modèles reposeront vont probablement s'enrichir dans les prochaines années avec le développement des nouvelles techniques mesurant l'activité inflammatoire et la neurodégénérescence.

Pour l'heure, la mise en place de réunions de concertation thérapeutique apparaît essentielle et correspond d'ailleurs à l'une des missions des centres experts ayant pour objectif d'adopter une prise en charge individualisée pour chaque patient.



## Bibliographie

1. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010 May;9(5):520–32.
2. Vukusic S, Casey R, Rollot F, Brochet B, Pelletier J, Laplaud D-A, et al. Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP): A unique multimodal nationwide MS registry in France. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2018 13;1352458518815602.
3. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain J Neurol*. 2006 Mar;129(Pt 3):606–16.
4. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain J Neurol*. 1989 Feb;112 ( Pt 1):133–46.
5. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2007 Apr;17(2):210–8.
6. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl*. 2008 Oct 25;372(9648):1502–17.
7. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014;72 Suppl 1:1–5.
8. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain J Neurol*. 2003 Apr;126(Pt 4):770–82.
9. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 2010 Jul;133(Pt 7):1900–13.
10. Kremenchutzky M, Rice GPA, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain J Neurol*. 2006 Mar;129(Pt 3):584–94.
11. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain J Neurol*. 2010 Jul;133(Pt 7):1914–29.
12. 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.
13. University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Hollenbach JA, Bove R, Kirkish G, Sacco S, Caverzasi E, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2019 May;85(5):653–66.
14. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain J Neurol*. 1989 Dec;112 ( Pt 6):1419–28.
15. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain J Neurol*. 1993 Feb;116 ( Pt 1):117–34.
16. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2003 Jun;9(3):260–74.
17. Scott TF, Schramke CJ. Poor recovery after the first two attacks of multiple sclerosis is associated with poor outcome five years later. *J Neurol Sci*. 2010 May 15;292(1–2):52–6.
18. Masuda H, Mori M, Hirano S, Kojima K, Uzawa A, Uchida T, et al. Relapse numbers and earlier intervention by disease modifying drugs are related with progression of less brain atrophy in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2019 Jun 10;403:78–84.

19. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, Lorscheider J, Havrdova E, Horakova D, et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2016;80(1):89–100.
20. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003 Dec 9;61(11):1528–32.
21. Kalincik T, Manouchehrinia A, Sobisek L, Jokubaitis V, Spelman T, Horakova D, et al. Towards personalized therapy for multiple sclerosis: prediction of individual treatment response. *Brain J Neurol*. 2017 Sep 1;140(9):2426–43.
22. Ahrweiller K, Rousseau C, Le Page E, Bajoux E, Leray E, Michel L, et al. Decreasing impact of late relapses on disability worsening in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2019 May 16;1352458519848090.
23. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y, UBC Neurologists. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology*. 2009 Nov 17;73(20):1616–23.
24. Biotti D, Ciron J. First-line therapy in relapsing remitting multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Jun;174(6):419–28.
25. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet Lond Engl*. 1998 Nov 7;352(9139):1498–504.
26. 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.
27. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):247–56.
28. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Oct;13(10):977–86.
29. 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 Sep;261(9):1794–802.
30. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Kita M, Havrdova E, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol*. 2013 Sep;260(9):2286–96.
31. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Feb;86(2):208–15.
32. Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D, Izquierdo G, Prat A, Girard M, et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Apr;90(4):458–68.
33. Brown JW, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019 15;321(2):175–87.
34. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009 Mar;8(3):254–60.

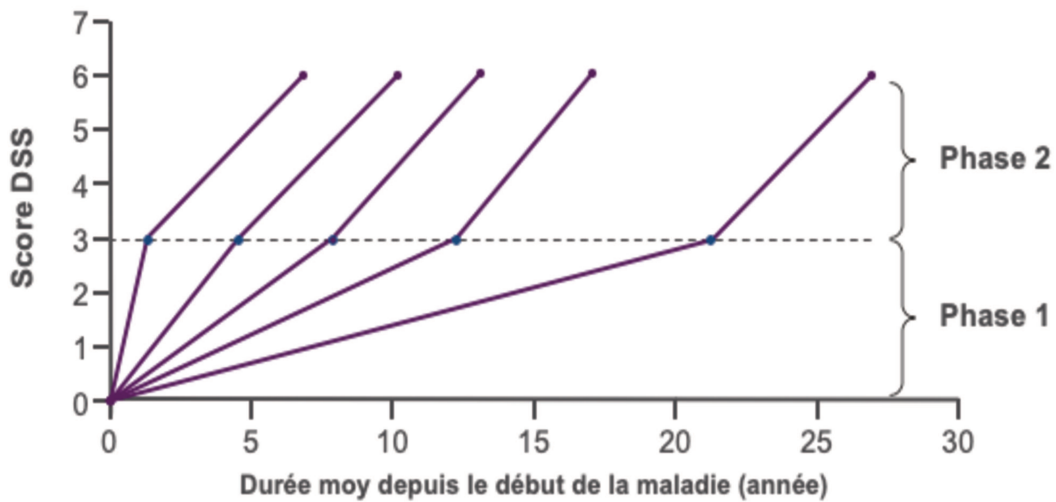
35. Trojano M, Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, Spelman T, Pellegrini F, et al. Natalizumab treatment shows low cumulative probabilities of confirmed disability worsening to EDSS milestones in the long-term setting. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Aug;24:11–9.
36. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Kappos L, Montalban X, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol*. 2011 Jun;10(6):520–9.
37. Corboy JR, Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Comment on 2018 American Academy of Neurology guidelines on disease-modifying therapies in MS. *Neurology*. 2018 Jun 12;90(24):1106–12.
38. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2018 Feb;24(2):96–120.
39. Trojano M, Tintore M, Montalban X, Hillert J, Kalincik T, Iaffaldano P, et al. Treatment decisions in multiple sclerosis - insights from real-world observational studies. *Nat Rev Neurol*. 2017 Feb;13(2):105–18.
40. Fragoso YD, Adoni T, Gomes S, Goncalves MVM, Parolin LF, Rosa G, et al. Severe Exacerbation of Multiple Sclerosis Following Withdrawal of Fingolimod. *Clin Drug Investig*. 2019 May 31;
41. González-Suarez I, Rodríguez de Antonio L, Orviz A, Moreno-García S, Valle-Arcos MD, Matias-Guiu JA, et al. Catastrophic outcome of patients with a rebound after Natalizumab treatment discontinuation. *Brain Behav*. 2017;7(4):e00671.
42. Kappos L, Radue E-W, Chin P, Ritter S, Tomic D, Lublin F. Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016 Feb;263(2):354–60.
43. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015 Feb;72(2):152–8.
44. Río J, Rovira À, Tintoré M, Otero-Romero S, Comabella M, Vidal-Jordana Á, et al. Disability progression markers over 6-12 years in interferon- $\beta$ -treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2018;24(3):322–30.
45. Gasperini C, Prosperini L, Tintoré M, Sormani MP, Filippi M, Rio J, et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology*. 2019 Jan 22;92(4):180–92.
46. Sormani MP, Rio J, Tintorè M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2013 Apr;19(5):605–12.
47. Inc MG. Predicting treatment response to teriflunomide in the TEMSO study... by Dr. Maria Pia Sormani [Internet]. [cited 2019 Aug 30]. Available from: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/115843/maria.pia.sormani.predicting.treatment.response.to.teriflunomide.in.the.temso.html>
48. Raffel J, Gafson AR, Dahdaleh S, Malik O, Jones B, Nicholas R. Inflammatory Activity on Natalizumab Predicts Short-Term but Not Long-Term Disability in Multiple Sclerosis. *PloS One*. 2017;12(1):e0169546.
49. van Pesch V, Sindic CJ, Fernández O. Effectiveness and safety of natalizumab in real-world clinical practice: Review of observational studies. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016 Oct;149:55–63.
50. Kappos L, O'Connor P, Radue E-W, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology*. 2015 Apr 14;84(15):1582–91.

51. Ziemssen T, Kern R, Cornelissen C. Study design of PANGAEA 2.0, a non-interventional study on RRMS patients to be switched to fingolimod. *BMC Neurol.* 2016 Aug 8;16:129.
52. Melin A, Outteryck O, Collongues N, Zéphir H, Fleury MC, Blanc F, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in a French cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol.* 2012 Jun;259(6):1215–21.
53. Outteryck O, Ongagna JC, Brochet B, Rumbach L, Lebrun-Frenay C, Debouverie M, et al. A prospective observational post-marketing study of natalizumab-treated multiple sclerosis patients: clinical, radiological and biological features and adverse events. The BIONAT cohort. *Eur J Neurol.* 2014;21(1):40–8.
54. Totaro R, Lugaresi A, Bellantonio P, Danni M, Costantino G, Gasperini C, et al. Natalizumab treatment in multiple sclerosis patients: a multicenter experience in clinical practice in Italy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014 Jun;27(2):147–54.
55. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* 2016;139(Pt 9):2395–405.
56. Druart C, El Sankari S, van Pesch V. Long-term safety and real-world effectiveness of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Patient Relat Outcome Meas.* 2017 Dec 21;9:1–10.
57. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Montalban X, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 May;87(5):468–75.
58. Huhn K, Bayas A, Doerck S, Frank B, Gerbershagen K, Hellwig K, et al. Alemtuzumab as rescue therapy in a cohort of 50 relapsing-remitting MS patients with breakthrough disease on fingolimod: a multi-center observational study. *J Neurol.* 2018 Jul;265(7):1521–7.
59. Durozard P, Maarouf A, Boutiere C, Ruet A, Brochet B, Vukusic S, et al. Efficacy of rituximab in refractory RRMS. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2019 May;25(6):828–36.
60. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 19;376(3):221–34.
61. Tolf A, Fagius J, Carlson K, Åkerfeldt T, Granberg T, Larsson E-M, et al. Sustained remission in multiple sclerosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Neurol Scand.* 2019 Jul 12;
62. Shevchenko JL, Kuznetsov AN, Ionova TI, Melnichenko VY, Fedorenko DA, Kurbatova KA, et al. Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis: physician's and patient's perspectives. *Ann Hematol.* 2015 Jul;94(7):1149–57.
63. Prosperini L, Gianni C, Barletta V, Mancinelli C, Fubelli F, Borriello G, et al. Predictors of freedom from disease activity in natalizumab treated-patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2012 Dec 15;323(1–2):104–12.
64. Mancardi GL, Tedeschi G, Amato MP, D'Alessandro R, Drago F, Milanese C, et al. Three years of experience: the Italian registry and safety data update. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2011 Jan;31 Suppl 3:295–7.
65. Alcalá-Vicente C, Perez-Miralles FC, Gascon-Gimenez F, Bosca-Blasco I, Navarre-Gimeno A, Coret-Ferrer F, et al. [Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with fingolimod in routine clinical practice]. *Rev Neurol.* 2017 May 16;64(10):445–53.
66. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.* 2009 Mar;256(3):405–15.

67. Chalmer TA, Kalincik T, Laursen B, Sorensen PS, Magyari M, Members of Danish Multiple Sclerosis Group. Treatment escalation leads to fewer relapses compared with switching to another moderately effective therapy. *J Neurol*. 2019 Feb;266(2):306–15.
68. D'Amico E, Leone C, Zanghì A, Fermo SL, Patti F. Lateral and escalation therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a comparative study. *J Neurol*. 2016 Sep;263(9):1802–9.
69. Mesaros S, Rocca MA, Sormani MP, Charil A, Comi G, Filippi M. Clinical and conventional MRI predictors of disability and brain atrophy accumulation in RRMS. A large scale, short-term follow-up study. *J Neurol*. 2008 Sep;255(9):1378–83.
70. Pellegrini F, Copetti M, Bovis F, Cheng D, Hyde R, de Moor C, et al. A proof-of-concept application of a novel scoring approach for personalized medicine in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2019 May 30;1352458519849513.
71. Comabella M, Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2014 Jan;13(1):113–26.
72. Sanfilippo MP, Benedict RHB, Sharma J, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: a comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *NeuroImage*. 2005 Jul 15;26(4):1068–77.
73. Branger P, Parienti J-J, Sormani MP, Defer G. The Effect of Disease-Modifying Drugs on Brain Atrophy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149685.
74. 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;17(2):162–73.
75. Puthenparampil M, Cazzola C, Zywicki S, Federle L, Stropparo E, Anglani M, et al. NEDA-3 status including cortical lesions in the comparative evaluation of natalizumab versus fingolimod efficacy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418805713.
76. Kuhle J, Disanto G, Lorscheider J, Stites T, Chen Y, Dahlke F, et al. Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 Apr 21;84(16):1639–43.
77. Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, Kundu U, Meinert R, Barro C, et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology*. 2019 Mar 5;92(10):e1007–15.

## Annexes

### Annexe 1: Évolution de la progression du handicap au cours de la SEP<sup>(9)</sup>



PHASE 1	PHASE 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Du début de la maladie à l'atteinte du score DSS 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Du score DSS 3 au score DSS 6</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facteurs prédictifs de progression du handicap (sexe, âge, déficit après la 1<sup>ère</sup> poussée, nombre de poussées dans les 2 premières années de la maladie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facteurs prédictifs identifiés lors de la phase 1 n'ont aucun impact durant cette phase</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probablement influencée par l'inflammation focale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probablement indépendante de l'inflammation focale</li> </ul>

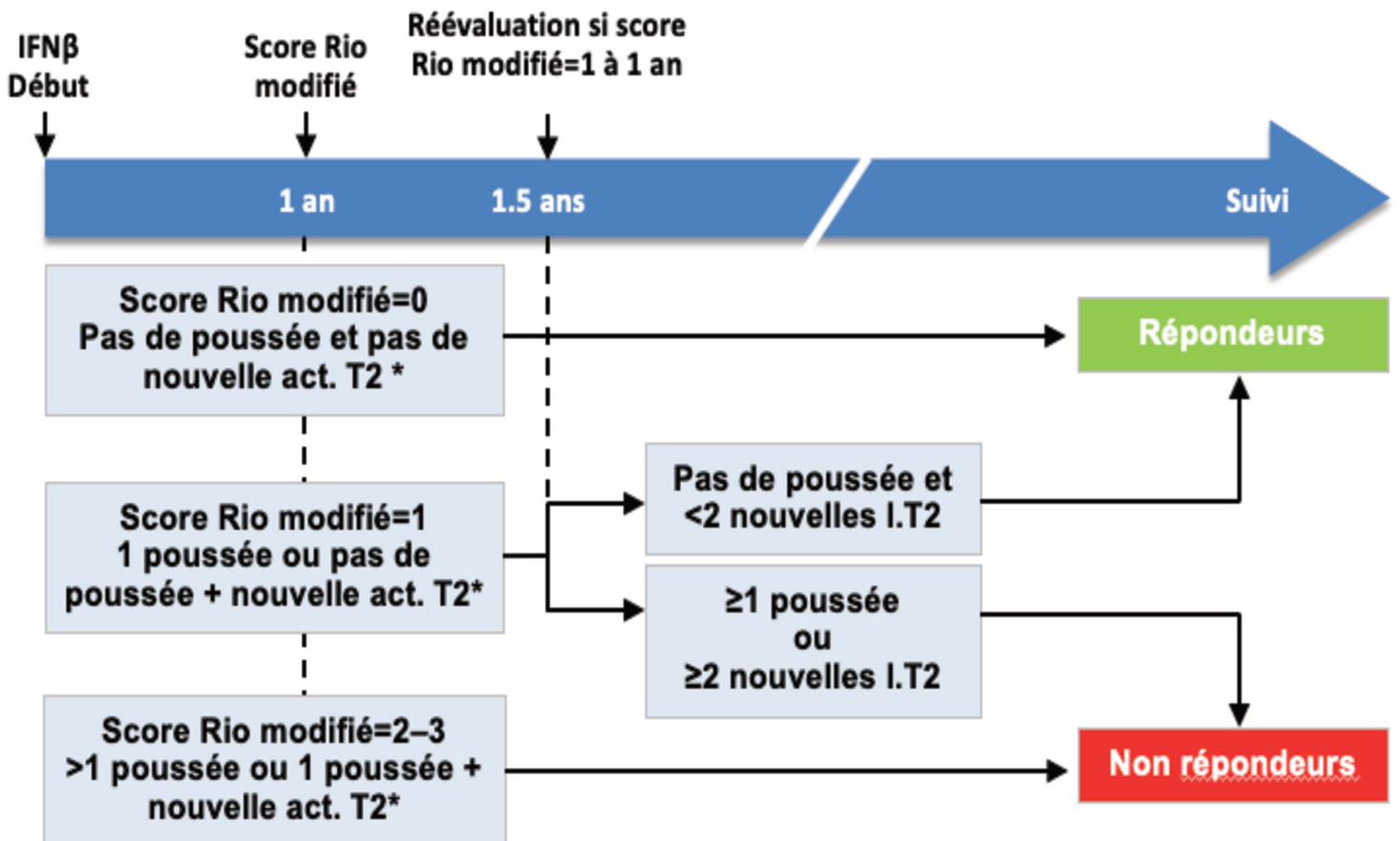
Les lignes représentent les 5 sous groupes de patients en fonction de la durée de la phase 1 : < 3 ans, entre 3 et 6 ans, entre 6 et 10 ans, entre 10 et 15 ans et ≥15 ans)

**Annexe 2 : Nouvelle classification phénotypique de la SEP selon Lublin<sup>(7)</sup>**

Clinically isolated syndrome	Not active
	Active*
Relapsing-remitting disease	Not active
	Active*
<p>*Activity = clinical relapses and/or MRI (gadolinium-enhancing MRI lesions; new/enlarging T2 lesions).</p>	

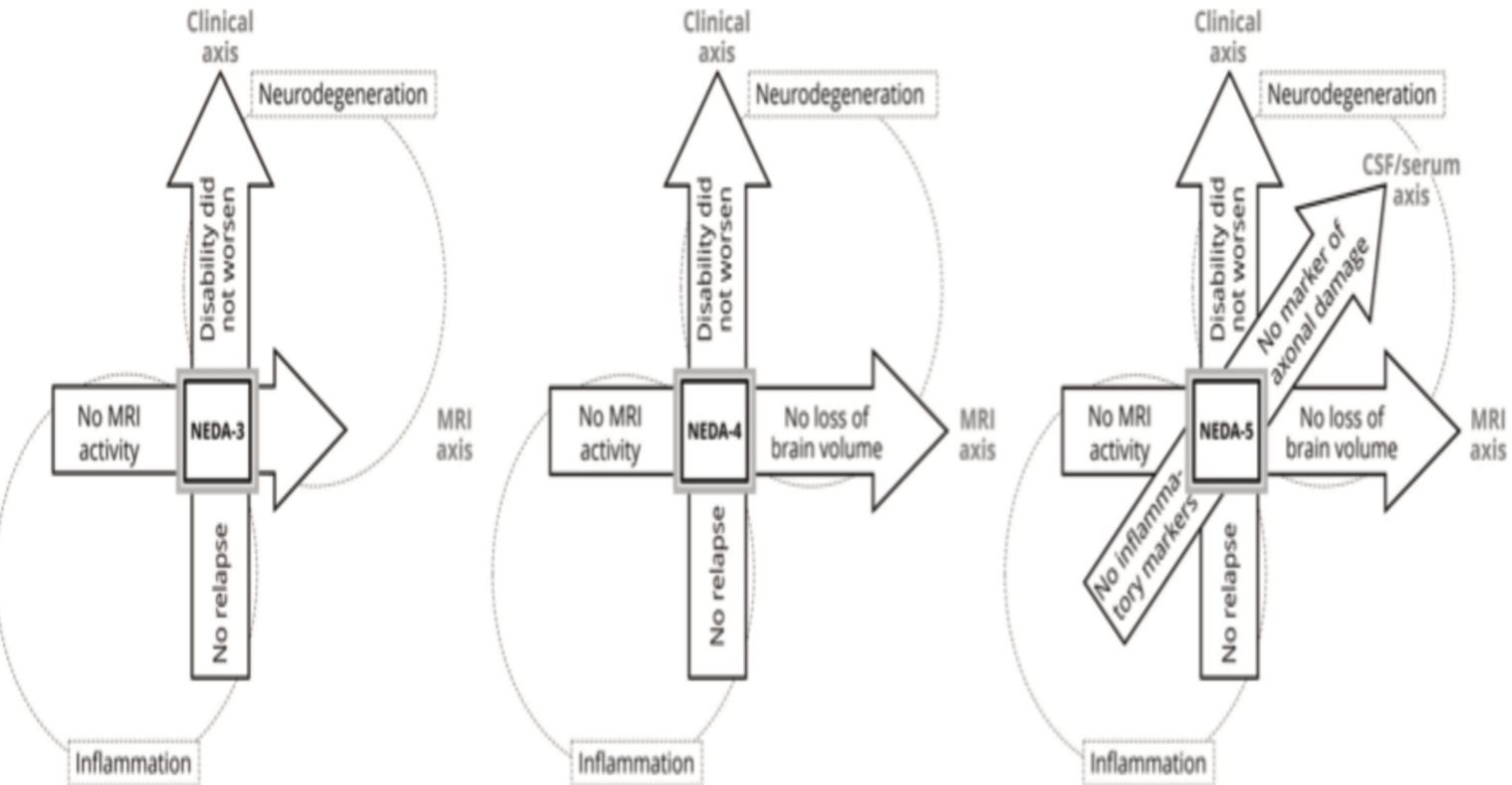
<p>Primary progressive (progressive accumulation of disability from onset)</p> <p style="text-align: center;">↑</p> <p>Progressive disease</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Secondary progressive (progressive accumulation of disability after an initial relapsing course)</p>	Active* and with progression <sup>#</sup>
	Active* but without progression
	Not active but with progression <sup>#</sup>
	Not active and without progression (stable disease)
<p>*Activity = clinical relapses and/or MRI (gadolinium-enhancing MRI lesions; new/enlarging T2 lesions).</p> <p><sup>#</sup>Progression measured by clinical evaluation at least once yearly.</p>	

Annexe 3 : Score de Rio modifié et algorithme de prise en charge<sup>(46)</sup>





**Annexe 4 : Définition du concept de NEDA<sup>(45)</sup>**



**AUTEUR : Nom : POUPART**

**Prénom : Julien**

**Date de soutenance : 4 octobre 2019**

**Titre de la thèse : Description de l'échappement thérapeutique en pratique clinique au sein d'une cohorte de patients SEP rémittente récurrente sous traitement de seconde intention**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : Neurologie**

**DES + spécialité : Neurologie**

**Mots-clés : échappement thérapeutique, sclérose en plaques de forme rémittente récurrente, traitement de fond, seconde intention, natalizumab, fingolimod, facteurs prédictifs**

**Résumé :**

**Contexte**

L'efficacité des traitements de fond contre la sclérose en plaques (SEP) est actuellement jugée sur le contrôle de l'activité inflammatoire. La réponse à ces traitements reste cependant très hétérogène avec une variabilité selon le traitement et selon chaque patient. L'objectif est de reconnaître le plus précocement possible un échappement sous traitement. A l'inverse des molécules dites de première intention, où l'échappement est défini par des critères cliniques et radiologiques via le score de Rio, il n'existe pour le moment ni définition ni score attestant d'un échappement sous molécules de seconde intention.

L'objectif est de décrire ce qui a été considéré comme de l'échappement thérapeutique sous traitement de seconde intention chez des patients atteints de SEP rémittente récurrente (RR) en pratique clinique.

**Méthodologie**

Nous avons conduit une étude observationnelle de cohorte rétrospective et bicentrique. Nous avons inclus des patients présentant une SEP RR ayant arrêté leur traitement de seconde intention au motif d'un échappement thérapeutique ainsi que des patients ayant arrêté ce traitement pour un autre motif. Ces derniers constituaient notre groupe contrôle. Le critère de jugement principal était l'arrêt du traitement pour échappement thérapeutique. L'échappement ne répondait pas à des critères pré établis, et la décision d'arrêt revenait à l'appréciation indépendante de chacun des neurologues.

L'objectif secondaire était de déterminer des facteurs prédictifs d'échappement thérapeutique antérieure à la prescription de la molécule de seconde intention.

**Résultats**

Parmi les 251 patients inclus, 91 ont présenté un échappement thérapeutique, parmi lesquels 56 étaient traités par fingolimod (FTY) et 35 par natalizumab (NTZ). Le nombre moyen de nouvelles poussées sous traitement était similaire sous FTY et NTZ, respectivement de  $2,5 \pm 1,2$  et  $2,2 \pm 0,4$  ( $p=0,88$ ) alors que l'EDSS à l'arrêt du NTZ était significativement plus élevé que sous FTY ( $5,2 \pm 1,6$  versus  $4,1 \pm 1,2$ ,  $p=0,0012$ ). Le nombre médian de points d'EDSS pris au cours du traitement par NTZ était également significativement plus élevé que sous FTY ( $1,0 [0,8 ; 1,5]$  versus  $0,5 [0,0 ; 1,5]$ ,  $p= 0,036$ ). Le nombre de nouvelles lésions T2 et T1 rehaussées par le gadolinium était plus élevé chez les patients traités par FTY en comparaison à ceux traités par NTZ ( $5,6 \pm 3,6$  versus  $2,2 \pm 1,6$ ,  $p= 0,033$  pour les lésions T2 et  $4,2 \pm 3,1$  versus  $2,2 \pm 1,0$ ,  $p=0,35$  pour les lésions T1 gado). Chaque majoration d'1,0 point d'EDSS et chaque nouveau traitement prescrit multipliaient respectivement par 1,49 IC 95% [ $1,16 ; 1,93$ ],  $p=0,0022$  et par 1,84 IC 95% [ $1,28 ; 2,77$ ],  $p= 0,0018$  le risque d'échappement ultérieur sous traitement de 2<sup>nde</sup> intention.

**Conclusion**

Les résultats de notre étude soulignent une relative exigence des cliniciens vis-à-vis de l'activité inflammatoire et de la progression du handicap acceptées sous molécules de seconde intention et confirment également l'absence d'uniformité de l'échappement sous ces traitements. La réalisation d'études sur de plus larges effectifs de patients semble indispensable pour la définition de critères d'échappement dans l'optique d'une prise en charge thérapeutique individualisée.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Jean Pierre PRUVO**

**Assesseurs : Madame le Professeur Hélène ZEPHIR, Monsieur le Professeur Patrick VERMERSCH, Monsieur le Professeur Patrick HAUTECOEUR, Madame le Docteur Nawal HADHOUM**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Arnaud KWIATKOWSKI**