



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Cohorte de patients atteints de sclérose en plaques récurrente-
rémittente sous natalizumab au CHU de Lille :
suivi clinique et en IRM sur plus de 10 ans**

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2020 à 18 heures
au Pôle Recherche

Par Camille GERREBOUT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Monsieur le Docteur Olivier OUTTERYCK

Madame le Docteur Marianne GIROUX

Directeur de thèse :

Madame le Professeur Hélène ZEPHIR

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

Table des matières

Résumé	5
Mots Clés	7
Abréviations	8
I. Introduction	9
1. Epidémiologie	9
2. Diagnostic et formes cliniques de la maladie	9
a. Critères cliniques	9
b. Critères radiologiques	10
c. Critères biologiques	11
d. Les formes cliniques de la maladie	11
<i>La forme récurrente-rémittente</i>	11
<i>La forme primaire progressive</i>	12
3. Evolution et pronostic de la maladie	13
4. Les approches physiopathologiques actuelles de la SEP	16
5. Les traitements de fond de SEP récurrente-rémittente	18
a. Généralités	18
b. SEP et natalizumab	19
6. Le rationnel scientifique de l'étude	21
II. Objectifs	22
III. Méthode	23
1. Population étudiée	23
2. Recueil de données	23
a. Caractérisation initiale de la population	23
b. Suivi clinique	24
c. Suivi radiologique	24
d. NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity)	24
3. Analyse statistique	25
4. Aspect réglementaire	26
IV. Résultats	27
V. Discussion	38
VI. Conclusion	46
Bibliographie	47
Annexes	53

Résumé

Contexte : La sclérose en plaques est une pathologie cumulative et progressive dont l'enjeu thérapeutique est de ralentir l'évolution voire de la stabiliser. Si le combat anti-inflammatoire est de plus en plus précoce et optimisé par une surveillance clinique et IRM, elle n'empêche pas totalement la progression de la maladie qui reste sournoise. L'objectif de notre travail était donc de caractériser le profil évolutif de la cohorte de patients du CHU de Lille atteints de SEP récurrente-rémittente traités par natalizumab, une thérapeutique dont l'impression clinique d'efficacité nécessite d'être confortée par des outils morphologiques.

Méthode : Une étude observationnelle de cohorte rétrospective a été réalisée. Nous avons analysé les patients du CHU de Lille, suivis pour une SEP récurrente-rémittente, initiant le natalizumab entre mai 2007 et octobre 2017. Les critères de jugement étaient le taux annualisé de poussées sous traitement, les proportions de patients ayant un score EDSS < 3.0 , ≥ 3.0 , ≥ 4.0 , ≥ 6.0 à la fin du suivi, l'évolution de la charge lésionnelle T2 et l'existence de prises de gadolinium sur les IRM cérébrales au cours du suivi, et le NEDA-3. Une comparaison du profil évolutif des patients ayant démarré le traitement avec un score EDSS < 3.0 à celui des patients l'ayant démarré avec un score EDSS ≥ 3.0 a été réalisée.

Résultats : 325 patients ont été analysés. Le score EDSS médian après une durée moyenne de suivi de 6 ans diminuait significativement, passant de 3.0 [2.0 ; 4.0] à 2.5 [2.0 ; 4.0] ($p < 0,0001$). La réduction du taux annualisé de poussées restait significative au long cours ($p < 0,0001$), bien que la proportion de patients libres de poussées diminuait significativement dans le temps ($p < 0,05$), tout comme le NEDA radiologique jusque la 5^{ème} année de suivi ($p < 0,01$). Enfin, les patients débutant le traitement avec un score EDSS < 3.0 , qui étaient significativement plus

jeunes avec une IRM plus active avant traitement, présentaient sous natalizumab une plus grande proportion de patients libres de poussées à 2 ans ($p = 0,003$).

Conclusion : Dans notre cohorte, nous remarquons une ambivalence entre une maladie donnant l'impression d'un contrôle clinique et une maladie évolutive et cumulative avec d'une part la nécessité de réaliser des traitements par méthylprednisolone et d'autre part une progression radiologique. Notre évaluation clinique de la progression de la maladie semble donc insuffisante par rapport à notre observation radiologique.

Mots Clés

Sclérose en plaques de forme récurrente-rémittente

Progression

Traitement de fond

Natalizumab

Poussée

Score EDSS

IRM

NEDA-3

Abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

BOC : bandes oligoclonales

CDA : confirmed disability accumulation

CHU : centre hospitalier universitaire

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

EBV : virus d'Epstein-Barr

EDSS: expanded disability status scale

FLAIR : fluid attenuated inversion recovery

HSCT : greffe de cellules souches hématopoïétiques

IMC : indice de masse corporelle

IRM : imagerie par résonance magnétique

LCR : liquide céphalo-rachidien

LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive

MAGNIMS : magnetic resonance imaging in multiple sclerosis

NEDA : no evidence of disease activity

NEDA-c : NEDA clinique

NEDA-r : NEDA radiologique

OFSEP : observatoire français de la sclérose en plaques

PIRA : progression independant of relapse activity

RAW : relapse-associated worsening

SEP : sclérose en plaques

SEP PR : sclérose en plaques progressive rémittente

SEP PP : sclérose en plaques primaire progressive

SEP RR : sclérose en plaques récurrente-rémittente

SEP SP : sclérose en plaques secondairement progressive

SNC : système nerveux central

TAP : taux annualisé de poussées

TOP : tysabri observational program

Virus JC : virus John Cunningham

I. Introduction

1. Epidémiologie

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique démyélinisante et dégénérative du système nerveux central (SNC).¹ Selon les dernières données épidémiologiques de l'Observatoire Français de Sclérose en Plaques (OFSEP),² la SEP touche environ 110 000 personnes en France avec une incidence de 5 000 nouveaux cas par an, l'incidence et la prévalence étant plus importantes dans les régions Nord-Est de la France.³ Elle représente, dans les pays développés, la première cause de handicap neurologique non traumatique du sujet jeune et constitue en raison du handicap physique et cognitif un problème de santé publique.⁴ Il est désormais admis que la SEP entraîne une réduction de l'espérance de vie d'environ 6 à 7 ans.⁵ La maladie touche principalement les femmes, avec un sex-ratio de 3 femmes pour 1 homme.³ Les causes de la maladie restent toujours inconnues, mais de nombreuses études ont désormais montré que la maladie se développe chez des sujets génétiquement prédisposés après exposition à des facteurs environnementaux :⁶ l'exposition au virus d'Epstein-Barr (EBV),^{5,7} le tabagisme actif,^{5,7} le tabagisme passif durant l'enfance,⁸ la carence en vitamine D,^{9,10} un indice de masse corporelle (IMC) élevé pendant l'enfance.¹¹

2. Diagnostic et formes cliniques de la maladie

A ce jour, il n'existe pas de test spécifique pour faire le diagnostic de la SEP. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments combinant des critères cliniques, radiologiques, et biologiques, qui vont permettre la démonstration de la dissémination spatiale et temporelle.

a. Critères cliniques

La SEP est, par définition, une affection pouvant atteindre toutes les structures cérébrales ainsi que les nerfs optiques et la moelle épinière ; elle est, par conséquent, potentiellement responsable d'une grande diversité de symptômes et de signes cliniques.¹² Ces symptômes

neurologiques s'installent le plus souvent en quelques heures ou en quelques jours, évoquant une poussée pour le phénotype rémittent. Une poussée se définit comme l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition d'anciens symptômes, ou l'aggravation de symptômes préexistants, s'installant de manière subaiguë et récupérant de manière plus ou moins complète ; sa durée est au minimum de 24 heures.¹³ Plus rarement, les symptômes neurologiques vont s'installer progressivement dès le début de la maladie, avec une aggravation continue, évocateurs du phénotype primaire progressif.¹³

b. Critères radiologiques

L'IRM permet de visualiser les lésions utiles au diagnostic correspondant aux « plaques » et donc aux zones de démyélinisation focale. La visualisation des lésions à l'IRM se fait de différentes façons en fonction des séquences IRM. La séquence la plus utilisée actuellement au niveau cérébral est la séquence FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) permettant de visualiser aisément les lésions qui apparaissent en hypersignal, très particulièrement les lésions périventriculaires, et juxtacorticales ou corticales. D'autres séquences pondérées T2, sans suppression du LCR, existent et sont principalement utilisées pour la détection des lésions à l'étage médullaire. La séquence T1 permet également de visualiser les lésions qui apparaissent alors en isosignal ou en hyposignal ; les lésions en hyposignal pouvant correspondre aux lésions œdémateuses aiguës ou au contraire aux lésions chroniques neuro-dégénératives (black holes). La séquence T1 avec injection de gadolinium apporte une information sur le caractère récent ou ancien des lésions. En effet, en cas de lésion récente, une prise de gadolinium est présente signant une rupture de la barrière hémato-encéphalique, la lésion est alors dite « active » par opposition aux lésions plus anciennes non rehaussées par le gadolinium qui sont dites alors « non actives ». Quatre localisations de ces lésions ont été identifiées comme étant pertinentes pour poser le diagnostic de SEP, il s'agit des lésions périventriculaires, juxtacorticales ou corticales, sous-tentorielles, et de la moelle épinière.^{14,15}

c. Critères biologiques

Dans certaines situations, les informations apportées par l'IRM ne sont pas suffisantes pour poser le diagnostic ; d'autres examens sont alors nécessaires et notamment la réalisation d'une ponction lombaire. En effet, la ponction lombaire permet de confirmer la présence de l'inflammation au sein du LCR par la mise en évidence des bandes oligoclonales (BOC) surnuméraires.

d. Les formes cliniques de la maladie

Les poussées et la progression sont les deux évènements permettant de définir les différentes formes cliniques de SEP à savoir la forme récurrente-rémittente et la forme d'emblée progressive. Le diagnostic de ces différentes formes repose sur des critères diagnostiques régulièrement réévalués en fonction des avancées des connaissances scientifiques dans le but d'un diagnostic précoce et spécifique, la dernière révision étant celle des critères de McDonald 2017.¹⁵⁻²¹

La forme récurrente-rémittente

Il s'agit de la forme la plus fréquente de début de la maladie (environ 85% des patients). Elle débute en moyenne vers l'âge de 30 ans et touche plus souvent les femmes que les hommes. Elle se caractérise par la présence de poussées successives corrélées à la survenue de nouvelles lésions inflammatoires actives. Les critères diagnostiques spécifiques de la forme récurrente-rémittente sont détaillés dans l'encadré 1.

Encadré 1. Critères de McDonald 2017 pour la forme récurrente-rémittente de SEP, d'après Thompson *et al.* en 2018.¹⁵

Présentation clinique	Données complémentaires indispensables au diagnostic de SEP rémittente
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'une seule lésion	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM
Une poussée clinique, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par la présence de bandes oligoclonales surnuméraires dans le LCS
Une poussée clinique, données cliniques témoignant d'une seule lésion	- DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM - DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par la présence de bandes oligoclonales surnuméraires dans le LCS

DIS : dissémination spatiale ; DIT : dissémination temporelle ; LCS : liquide cérébro-spinal.

On parle de « syndrome cliniquement isolé » lorsque les critères de disséminations spatiale et temporelle ne sont pas remplis, et qu'il s'agit d'une unique poussée.

La forme primaire progressive

Dans 15% des cas, les patients peuvent débiter la maladie par une forme d'emblée progressive, c'est-à-dire sans poussée, avec une installation progressive et non réversible de symptômes neurologiques. Cette forme de la maladie débute en moyenne plus tardivement que la forme récurrente-rémittente, vers 40 ans, et touche autant les hommes que les femmes. Elle est évoquée devant des symptômes neurologiques d'aggravation progressive depuis au moins 1 an, indépendamment de toute poussée clinique ; et se présente le plus souvent par une limitation progressive du périmètre de marche en lien avec un syndrome pyramidal spastique, des troubles de l'équilibre liés à une atteinte cérébelleuse ou des troubles vésico-sphinctériens par atteinte médullaire. La symptomatologie est par ailleurs associée radiologiquement à une atrophie

corticale et médullaire.²² Les critères diagnostiques spécifiques de la forme primaire progressive se trouvent dans l'Encadré 2.

Encadré 2. Critères de McDonald 2017 pour la forme primaire progressive de SEP, d'après Thompson *et al.* en 2018.¹⁵

Le diagnostic peut être porté chez les patients présentant :

- Une année de progression de la maladie (déterminée rétrospectivement ou prospectivement)

ET

- Au moins 2 des 3 critères suivants :
 - DIS cérébrale, démontrée par ≥ 1 lésion T2 dans ≥ 1 région caractéristique (périventriculaire, corticale/juxtacorticale, sous-tentorielle)
 - DIS médullaire, démontrée par ≥ 2 lésions T2 médullaires
 - LCS positif démontré par la présence de ≥ 2 bandes oligoclonales surnuméraires

Les lésions symptomatiques contribuent au compte des lésions au même titre que les lésions asymptomatiques.

DIS : dissémination spatiale ; LCS : liquide cérébro-spinal.

3. Evolution et pronostic de la maladie

Initialement, la classification phénotypique de Lublin et Reingold en 1996 décrivait quatre formes évolutives différentes de SEP :²³ les formes récurrente-rémittente et primaire progressive décrites ci-dessus, mais aussi la forme secondairement progressive correspondant à une progression du handicap faisant suite à une forme rémittente, et enfin la forme progressive avec poussées. Cette classification a été révisée par le même groupe d'experts en 2013 définissant deux notions permettant de prendre en compte une activité inflammatoire dans le parcours évolutif du patient qui puisse correspondre à une fenêtre de tir thérapeutique.²⁴ L'activité est définie par la présence d'une poussée clinique et/ou d'une inflammation focale à l'IRM (lésion rehaussée après injection de gadolinium, nouvelle lésion T2, ou lésion T2 élargie). La progression est définie par une aggravation progressive du handicap. De part cette nouvelle classification phénotypique de la SEP, il est désormais admis que les formes rémittentes et progressives primaires constituent la même maladie avec une intensité variable du processus inflammatoire ou neurodégénératif en fonction de la durée de la maladie.^{25,26}

Ainsi, quelle que soit sa forme évolutive phénotypique initiale, la SEP peut donc être active ou non (Figures 1 et 2).

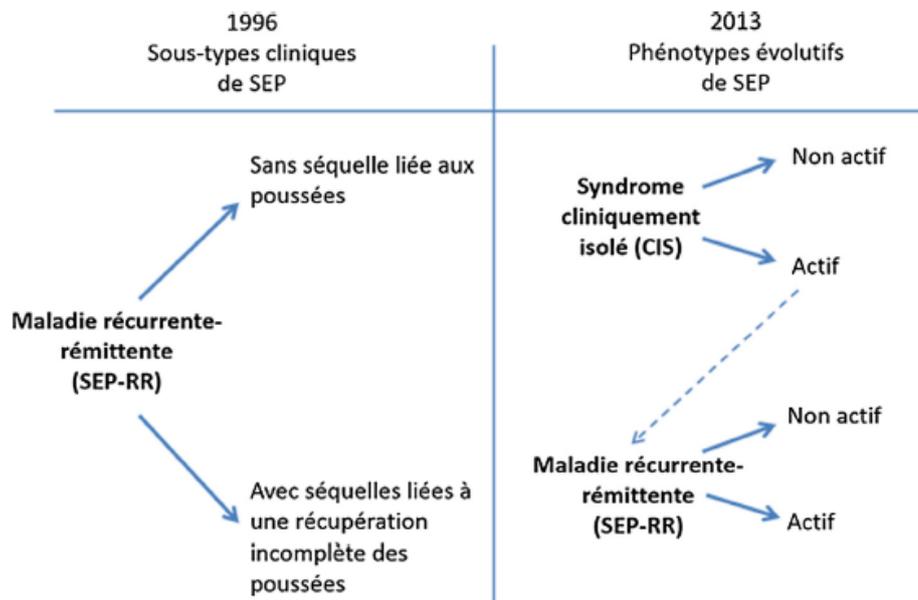


Figure 1. Comparaison de la description phénotypique des formes rémittentes de la SEP selon les consensus de 1996 et de 2013, adapté de Lublin 2013.²⁷

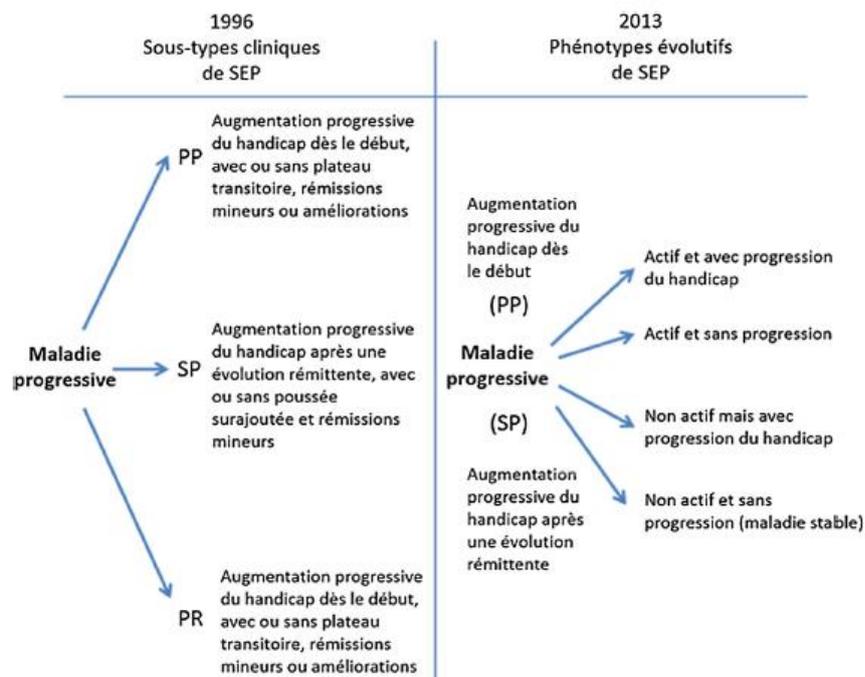


Figure 2. Comparaison de la description phénotypique des formes progressives de la SEP selon les consensus de 1996 et de 2013, adapté de Lublin 2013.²⁷

Le pronostic de la SEP est très hétérogène, allant de formes peu symptomatiques après 15 ans d'évolution à des formes agressives entraînant une perte d'autonomie rapide.²⁸ L'histoire naturelle de la SEP est désormais bien décrite et nous savons désormais que 50% des patients présentant initialement une forme récurrente-rémittente nécessiteront, au bout de 20 ans, une aide technique à la marche^{29,30} et développeront une forme secondairement progressive.³¹ Ces chiffres démontrent que la SEP est une pathologie intrinsèquement cumulative et progressive³⁰ et que l'enjeu est celui d'une prise en charge rapide afin de retarder le plus longtemps possible cette phase progressive de la maladie qui aboutit alors au stade de dépendance et de handicap et qui constitue un critère d'évaluation pronostique.

En 2010, Leray *et al.*³² démontrent que le handicap clinique, défini par le score EDSS, progresse selon 2 phases dans la SEP (Annexe 1). Une première phase, jusqu'au score EDSS 3.0, durant laquelle la pente de progression de la maladie est variable et est dépendante de l'inflammation locale ainsi que de facteurs prédictifs tels que le sexe, l'âge, et le nombre de poussées dans les deux premières années de la maladie. Puis une seconde phase, à partir du score EDSS 3.0, avec cette fois-ci une pente de progression qui devient indépendante de ces facteurs ; le score EDSS 6.0 est alors atteint en une durée de temps identique quelle que soit la durée de la phase initiale. L'enjeu de la prise en charge thérapeutique précoce est alors de prolonger au maximum la première phase et de retarder le plus longtemps possible cette deuxième phase de progression indépendante de l'inflammation locale. Pour d'autres auteurs, tels que Confavreux *et al.* en 2006³⁰ et Debouverie *et al.* en 2008,³³ cette seconde phase débiterait à partir du score EDSS 4.0.

La SEP est donc une pathologie progressive dont l'enjeu thérapeutique dans le cas du phénotype rémittent est de retarder la phase dite secondairement progressive et également de l'identifier au plus vite afin d'adapter au mieux la prise en charge. Or, aucune définition consensuelle du passage à la forme secondairement progressive n'existe à ce jour. Le diagnostic est alors posé

à posteriori devant l'aggravation progressive des symptômes neurologiques. Lorscheider *et al.* en 2016,³⁴ ont proposé une définition incluant les patients présentant un score EDSS ≥ 4.0 avec une fonction pyramidale minimale de 2 et une progression confirmée depuis au moins 3 mois définie par une majoration du score EDSS de 1.0 chez les patients présentant un score EDSS ≤ 5.5 ou de 0.5 chez les patients présentant un score EDSS ≥ 6.0 sans récurrence de poussée. La compréhension du passage en phase secondairement progressive et les interactions potentielles entre processus inflammatoires et neurodégénératifs ont fait l'objet de nombreuses études ces dix dernières années.

4. Les approches physiopathologiques actuelles de la SEP

La physiopathologie de la SEP reste partiellement inconnue. Il s'agit d'une maladie chronique inflammatoire, démyélinisante et dégénérative dont les lésions mettent en avant des acteurs du système immunitaire macrophagiques essentiellement mais aussi lymphocytaires et plasmocytaires.³⁵ La présence de larges lésions démyélinisantes et confluentes dans la substance grise et blanche du SNC sont la caractéristique de la maladie inflammatoire associant démyélinisation avec la destruction oligodendrocytaire.³⁶ La perte neuronale est variable d'un patient à l'autre et d'une lésion à l'autre chez un même patient.^{37,38} Les lésions démyélinisantes focales sont initialement périveinulaires puis vont confluer et s'étendre vers la substance blanche d'apparence normale. La démyélinisation est associée à une activation astrocytaire au stade de lésion active pouvant aboutir à des lésions gliotiques cicatricielles et inactives. Les lésions de SEP peuvent en partie remyéliniser par recrutement et différenciation de progéniteurs d'oligodendrocytes,³⁹ ces procédés de remyélinisation semblent être plus efficaces au début de la maladie chez les sujets jeunes et quand l'inflammation prédomine.⁴⁰ Ces mêmes lésions peuvent aussi se développer dans la substance grise corticale,⁴¹ mais aussi dans les noyaux gris centraux et la moelle épinière.³⁶ Par ailleurs dans le cortex cérébral, une démyélinisation

corticale sous-piale est observée notamment dans les formes progressives de la maladie, associée à une infiltration inflammatoire des leptoméniges.⁴²

Dans les plaques, la sous-population lymphocytaire dominante est celle des lymphocytes T CD8+, dits cytotoxiques (60%). Les lymphocytes T CD4+, dits auxiliaires, sont moins nombreux (30%), et ont tendance à rester dans les espaces périvasculaires et ne pénètrent que peu le tissu. Les lymphocytes B et les plasmocytes, impliqués dans la production d'anticorps, sont aussi présents, bien que plus rares dans les lésions actives de SEP débutante ; leur nombre et leur proportion relative augmentent au fur et à mesure du temps avec la chronicité de la maladie. Les cellules du système immunitaire inné, à savoir les macrophages et les cellules microgliales, sont fortement impliquées dans la maladie, elles sont les principales cellules inflammatoires dans les plaques de SEP précoces ou chroniques. Ces cellules myéloïdes ont des propriétés de présentation d'antigène mais également de production de cytokines pro-inflammatoires, de radicaux libres, de protéases et d'autres médiateurs pouvant entraîner des dégâts tissulaires dans la SEP. Par ailleurs, leur interaction avec le système lymphoïde majeure et pérennise l'environnement inflammatoire aboutissant ensuite à la destruction oligodendrocytaire, la démyélinisation puis la mort neuronale.⁴³

La neurodégénérescence correspond à la perte axonale ou neuronale, et est observée précocement dans la maladie, dès les premières lésions inflammatoires. Elle est associée à la progression de la maladie et s'amplifie avec le temps et l'âge, alors que l'inflammation tend à se réduire. A ce jour, grâce aux progrès immunopathologiques et immunohistochimiques, l'hypothèse principale de la neurodégénérescence est fondée sur son lien consécutif à l'inflammation. En effet, la démyélinisation entraînerait des dégâts mitochondriaux via une cascade de réactions oxydatives et d'hypoxie à l'origine d'une neurodégénérescence cellulaire.⁴⁴ Ces phénomènes sont d'ailleurs amplifiés par l'accumulation lésionnelle et par le vieillissement neuronal et cérébral.⁴⁵

5. Les traitements de fond de SEP récurrente-rémittente

a. Généralités

Les traitements de fond de la SEP récurrente-rémittente sont des traitements ciblant le ou les mécanismes impliqués dans la maladie. Leur rôle est donc d'agir sur les processus inflammatoires de la maladie ; la neurodégénérescence n'étant pas contrôlable directement à l'heure actuelle. Les traitements de fond permettent alors de ralentir l'évolution de la maladie qui reste incurable à ce jour.⁴⁶⁻⁶¹

Le schéma classique est basé sur le principe d'escalade thérapeutique, en débutant par des traitements de première ligne immunomodulateurs, puis en incrémentant si une activité inflammatoire tant clinique que radiologique est présente (Figure 3). Parfois, chez des patients d'emblée actifs et sévères, un traitement immunosuppresseur de deuxième ligne est directement débuté, voire même un traitement de troisième ligne, dit « d'induction », par alemtuzumab ou mitoxantrone. La greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT), utilisée exceptionnellement en raison des risques infectieux importants, consiste à reconstituer de façon profonde le système immunitaire.^{62,63}

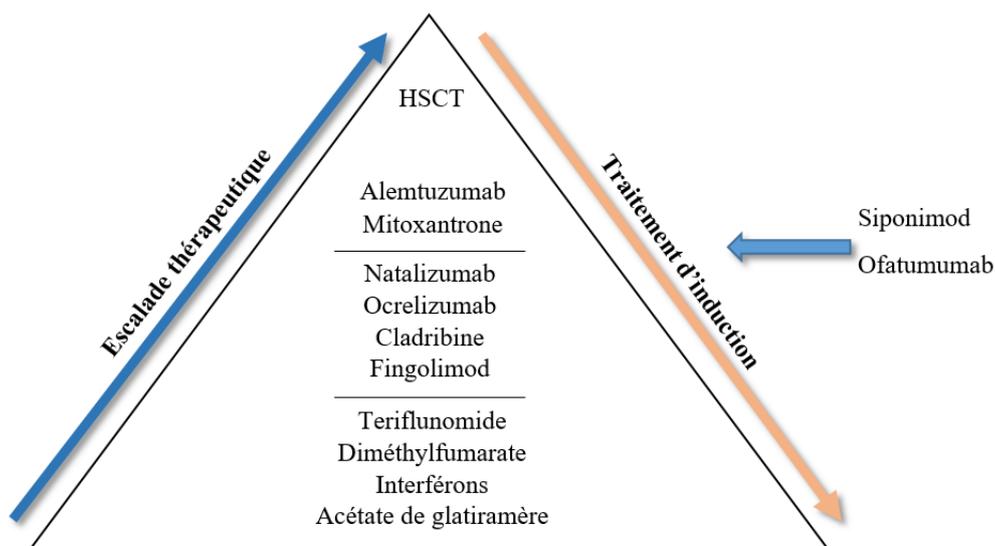


Figure 3. Traitements de fonds de SEP récurrente-rémittente.

La SEP, comme dit précédemment, est une maladie chronique dont le but de la prise en charge thérapeutique est de ralentir l'évolution, voire de la stabiliser. Le concept de « freedom from disease activity » apparaît en 2009 avec l'arrivée du natalizumab,^{64,65} concept qui par extension a donné celui de « No Evidence of Disease Activity » ou NEDA. Le NEDA est un score composite basé sur l'absence d'activité à la fois clinique et radiologique. Appelé également NEDA-3, il est défini par la présence de 3 critères : 2 critères cliniques qui sont l'absence de poussée et l'absence de progression du handicap définie par la stabilité du score EDSS, et 1 critère radiologique qui est l'absence de prise de gadolinium et d'évolution de la charge lésionnelle T2 (nouvelle lésion T2 ou majoration d'une lésion préexistante) sur les IRM cérébrales. Par la suite, il a également été proposé d'inclure l'atrophie cérébrale, à l'origine du NEDA-4 ; et enfin les biomarqueurs sériques et du LCR avec les chaînes légères des neurofilaments en tant que marqueurs de l'intégrité neuro-axonale, créant alors le concept de NEDA-5 (Annexe 2).⁶⁶ L'importance du diagnostic et d'une prise en charge thérapeutique précoce est désormais bien établie et d'un point de vue pratique, le concept de NEDA est devenu incontournable dans les études post-hoc et notamment celles des traitements de seconde ligne tels que le natalizumab, considéré dans la pratique courante comme l'un des premiers traitements actifs dans le contrôle de SEP récurrente-rémittente. Ce concept reflète également le souhait d'un traitement qui puisse aboutir à un contrôle total de l'inflammation mais aussi de l'ensemble des composants dégénératifs de la maladie, et donc du contrôle de la maladie.

b. SEP et natalizumab

Le natalizumab est un traitement dit de deuxième ligne qui limite la migration des leucocytes dans le SNC en agissant comme un anticorps anti-alpha-4-intégrine.⁵⁴ Le natalizumab est indiqué chez les patients présentant une forme active de la maladie malgré un traitement de première ligne bien conduit (au moins 1 poussée au cours de l'année précédente et au moins 9 lésions inflammatoires cérébrales en séquence T2 ou au moins 1 lésion rehaussée après

injection de gadolinium). Il peut également être proposé d'emblée aux patients qui ont présenté 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésions cérébrales rehaussées par le gadolinium ou une augmentation de la charge lésionnelle T2. Le natalizumab a reçu l'AMM le 27 juin 2006 et a été commercialisé pour la première fois le 12 avril 2007. Il est administré sous la forme de perfusions intraveineuses mensuelles. L'utilisation du natalizumab a été associée à un risque accru de LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive), une infection opportuniste causée par le virus JC (John Cunningham) pouvant être fatale ou entraîner un handicap sévère. Le risque de LEMP sous natalizumab est incrémenté par trois éléments à savoir un index JC élevé,⁶⁷ une durée de traitement par natalizumab longue et une immunosuppression cytotoxique antérieure.⁶⁸

L'essai clinique de phase III AFFIRM⁵⁴ a permis de mettre en évidence l'efficacité du natalizumab versus placebo dans la SEP avec une réduction du taux annualisé de poussées (TAP) de 68%, une diminution des prises de gadolinium de 92% et une diminution de la charge lésionnelle T2 de 83% à 2 ans. D'autres études ont montré un contrôle du score EDSS sous natalizumab^{64,69-72} voire même une amélioration.^{73,74} En 2016, l'étude de Prosperini *et al.* rapportait que 34% de l'ensemble des patients sous natalizumab conservaient le statut NEDA-3 au bout de 7 ans de suivi.⁷²

Afin d'avoir un ordre d'idée de l'activité anti-inflammatoire du natalizumab par rapport aux autres traitements de fond, notamment de seconde et troisième ligne, nous pouvons nous aider de l'évaluation de la proportion de patients NEDA-3 dans les différents essais cliniques de ces traitements ou dans leurs analyses post-hoc. Dans les analyses post-hoc des essais cliniques CARE-MS I et II comparant initialement l'alemtuzumab à l'interféron β , Havrdova et Coles retrouvaient respectivement une proportion de patients NEDA-3 à 5 ans de 62,4% et de 58,2% sous alemtuzumab ;^{75,76} dans les essais cliniques OPERA I et II qui étudient l'ocrelizumab contre l'interféron β , il était retrouvé respectivement 47,9% et 47,5% de patients NEDA-3 sous

ocrelizumab à 96 semaines ;⁵⁷ dans l'étude de cohorte de Weinstock-Guttman *et al.*, il est rapporté que, sur 586 patients sous fingolimod, 58,7% étaient NEDA-3 à 16 mois.⁷⁷ Concernant les données au sujet de la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans la sclérose en plaques, la méta-analyse de Sormani *et al.* en 2017 a révélé que 83,4% parmi 274 patients étaient NEDA-3 à 2 ans et 67% parmi 233 patients à 5 ans.⁷⁸

6. Le rationnel scientifique de l'étude

Les immunothérapies validées efficaces aujourd'hui ciblent essentiellement les acteurs inflammatoires lymphocytaires et ne permettent pas d'envisager une guérison de la maladie et, dans leur grande majorité, restent peu ou pas efficaces sur la composante dégénérative responsable de la progression de la maladie. Les approches physiopathologiques connues actuellement, et décrites précédemment, sont alors des nouvelles pistes thérapeutiques potentielles de la SEP dans le but de contrôler plus efficacement la progression de la maladie. C'est donc dans le cadre de cette problématique générale de progression de la SEP et de recherche active de nouvelles cibles thérapeutiques que va se poser inexorablement la question de l'existence d'un groupe de référence non placebo afin de comparer au mieux l'efficacité des nouvelles thérapeutiques à venir. Le traitement par natalizumab, comme dit précédemment, est une thérapeutique d'utilisation relativement ancienne, réputée pour sa grande efficacité clinique, pour laquelle les cliniciens ont désormais un recul d'observation dépassant les 10 ans. Toutefois, peu d'études ont évalué sur le long terme l'efficacité du natalizumab sur le handicap.^{70-72,74} Nous avons alors voulu réaliser une étude de cohorte de patients sous natalizumab sur plus de 10 ans au sein du CHU de Lille afin de caractériser leur profil évolutif sur le long terme dans le cadre de cette problématique de recherche de groupe thérapeutique témoin.

II. Objectifs

L'objectif principal de notre étude était de caractériser le profil évolutif de la cohorte de patients du CHU de Lille atteints de SEP récurrente-rémittente traités par natalizumab. Les objectifs secondaires étaient de comparer le profil évolutif des patients ayant démarré le traitement par natalizumab avec un score EDSS initial < 3.0 à celui des patients ayant démarré le traitement avec un score EDSS initial ≥ 3.0 .

Pour répondre à ces objectifs, les critères de jugement étaient :

- le taux annualisé de poussées sous traitement,
- les proportions de patients ayant un score EDSS < 3.0 , ≥ 3.0 , ≥ 4.0 , ≥ 6.0 à la fin du suivi,
- l'évolution de la charge lésionnelle T2 et l'existence de prises de gadolinium sur les IRM cérébrales au cours du suivi,
- le NEDA-3.

III. Méthode

1. Population étudiée

La population de notre étude était issue de la cohorte Tysabri® du CHU de Lille regroupant l'ensemble des patients traités par natalizumab dans le service de neurologie inflammatoire depuis 2007. Les patients inclus dans notre étude étaient ceux atteints d'une sclérose en plaques de forme récurrente-rémittente pour lesquels le traitement avait été débuté entre mai 2007 et octobre 2017 et ayant bénéficié d'une durée de traitement minimale de deux ans. Etaient exclus les patients pour lesquels le score EDSS initial était indisponible et ceux ayant participé à des protocoles de recherches, les évaluations cliniques et radiologiques n'étant pas disponibles.

2. Recueil de données

Les données datant de mai 2007 à octobre 2019 ont été recueillies de manière rétrospective à partir des dossiers informatisés des patients. Si les données n'étaient pas disponibles dans le dossier informatisé, elles étaient recherchées dans le dossier « papier » du patient. Pour certains patients, certaines données sont restées non disponibles en raison d'un problème d'accessibilité aux dossiers « papier », car archivés dans une autre structure ; ces données étaient alors considérées comme manquantes. L'ensemble des données ont été analysées en intention de traiter.

a. Caractérisation initiale de la population

Pour chaque patient, ont été recueillis le sexe, l'âge au début de la maladie, la date d'initiation du natalizumab, le nombre de poussées l'année précédant la mise sous natalizumab, le score EDSS et l'activité radiologique avec le nombre de lésions T2 et de prises de gadolinium à l'initiation du traitement. Les traitements antérieurs au natalizumab étaient notés et classés en traitements immunomodulateurs injectables, traitements immunomodulateurs oraux et traitements immunosuppresseurs.

b. Suivi clinique

Le suivi clinique des patients était assuré par l'évaluation du score EDSS et la recherche d'éventuelles poussées. Le score EDSS (Expanded Disability Status Scale)⁷⁹ est une échelle de cotation du handicap clinique cotée de 0.0, correspondant à un examen clinique neurologique normal, à 10.0 correspondant au décès du patient. Cette échelle comprend 8 paramètres fonctionnels : pyramidal, cérébelleux, sensitif, du tronc cérébral, sphinctérien, visuel, cognitif et autre (Annexe 3). Ce score était évalué tous les 6 mois par un neurologue spécialisé dans la pathologie neuro-inflammatoire lors d'une consultation tout au long du suivi. Dans notre étude, nous détectons une poussée à travers la mise en œuvre d'un traitement spécifique de la poussée par méthylprednisolone. En cas d'interruption du traitement, nous distinguons les arrêts temporaires des arrêts définitifs.

c. Suivi radiologique

Les patients bénéficiaient au moins d'une évaluation radiologique tous les ans. Cette évaluation comprenait la réalisation d'une IRM cérébrale avec au minimum une séquence 3D T2 Flair et une séquence T1 avec injection de gadolinium. Le rythme de réalisation des IRM cérébrales pouvait être intensifié jusqu'à tous les 6 ou 3 mois en fonction de l'index des anticorps dirigés contre le virus JC et donc de la stratification du risque de LEMP.⁶⁷

d. NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity)

Afin d'évaluer la stabilité des patients, nous avons défini le statut NEDA-3 des patients de manière rétrospective à 1, 2, 5, 10 et 12 années de suivi. Le statut NEDA-3 est défini par la présence de 3 critères : 2 critères cliniques qui sont l'absence de poussée et l'absence de progression du handicap définie par la stabilité du score EDSS, et 1 critère radiologique qui est l'absence de prise de gadolinium et d'évolution de la charge lésionnelle T2 (nouvelle lésion T2 ou majoration d'une lésion préexistante) sur les IRM cérébrales.

3. Analyse statistique

Une analyse descriptive a été réalisée pour la caractérisation de notre population à l'initiation du natalizumab et au terme du suivi.

Nous avons comparé les scores EDSS médian d'initiation de traitement et de fin de suivi, à l'aide d'un test de Rang de Wilcoxon. Un test du Khi2 a été utilisé pour comparer les proportions de patients ayant un score EDSS < 3.0 , ≥ 3.0 , ≥ 4.0 , ≥ 6.0 entre l'initiation du traitement et la fin du suivi.

Concernant l'évaluation de la fréquence des poussées, nous avons calculé le taux annualisé de poussées (TAP) correspondant au nombre de poussées rapporté au nombre d'années de suivi. Ce taux a été calculé pour chaque patient à 1, 2, 5, 10, et 12 années de suivi, puis nous avons comparé les TAP moyens à 1, 2, 5, 10 et 12 ans au TAP moyen de l'année précédant la mise sous natalizumab à l'aide d'un test de T-Student apparié.

Nous avons comparé la proportion de patients NEDA-3 entre la 1^{ère} et la 2^{ème} année, entre la 2^{ème} et la 5^{ème} année, entre la 5^{ème} et la 10^{ème} année, et entre la 10^{ème} et la 12^{ème} année de suivi. Si les effectifs étaient ≤ 5 , un test de Fischer exact était réalisé ; sinon un test de Khi2. La même analyse a été réalisée pour chacun des 3 critères composant le NEDA-3, à savoir la proportion de patients ayant un score EDSS stable, celle des patients libres de poussées, et la proportion de patients ayant une stabilité radiologique.

Afin de répondre à nos objectifs secondaires, nous avons comparé les proportions de patients NEDA-3 à 1, 2, 5, 10, et 12 années de suivi en fonction de leur score EDSS initial. Pour cela, nous avons divisé la population de patients en 2 groupes : les patients ayant un score EDSS initial < 3.0 d'une part et ceux ayant un score EDSS initial ≥ 3.0 d'autre part. La même analyse a ensuite été réalisée pour chaque paramètre détaillé du statut NEDA-3. Si les effectifs étaient ≤ 5 , un test de Fischer exact était réalisé ; sinon un test de Khi2 était effectué. Au préalable, nous avons comparé les profils de ces 2 groupes, et notamment leur activité inflammatoire, en

calculant pour chacun de ces groupes le TAP de l'année précédant la mise sous natalizumab, en rapportant le nombre de patients présentant au moins une prise de gadolinium sur l'IRM à l'initiation du traitement, en rapportant leur âge au début du natalizumab, ainsi que le délai entre le diagnostic de la maladie et la mise sous natalizumab. Pour comparer ces données, un test de Khi2 a été utilisé pour les comparaisons de proportions et un test de T-Student non apparié pour les comparaisons de moyennes.

Pour toutes nos analyses statistiques, les résultats étaient considérés comme significatifs pour $p < 0,05$. Toutefois, pour l'ensemble des analyses statistiques réalisées pour répondre à nos objectifs secondaires, un ajustement de Bonferroni a été nécessaire en raison de la multiplicité des tests, considérant alors des résultats significatifs si $p < 0,007$.

4. Aspect réglementaire

L'étude rétrospective a été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

IV. Résultats

Dans la cohorte de patients ayant du natalizumab au CHU de Lille, 336 patients ont été sélectionnés rétrospectivement dans notre étude. La Figure 4 illustre le diagramme de flux de l'inclusion des patients. Onze patients ont été exclus et finalement 325 patients ont été inclus dans notre étude et les analyses.

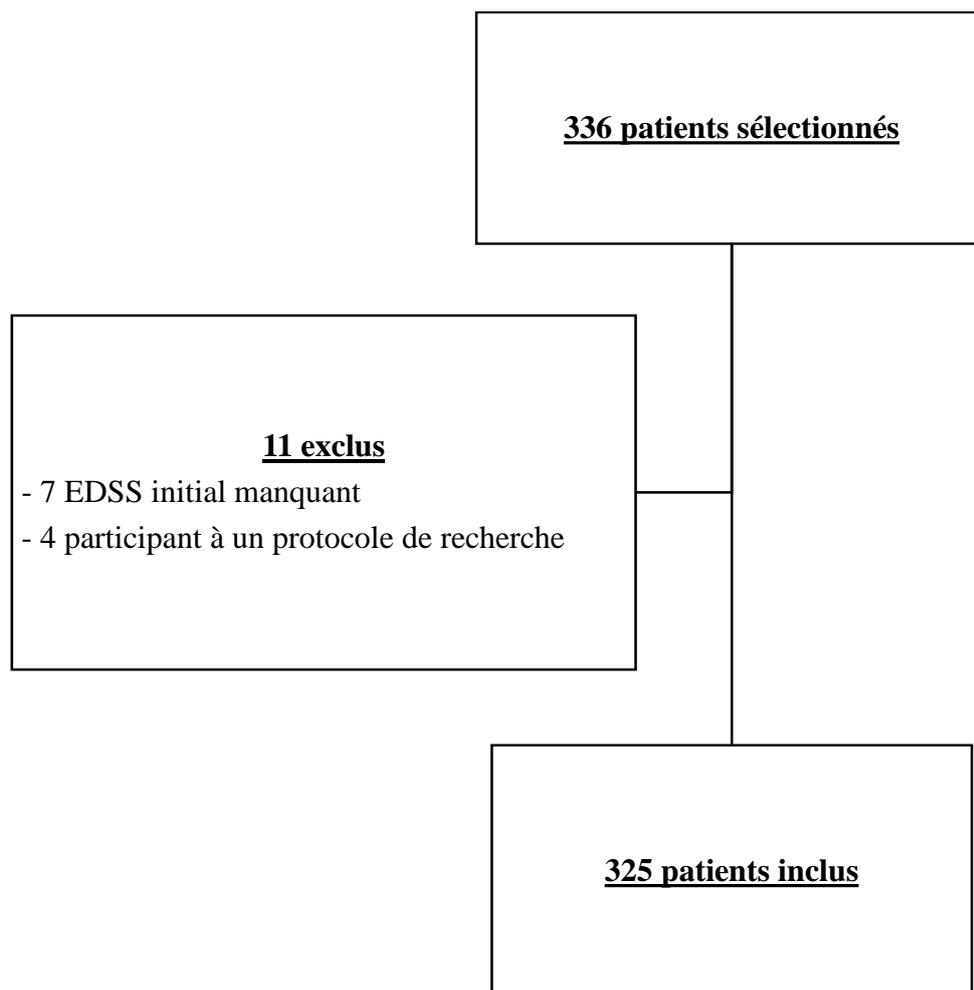


Figure 4. Diagramme de flux de l'inclusion des patients.

Les principales caractéristiques de notre population sont détaillées dans le Tableau 1. Près de 70% des patients étaient des femmes. Nous notons que moins de 50% des patients avaient un score EDSS < 3.0, soit un handicap fonctionnel peu invalidant. Il s'agissait par ailleurs d'une population avec une pathologie inflammatoire active :²⁴ en moyenne, le nombre de poussées l'année précédant l'initiation du natalizumab était de 2 (\pm 0,9) et nous notons que plus de la moitié des patients (55,4%) avaient une IRM cérébrale active à l'initiation du natalizumab avec au moins une lésion cérébrale prenant le gadolinium. Enfin, la majorité des patients avaient déjà reçu des traitements avant la mise sous natalizumab : 68,9% avaient été traités par immunomodulateurs injectables tels que les interférons β (rebif, betaféron, avonex, plegridy) et l'acétate de glatiramère ; 6,8% par traitements immunomodulateurs oraux tels que le tériflunomide et le diméthylfumarate ; et 9,8% par traitements immunosuppresseurs à savoir la mitoxantrone, le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide, le fingolimod, le méthotrexate, et l'azathioprine. Parmi les 325 patients inclus, 20,3% recevaient du natalizumab en première intention.

Tableau 1. Caractéristiques principales de la population étudiée à l'initiation du natalizumab (n=325).

Femmes n (%)	224 (68,9)
Sex-ratio (F/H)	3 (224/101)
Age moyen ($\pm \sigma$) en années au début de la maladie	27,6 (\pm 8,8)
Age moyen ($\pm \sigma$) en années au diagnostic de SEP	30,1 (\pm 9,2)
TAP moyen ($\pm \sigma$) l'année précédant l'initiation du natalizumab	2 (\pm 0,9)
EDSS médian [Q1 ; Q3] à l'initiation du natalizumab	3.0 [2.0 ; 4.0]
Patients ayant un EDSS < 3.0 n (%)	143 (44)
Patients ayant un EDSS \geq 3.0 n (%)	182 (56)
Patients ayant un EDSS \geq 4.0 n (%)	106 (32,6)
Patients ayant un EDSS \geq 6.0 n (%)	22 (6,8)
Délai moyen ($\pm \sigma$) en années entre diagnostic et mise sous natalizumab	5,1 (\pm 5)
Patients ayant reçu le natalizumab en 1ère intention n (%)	66 (20,3)
Traitements reçus avant la mise sous natalizumab	
	Immunomodulateurs injectables n (%) 224 (68,9)
	Immunomodulateurs oraux n (%) 22 (6,8)
	Immunosuppresseurs n (%) 32 (9,8)
IRM à l'initiation du natalizumab	
	Patients avec \geq 1 lésion prenant le gadolinium n (%) 180 (55,4)
	\geq 9 lésions T2 n (%) 308 (94,8)

n : nombre de patients ; F : femmes ; H : hommes ; σ : écart-type ; TAP : taux annualisé de poussées ; Q1 : 25^e percentile ; Q3 : 75^e percentile.

Nous avons comparé les profils des patients débutant le natalizumab avec un score EDSS initial < 3.0 contre ceux débutant le traitement avec un score EDSS \geq 3.0. Le tableau 2 révèle que les patients ayant un score initial < 3.0 étaient significativement plus jeunes avec un délai entre le diagnostic de la maladie et la mise sous natalizumab plus court ($p < 0,0001$), et avaient une IRM cérébrale avant traitement plus active ($p = 0,02$).

Tableau 2. Comparaison des profils des patients en fonction du score EDSS initial.

	EDSS < 3 (n=143)	EDSS \geq 3 (n=182)	p
TAP moyen ($\pm \sigma$) l'année précédant l'initiation du natalizumab	2,02 (\pm 0,9)	1,99 (\pm 0,9)	0,75
Patients avec \geq 1 lésion prenant le gadolinium sur IRM n (%)	90 (62,9)	90 (49,5)	0,02
Age moyen ($\pm \sigma$) en années à la mise sous natalizumab	32,1 (\pm 9,8)	37,6 (\pm 10,4)	< 0,0001
Délai moyen ($\pm \sigma$) en années entre diagnostic et mise sous natalizumab	3,6 (\pm 3,6)	6,3 (\pm 5,5)	< 0,0001

n : nombre de patients ; TAP : taux annualisé de poussées ; σ : écart-type.

Le tableau 3 rapporte le statut clinique des patients au terme du suivi sous natalizumab. Le suivi médian était de 5,8 ans [3,3 ; 8,8] avec en moyenne 78,9 perfusions (\pm 39,7). Au cours du suivi, environ 17% des patients ont interrompu temporairement le traitement par natalizumab, principalement pour désir de grossesse et/ou grossesse (76,8%). Certains l'ont arrêté provisoirement pour prise en charge médicale spécifique : 1 patient a présenté un cancer de la prostate, 2 patients ont été traités pour un mélanome, 1 patient a présenté un accident vasculaire cérébral et enfin 1 patient a été traité pour un purpura vasculaire. D'autres ont interrompu temporairement le traitement par lassitude des perfusions en le remplaçant par du fingolimod pour l'un d'entre eux, sans autre traitement de remplacement pour les 5 autres ; tous ont finalement repris le natalizumab en raison d'une reprise d'activité clinique et/ou IRM (majoration du score EDSS pour 2 d'entre eux, une poussée pour 2 autres patients, et l'apparition de nouvelles lésions actives pour les 2 derniers). Enfin, une suspicion de passage

en forme secondairement progressive a été évoquée chez 1 patient motivant l'interruption du natalizumab, mais en raison d'une nouvelle poussée et de l'apparition d'une nouvelle lésion FLAIR sur l'IRM cérébrale, le traitement a été repris.

Le traitement a été interrompu définitivement pour 150 patients. Parmi eux, le risque de LEMP stratifié en fonction de l'index des anticorps dirigés contre le virus JC était la raison principale des arrêts. Les arrêts définitifs pour raisons de santé, sans lien avec le traitement, concernaient 3 patients : il s'agissait d'un cancer pulmonaire, d'une carcinose péritonéale et enfin d'une polyarthrite érosive nécessitant un traitement par rituximab. Concernant les décès, il s'agissait d'une overdose, d'un accident de la voie publique et d'un accident vasculaire cérébral sans lien avec le natalizumab. Nous notons également que 21 patients ont souhaité interrompre le traitement par lassitude des perfusions, parmi eux 8 patientes ont fait ce choix au décours d'une interruption temporaire du traitement pour grossesse.

Après une durée moyenne de suivi de 6 ans, le score EDSS médian diminuait significativement passant de 3.0 [2 ; 4] à 2.5 [2 ; 4] ($p < 0,0001$). Par ailleurs, la proportion de patients au terme du suivi ayant un score EDSS < 3.0 était significativement plus importante qu'à l'initiation du natalizumab : 176 patients (54,2%) contre 143 patients (44%) ($p < 0,01$). Toutefois, bien que la proportion de patients avec un score EDSS < 4.0 fût plus importante au terme du suivi qu'à l'initiation du traitement, cette différence n'était pas significative ($p = 0,06$). Enfin, nous avons remarqué une plus grande proportion de patients avec un score EDSS ≥ 6.0 à la fin du suivi, cependant cette différence n'était pas significative ($p = 0,38$).

Tableau 3. Statut clinique des patients au terme du suivi sous natalizumab (n=325).

Durée moyenne de suivi ($\pm \sigma$) en mois	76,6 (\pm 37,4)
Suivi médian [Q1 ; Q3] en mois	69 [40 ; 105]
Nombre moyen ($\pm \sigma$) de perfusions	78,9 (\pm 39,7)
Interruption temporaire du natalizumab au cours du suivi n (%)	55 (16,9)
	Grossesse/désir de grossesse n (%) 43 (76,8)
	Raisons personnelles n (%) 6 (10,7)
	Problèmes de santé n (%) 5 (8,9)
	Suspicion de passage en forme SP n (%) 1 (1,8)
Arrêt définitif du natalizumab au cours du suivi n (%)	150 (46,2)
	Risque de LEMP n (%) 99 (66)
	Raisons personnelles n (%) 21 (14)
	Passage forme SP n (%) 17 (11,3)
	LEMP n (%) 3 (2)
	Décès n (%) 3 (2)
	Problèmes de santé n (%) 3 (2)
	Inobservance n (%) 3 (2)
	Allergie n (%) 1 (0,7)
EDSS médian au terme du suivi [Q1 ; Q3]	2.5 [2.0 ; 4.0]
Patients ayant un EDSS < 3.0 n (%)	176 (54,2)
Patients ayant un EDSS \geq 3.0 n (%)	149 (45,8)
Patients ayant un EDSS \geq 4.0 n (%)	84 (25,8)
Patients ayant un EDSS \geq 6.0 n (%)	28 (8,6)

n : nombre de patients ; σ : écart-type ; Q1 : 25^e percentile ; Q3 : 75^e percentile ; SP : secondairement progressive ; LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive.

L'évolution du taux annualisé de poussées, au cours du suivi, est représentée par la Figure 5. Nous avons observé une diminution significative du TAP au cours du suivi par rapport au TAP calculé sur l'année précédant la mise sous natalizumab ($p < 0,0001$). Ainsi, par rapport au TAP de l'année précédant la mise sous natalizumab, nous avons retrouvé une diminution du TAP de 83% à 1 an, de 84% à 2 ans, de 86,5% à 5 ans, de 89,5% à 10 ans et de 88,5% à 12 ans.

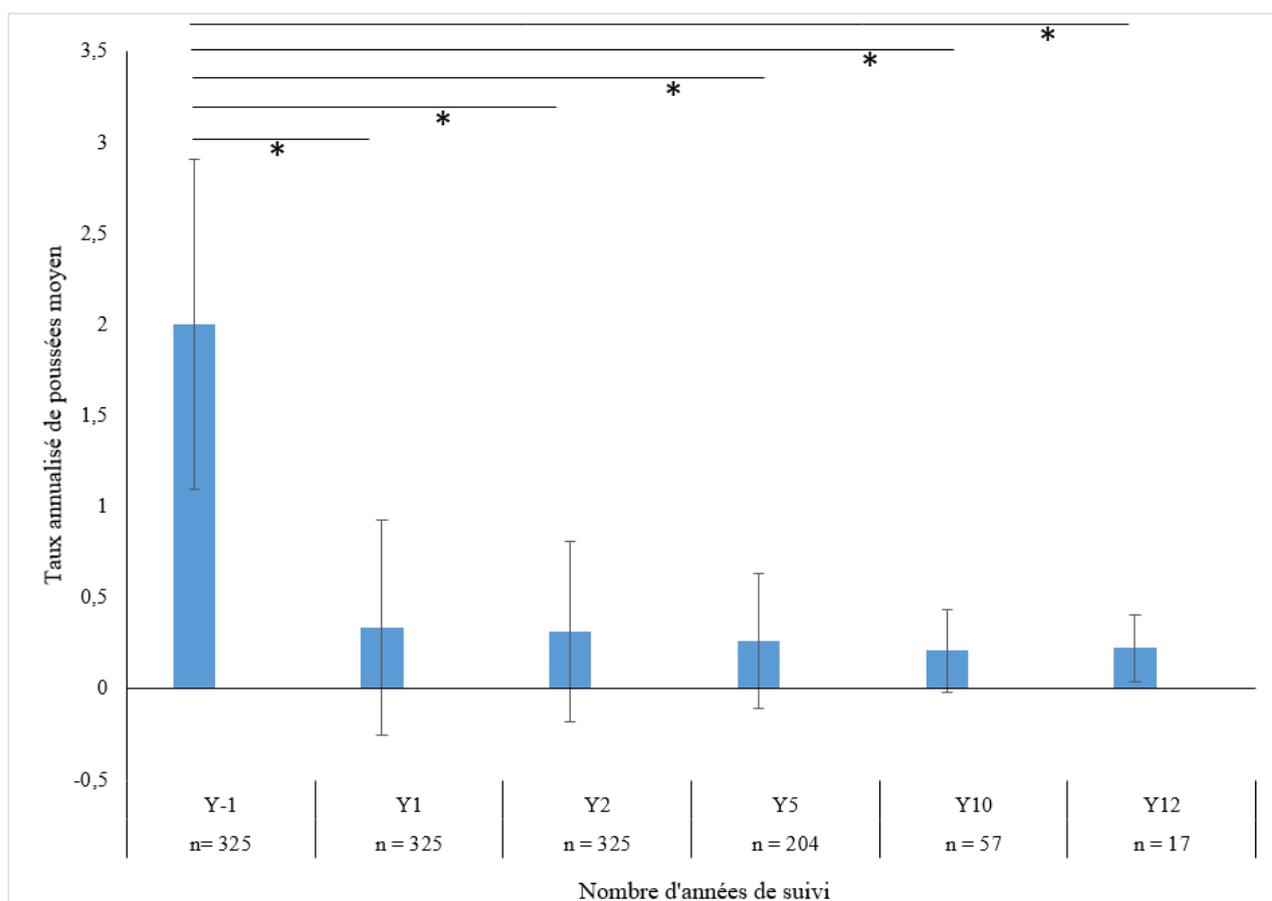


Figure 5. Taux annualisé de poussées moyen avec écart-type en fonction du nombre d'années de suivi. n : nombre de patients suivis à l'année donnée ; Y : année de suivi ; * : $p < 0,0001$.

Les données concernant la stabilité clinique et radiologique des patients au cours du suivi sont représentées dans la Figure 6. Pour chaque année de suivi, nous avons rapporté la proportion de patients NEDA-3 ainsi que celle des critères le composant : le « NEDA clinique » défini par l'association d'une stabilité du score EDSS et l'absence de poussée, et le « NEDA radiologique » défini par l'association de la stabilité de la charge lésionnelle T2 et l'absence de prise de gadolinium. Pour un certain nombre de patients, il existait des données manquantes cliniques et/ou radiologiques, la proportion de données disponibles est rapportée dans le Tableau 4.

Tableau 4. Données disponibles au cours du suivi.

	Année 1 (n=325)	Année 2 (n=325)	Année 5 (n=204)	Année 10 (n=57)	Année 12 (n=17)
EDSS n (%)	321 (98,8)	321 (98,8)	203 (99,5)	57 (100)	17 (100)
Poussée n (%)	325 (100)	325 (100)	204 (100)	57 (100)	17 (100)
Charge lésionnelle T2 n (%)	270 (83,1)	241 (74,2)	123 (60,3)	42 (73,7)	13 (76,5)
Prise de gadolinium n (%)	270 (83,1)	239 (73,5)	120 (58,8)	42 (73,7)	13 (76,5)
NEDA-3 n (%)	284 (87,4)	286 (88)	175 (85,8)	55 (96,5)	17 (100)

n : nombre de patients avec données disponibles

La proportion de patients présentant une stabilité du score EDSS n'était pas significativement différente à 1 an, 2 ans, 5 ans, 10 ans et 12 ans ; en revanche, nous avons constaté une diminution significative ($p < 0,05$) du nombre de patients libres de poussées au cours du suivi jusqu'à la 10^{ème} année. Le nombre de patients NEDA radiologique à 2 ans était significativement plus faible que le nombre de patients NEDA radiologique à 1 an ($p = 0,0006$), comme le nombre de NEDA radiologique à 5 ans était significativement plus faible qu'à 2 ans ($p = 0,0002$). Le nombre de patients NEDA-3 diminuait en conséquence au cours du suivi, avec notamment un nombre de patients NEDA-3 à 2 ans significativement plus faible qu'à 1 an ($p = 0,0009$), de

même que le nombre de patients NEDA-3 à 5 ans significativement plus faible qu'à 2 ans ($p = 0,003$) ; au-delà de 5 ans, les proportions n'étaient pas significativement différentes.

Dans le Tableau 5, nous avons comparé l'évolution des patients ayant démarré le natalizumab avec un score EDSS initial < 3.0 à celle des patients l'ayant démarré avec un score EDSS initial ≥ 3.0 . Globalement, il n'existait pas de différence d'évolution entre les deux groupes à moyen et long terme. En revanche, une différence se voyait les deux premières années du traitement avec une proportion plus importante de patients libres de poussée à 1 an ($p = 0,02$) et à 2 ans de suivi ($p = 0,003$) chez ceux ayant débuté le natalizumab avec un score EDSS initial < 3.0 . Par ailleurs, davantage de patients progressaient vis-à-vis du score EDSS dans le groupe ayant commencé le natalizumab avec un score EDSS initial < 3.0 ($p = 0,04$) à 2 ans, alors que cette différence statistiquement significative n'était pas retrouvée plus précocement ni plus tardivement. Après correction de Bonferroni, la seule différence qui résistait entre les deux groupes était le nombre de patients libres de poussées à 2 ans, plus important dans le groupe avec un score EDSS initial < 3.0 .

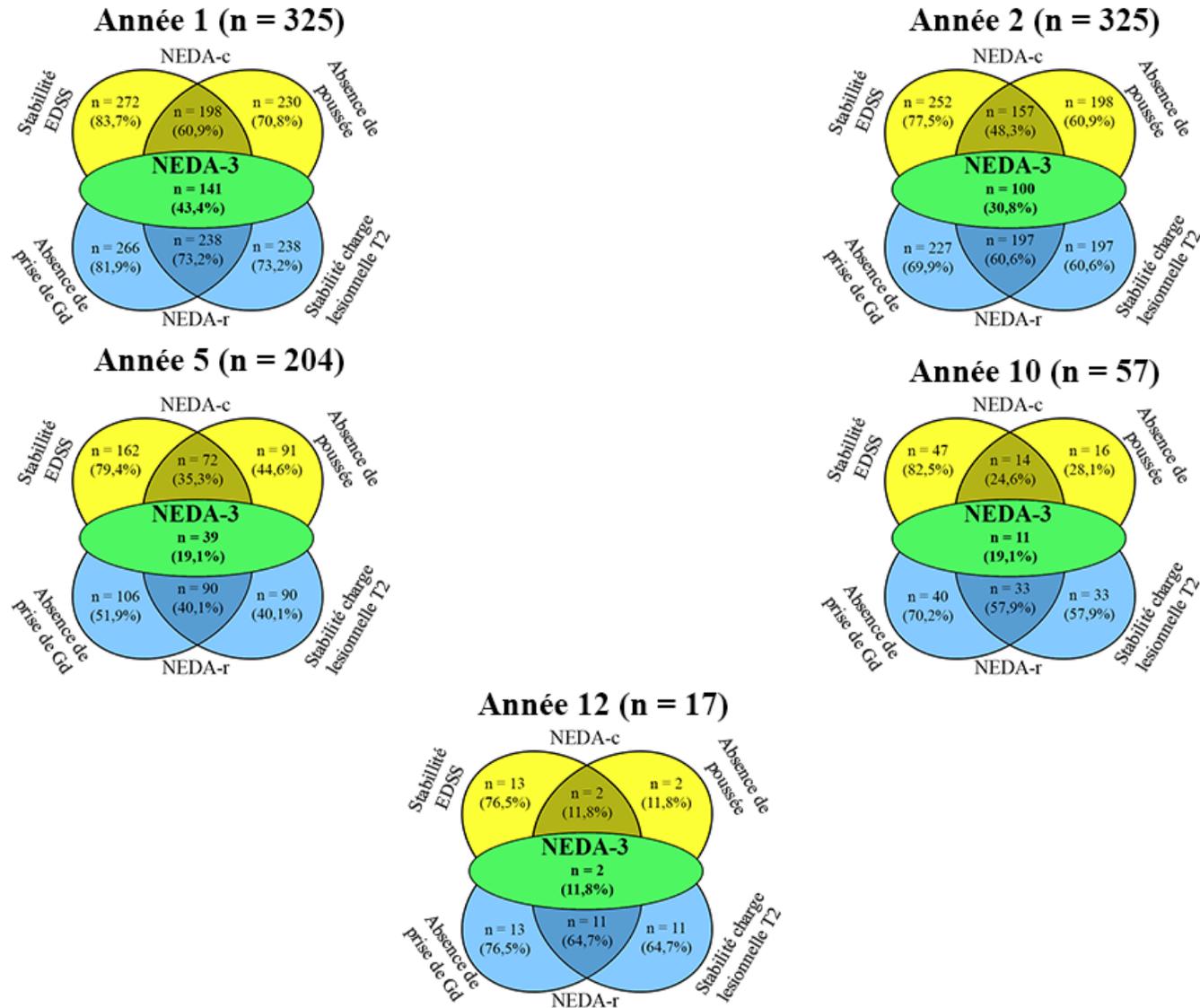


Figure 6. Evolution clinique et radiologique des patients au cours du suivi.
 NEDA-c : NEDA clinique ; NEDA-r : NEDA radiologique ; n : nombre de patients suivis ; Gd : gadolinium.
 Les résultats sont exprimés sous la forme d'effectifs (%).

Tableau 5. Comparaisons des statuts cliniques et radiologiques au cours du suivi en fonction du score EDSS initial.

	Année 1 (n=325)			Année 2 (n=325)			Année 5 (n=204)			Année 10 (n=57)			Année 12 (n=17)		
	EDSS < 3 (n=143)	EDSS ≥ 3 (n=182)	p	EDSS < 3 (n=143)	EDSS ≥ 3 (n=182)	p	EDSS < 3 (n=91)	EDSS ≥ 3 (n=113)	p	EDSS < 3 (n=19)	EDSS ≥ 3 (n=38)	p	EDSS < 3 (n=4)	EDSS ≥ 3 (n=13)	p
Absence de poussée n (%)	111 (77,6)	119 (63,4)	0,02	100 (69,9)	98 (53,9)	0,003	47 (51,7)	44 (38,9)	0,07	5 (26,3)	11 (28,9)	0,8	1 (25)	1 (7,7)	0,4
Stabilité EDSS n (%)	116 (81,1)	156 (85,7)	0,3	103 (72)	149 (81,9)	0,04	69 (75,8)	93 (82,3)	0,3	15 (79)	32 (84,2)	0,7	2 (50)	11 (84,6)	0,2
NEDA-c n (%)	93 (65)	105 (57,7)	0,2	75 (52,5)	82 (45,1)	0,2	35 (38,5)	37 (32,7)	0,4	4 (21,1)	10 (26,3)	0,8	1 (25)	1 (7,7)	0,4
Stabilité charge T2 n (%)	108 (75,5)	130 (71,4)	0,4	90 (62,9)	107 (58,8)	0,5	37 (40,7)	53 (46,9)	0,4	12 (63,2)	21 (55,3)	0,6	3 (75)	8 (61,5)	0,9
Absence prise de gadolinium n (%)	122 (85,3)	144 (79,1)	0,2	103 (72)	124 (68,1)	0,5	44 (48,4)	62 (54,9)	0,4	14 (73,7)	26 (68,4)	0,7	3 (75)	10 (76,9)	0,9
NEDA-r n (%)	108 (75,5)	130 (71,4)	0,4	90 (62,9)	107 (58,8)	0,5	37 (40,7)	53 (46,9)	0,4	12 (63,2)	21 (55,3)	0,6	3 (75)	8 (61,5)	0,9
NEDA-3 n (%)	67 (46,9)	74 (40,7)	0,3	51 (35,7)	49 (26,9)	0,09	22 (24,2)	17 (15)	0,1	4 (21,1)	7 (18,4)	0,9	1 (25)	1 (7,7)	0,4

NEDA-c : NEDA clinique ; NEDA-r : NEDA radiologique ; n : nombre de patients suivis.

V. Discussion

L'étude de notre cohorte montrait que le score EDSS médian après une durée moyenne de suivi de 6 ans diminuait significativement. De la même manière, la réduction du taux annualisé de poussées restait significative au long cours, bien que la proportion de patients libres de poussées diminuait aussi significativement dans le temps, tout comme le NEDA radiologique jusque la 5^{ème} année de suivi.

Enfin, comparativement aux patients débutant le natalizumab avec un score EDSS ≥ 3.0 , les patients débutant le traitement avec un score EDSS < 3.0 , qui étaient significativement plus jeunes avec une IRM plus active avant traitement, présentaient sous natalizumab une plus grande proportion de patients libres de poussées à 2 ans.

Dans notre population, le score EDSS médian à l'initiation du traitement était de 3.0 [2 ; 4], ce qui est similaire aux valeurs retrouvées dans la littérature pour les études observationnelles de cohortes,^{70-72,74} et qui en revanche est plus élevé que dans l'essai clinique AFFIRM.^{54,64}

Dans l'analyse post-hoc de l'essai clinique de phase III AFFIRM publié par Havrdova *et al.* en 2009, il est retrouvé une stabilité du score EDSS à 2 ans.⁶⁴ Cette stabilité est aussi retrouvée dans des études de cohorte plus récentes bénéficiant de durée de suivi plus longue.⁷⁰⁻⁷² Dans notre étude, le score EDSS médian au terme du suivi diminuait significativement par rapport au score EDSS lors de la mise sous natalizumab, passant de 3.0 [2 ; 4] à 2.5 [2 ; 4]. Cette diminution du score EDSS est retrouvée par Dekker *et al.* en 2019 dans une étude de cohorte rétrospective avec une médiane de suivi de 4,9 ans.⁷⁴

Parallèlement au contrôle du score EDSS dans notre étude, le taux annualisé moyen de poussées chutait de manière significative et dans des proportions semblables à celles retrouvées dans la littérature. En effet, dans l'essai clinique AFFIRM comparant l'efficacité du natalizumab contre

placebo, Polman *et al.*⁵⁴ retrouvaient chez les patients traités par natalizumab une chute du TAP de 83%, contre 84% dans notre étude, à deux ans par rapport à celui de l'année précédant la mise sous traitement ; le TAP était alors de 0,26, contre 0,32 dans notre étude, à 2 ans.

En revanche, le nombre de patients libres de poussées diminuait de manière significative tout au long du suivi et de manière plus importante que ce que nous pouvons retrouver dans la littérature. En 2009, Havrdova *et al.*,⁶⁴ dans une analyse post-hoc de l'essai AFFIRM, retrouvaient, chez les patients traités par natalizumab, une proportion de patients libres de poussées à 2 ans de 71% contre 60,9% dans notre étude. De la même manière, en 2020, Butzkueven *et al.*,⁷⁰ dans une étude de cohorte prospective regroupant plus de 6000 patients, retrouvaient une proportion de patients libres de poussées de 45,8% contre 28,1% dans notre étude à 10 ans. Cette différence pourrait être expliquée par le caractère rétrospectif de notre étude et le fait que nous ayons considéré toute mise en œuvre de traitement par méthylprednisolone comme une poussée, ce qui a pu aboutir à une surestimation du nombre de poussées.

Dans notre étude, les patients pour lesquels le traitement a été débuté précocement, c'est-à-dire avec un score EDSS à la mise sous traitement < 3.0, présentaient une activité inflammatoire clinique et radiologique plus importante que les patients ayant débuté le traitement de manière plus tardive. Cette activité inflammatoire plus importante pourrait expliquer leur meilleure réponse à l'activité anti-inflammatoire du natalizumab lors de l'initiation du traitement sans pour autant modifier le handicap à long terme de ces patients par rapport aux patients ayant débuté le traitement plus tardivement. En ce sens, dans la cohorte Tysabri Observational Program (TOP),⁷⁰ il est retrouvé que les patients ayant un score EDSS de base ≤ 3.0 présentaient un TAP significativement inférieur à celui des patients ayant un score EDSS de base > 3.0 .⁸⁰

Malgré une apparente stabilité clinique sous natalizumab, dans notre étude la proportion de patients satisfaisant le statut NEDA radiologique diminuait significativement jusque la 5^{ème} année de suivi que ce soit via l'augmentation de la proportion de patients présentant une augmentation de la charge lésionnelle T2 ou l'augmentation de celle des patients présentant des lésions prenant le gadolinium.

Concernant la charge lésionnelle T2, des résultats similaires sont retrouvés dans l'essai clinique AFFIRM⁵⁴ avec 57% de patients sous natalizumab n'ayant pas d'augmentation de la charge lésionnelle T2 à 2 ans, contre 60,6% dans notre étude. De même, Prosperini *et al.* en 2016,⁷² dans une étude de cohorte prospective de patients sous natalizumab, retrouvaient 46% de patients avec une stabilité de la charge lésionnelle T2 à 7 ans, contre 40% à 5 ans dans notre étude.

Toutefois, concernant la proportion de patients indemnes de nouvelles lésions prenant le gadolinium, nous ne retrouvons pas dans notre étude des résultats similaires aux autres études. En effet, dans l'essai clinique AFFIRM,⁵⁴ la proportion de patients sous natalizumab indemnes de nouvelles lésions prenant le gadolinium est nettement supérieure à celle retrouvée dans notre étude avec 97% dans l'essai AFFIRM contre 70% dans notre étude, à 2 ans. Cette différence peut s'expliquer par un nombre non négligeable de données radiologiques manquantes dans notre étude.

Ces résultats suggèrent que, malgré le traitement par natalizumab reconnu pour stopper l'activité inflammatoire dans les premières années de la maladie,⁸¹ il persiste une activité inflammatoire radiologique de la maladie.

Concernant le statut NEDA-3 des patients sous natalizumab dans notre étude, les résultats peuvent sembler inférieurs à ceux présents dans la littérature. En effet, dans l'analyse post-hoc de l'essai AFFIRM d'Havrdova en 2009,⁶⁴ 37% des patients étaient NEDA-3 à 2 ans sous

natalizumab contre 7% sous placebo, alors que nous ne retrouvions que 30,8% de patients NEDA-3 à 2 ans dans notre étude. Par ailleurs, dans 3 études de cohortes de patients sous natalizumab réalisées par Prosperini *et al.*,⁷² Bigaut *et al.*,⁷¹ et Dekker *et al.*,⁷⁴ le statut NEDA-3 était respectivement de 34% à 7 ans, 30% à 5 ans, et 58,3% à 6 ans. Dans notre étude, seulement 19,1% de patients sous natalizumab étaient NEDA-3 à 5 ans. Cette différence de pourcentage s'explique dans un premier temps par des critères de progression du score EDSS que nous avons choisis plus stricts dans notre étude. En effet, dans les études de Bigaut *et al.* et Dekker *et al.*, la progression du score EDSS est définie par une augmentation du score EDSS de 1.5 si le score EDSS de référence est de 0, d'une augmentation du score EDSS de 1.0 si le score EDSS de référence est ≤ 5.0 , d'une augmentation du score EDSS de 0.5 si le score EDSS de référence est ≥ 5.5 ; alors que dans notre étude toute majoration du score EDSS, quel que soit le chiffre, était considérée comme une progression du score EDSS. Cependant, les critères de progression du score EDSS ne sont pas définis de manière exhaustive dans l'étude de Prosperini *et al.* De plus, le statut NEDA-3 diminuait au cours du temps principalement en raison d'une diminution du nombre de patients libres de poussées.

Le tableau 6 résume les données concernant le devenir des patients sous natalizumab dans les différentes études de cohortes retrouvées dans la littérature ainsi que dans notre étude.

Tableau 6. Résumé des études de cohortes de patients sous natalizumab.

Etudes	Durée de suivi	Score EDSS à l'initiation du natalizumab	Résultats
Havrdova et al., 2009 ⁶⁴ Analyse post-hoc de AFFIRM	2 ans	EDSS moyen de 2.3	A 2 ans : - 71% libres de poussées - 84% sans progression du score EDSS - 58% NEDA radiologique - 37% NEDA-3
Prosperini et al., 2006 ⁷² Etude de cohorte prospective	7 ans	EDSS moyen de 3.0	A 7 ans : - 57% libres de poussées - 64% sans progression du score EDSS - 37% NEDA radiologique - 34% NEDA-3
Dekker et al., 2019 ⁷⁴ Etude de cohorte rétrospective	6 ans (médiane de suivi de 4,9 ans)	EDSS médian de 3.5	A 6 ans : - 66% libres de poussées - 65,4% sans progression du score EDSS - 58,3% NEDA-3
Bigaut et al., 2020 ⁷¹ Etude de cohorte rétrospective	10 ans (suivi moyen de 8 ans)	EDSS médian de 3.0	- A 2 ans : 52,4% NEDA-3 - A 5 ans : 30% NEDA-3
Butzkueven et al., 2020 ⁷⁰ Etude prospective de la cohorte TOP	10 ans (médiane de suivi de 3,3 ans)	EDSS médian de 3.5	A 10 ans : - 45,8% libres de poussées
Notre étude Etude de cohorte rétrospective	12 ans (médiane de suivi de 5,8 ans)	EDSS médian de 3.0	- A 2 ans : 30,8% NEDA-3 - A 5 ans : 19,1% NEDA-3 - A 10 ans : 19,1% NEDA-3

Au final les résultats concernant le statut NEDA-3 des patients sous natalizumab que ce soit dans notre étude ou dans la littérature semblent inférieurs à ceux des autres traitements immunosuppresseurs de seconde et de troisième ligne pour lesquels les études révèlent des chiffres meilleurs. En effet, sous fingolimod, près de 59% des patients étaient NEDA-3 à 16 mois dans l'étude de Weinstock-Guttman *et al.* ;⁷⁷ dans les essais cliniques OPERA I et II, il était retrouvé environs 47% de patients NEDA-3 sous ocrelizumab à 96 semaines ;⁵⁷ sous alemtuzumab environ 60% des patients étaient NEDA-3 à 5 ans dans les analyses post-hoc des essais cliniques CARE-MS I et II.^{75,76} Concernant la greffe de cellules souches hématopoïétiques, les résultats semblent nettement supérieurs avec 83,4% de patients NEDA-3 à 2 ans et 67% de patients NEDA-3 à 5 ans.⁷⁸ Il faut insister sur le fait que ces comparaisons entre essais clinique sont hasardeuses du fait de l'absence d'essai clinique comparatif entre ces molécules.

Finalement, nous remarquons un contraste entre un contrôle voire une amélioration du score EDSS au cours du suivi et une progression radiologique de la maladie ce qui pose la question de la pertinence de l'utilisation du score EDSS pour le suivi des patients traités par natalizumab. Comme Uitdehaag *et al.* le soulignent à travers une revue de la littérature en 2018,⁸² le score EDSS présente certaines limites en particulier un manque de sensibilité, un caractère subjectif avec un niveau élevé de variabilité et une évaluation limitée des fonctions cognitives. Cela nous incite à réfléchir à de nouveaux outils afin d'améliorer l'évaluation clinique de la progression des patients au cours de la SEP. En ce sens, récemment Kappos *et al.* ont tenté d'introduire de nouvelles notions afin de mieux définir la progression clinique.^{80,83} Premièrement, l'utilisation d'un critère composite, le Confirmed Disability Accumulation (CDA), comprenant le score EDSS, le test des 9 trous (9HPT) et un test de marche (T25FW) afin d'optimiser la sensibilité par rapport à l'utilisation du score EDSS seul.⁸³ Deuxièmement, la distinction entre la

progression liée aux poussées (Relapse-Associated Worsening ou RAW) et la progression indépendante des poussées (Progression Independent of Relapse Activity ou PIRA) (Annexe 4).⁸³ Enfin, ils proposent d'abandonner l'utilisation du score EDSS de mise sous traitement comme score EDSS de référence au profit d'un score EDSS de référence pouvant évoluer au cours du suivi afin de détecter plus précocement la progression clinique (Annexe 5).⁸⁰ En appliquant certaines de ces notions aux patients de la cohorte TOP,⁷⁰ Kappos *et al.* estiment que 66% de la progression des patients sous natalizumab serait liée à la PIRA.⁸³ Ces nouvelles approches dans la définition de la progression clinique de la maladie pourraient permettre de mieux évaluer cliniquement les stratégies thérapeutiques futures.

En outre, l'évaluation de la progression via l'imagerie semble plus sensible que les outils utilisés de nos jours pour évaluer la progression clinique des patients. Barkhof *et al.*, en 1992, suggéraient déjà dans leur étude que l'IRM avec injection de gadolinium était plus sensible que la clinique pour détecter une nouvelle activité de la maladie inflammatoire.⁸⁴ De même, en 2002, Brex *et al.* expliquaient que la progression du score EDSS, et donc du handicap, à long terme était corrélée à l'accumulation de la charge lésionnelle T2, les cinq premières années de la maladie.⁸⁵ De plus, l'évaluation radiologique de l'activité de la maladie suit les progrès techniques réalisés en matière d'imagerie notamment avec le développement de séquences d'IRM en haute résolution et les ultra-champs (7 Tesla) qui permettront de préciser davantage les processus inflammatoires et neurodégénératifs.⁸⁶

Enfin, Sormani *et al.* ont développé un score composite évaluant le risque de progression du handicap sous interféron β .⁸⁷ Ce score associe le nombre de poussées et l'apparition de nouvelles lésions IRM durant l'année qui suit la mise sous traitement. Récemment Kunchok *et al.* ont validé un autre score avec le même objectif, le score MAGNIMS, associant lui aussi le nombre de poussées et l'apparition de nouvelles lésions IRM, l'année suivant la mise sous interféron β .⁸⁸ Un score ≥ 2 , c'est-à-dire 1 poussée et 3 nouvelles lésions T2 ou 2 poussées dans

l'année suivant la mise sous traitement, était prédictif d'une évolution du handicap. Ce score a été validé également pour trois autres traitements plus récents : le natalizumab, l'acétate de glatiramère et le fingolimod.

L'avantage de notre étude est que notre population semble représentative de celle des patients atteints de SEP dans la population générale.³

Par ailleurs, dans notre étude, le profil évolutif des patients semble similaire à ceux qui ont pu être retrouvés d'une part dans l'essai clinique de phase III AFFIRM,⁵⁴ et d'autre part dans les cohortes de suivi à plus long terme.^{70-72,74}

En revanche, des limites dans notre étude doivent être soulignées. En effet, en raison de l'approche rétrospective, de nombreuses données manquantes sont comptées en raison d'un problème d'accessibilité aux dossiers « papier » archivés dans une autre structure avec un délai de récupération incompatible avec l'étude. Lors de l'analyse statistique, ceci a alors eu pour conséquence une sous-estimation de nos résultats en raison d'une analyse de nos données en intention de traiter. Par ailleurs, avoir considéré toute mise en œuvre d'un traitement par méthylprednisolone comme étant une poussée a probablement entraîné une surestimation du nombre de poussées. De plus, nous n'avons pas pu, du fait d'un nombre non suffisant de patients inclus, nous intéresser à l'analyse des événements avec une faible incidence dans notre étude comme le risque de passage à une forme secondairement progressive. Enfin, nous n'avions pas de données concernant le devenir évolutif des patients lors de l'arrêt du natalizumab. Ces données pourraient faire l'objet d'une analyse future.

VI. Conclusion

Dans notre population de patients traités par natalizumab, nous remarquons une ambivalence entre une maladie donnant l'impression d'un contrôle clinique avec une stabilité du score EDSS et une diminution du taux annualisé de poussées, et une maladie évolutive et cumulative avec d'une part la nécessité de réaliser des traitements par méthylprednisolone que ce soit pour d'authentiques poussées ou des pseudo-poussées, et d'autre part une progression radiologique au minimum sur le plan inflammatoire. Notre évaluation clinique de la progression de la maladie semble donc myope par rapport à notre évaluation radiologique. Tout cela nous amène à reconsidérer l'utilisation du score EDSS seul dans l'évaluation de la progression clinique au profit de nouveaux outils plus performants.

Finalement, afin d'évaluer l'efficacité des thérapeutiques futures, la question du choix du traitement de référence se pose toujours. Pour répondre à cette question, des essais comparatifs entre les différentes molécules de seconde ligne, actuellement utilisées, devront être réalisés. De plus, l'utilisation d'échelles cliniques semble trop peu sensible, nous devrions donc peut-être envisager l'utilisation plus importante de l'imagerie dans l'évaluation de la progression de la maladie et du bénéfice des différentes thérapeutiques. Notre cohorte lilloise de patients sous natalizumab pourrait alors servir de groupe contrôle pour la comparaison aux autres molécules de seconde ligne.

Bibliographie

1. Calabresi, Peter A. « Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis ». *American Family Physician* 70, n° 10 (15 novembre 2004): 1935-44.
2. Vukusic, Sandra, Romain Casey, Fabien Rollot, Bruno Brochet, Jean Pelletier, David-Axel Laplaud, Jérôme De Sèze, *et al.* « Observatoire Français de La Sclérose En Plaques (OFSEP): A Unique Multimodal Nationwide MS Registry in France ». *Multiple Sclerosis Journal* 26, n° 1 (janvier 2020): 118-22.
3. Fromont, A., C. Binquet, L. Clerc, et T. Moreau. « [Epidemiology of multiple sclerosis: The special situation in France] ». *Revue Neurologique* 165, n° 8-9 (septembre 2009): 671-75.
4. Kobelt, Gisela, Alan Thompson, Jenny Berg, Mia Gannedahl, et Jennifer Eriksson. « New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe ». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 23, n° 8 (juillet 2017): 1123-36.
5. Leray, E., T. Moreau, A. Fromont, et G. Edan. « Epidemiology of Multiple Sclerosis ». *Revue Neurologique* 172, n° 1 (janvier 2016): 3-13.
6. O’Gorman, Cullen, Rui Lin, James Stankovich, et Simon A. Broadley. « Modelling Genetic Susceptibility to Multiple Sclerosis with Family Data ». *Neuroepidemiology* 40, n° 1 (2013): 1-12.
7. Belbasis, Lazaros, Vanesa Bellou, Evangelos Evangelou, John P. A. Ioannidis, et Ioanna Tzoulaki. « Environmental Risk Factors and Multiple Sclerosis: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses ». *The Lancet. Neurology* 14, n° 3 (mars 2015): 263-73.
8. Mikaeloff, Yann, Guillaume Caridade, Marc Tardieu, Samy Suissa, et KIDSEP study group. « Parental Smoking at Home and the Risk of Childhood-Onset Multiple Sclerosis in Children ». *Brain: A Journal of Neurology* 130, n° Pt 10 (octobre 2007): 2589-95.
9. Duan, Shurong, Zheng Lv, Xiaoxue Fan, Le Wang, Fei Han, Hong Wang, et Sheng Bi. « Vitamin D Status and the Risk of Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Neuroscience Letters* 570 (6 juin 2014): 108-13.
10. Simpson, Steve, Leigh Blizzard, Petr Otahal, Ingrid Van der Mei, et Bruce Taylor. « Latitude Is Significantly Associated with the Prevalence of Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 82, n° 10 (octobre 2011): 1132-41.
11. Munger, KL, J Bentzen, B Laursen, E Stenager, N Koch-Henriksen, TIA Sørensen, et JL Baker. « Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study ». *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 19, n° 10 (septembre 2013): 1323-29.
12. Compston, Alastair, et Alasdair Coles. « Multiple Sclerosis ». *The Lancet* 372, n° 9648 (25 octobre 2008): 1502-17.
13. Schumacher, George A., Gilbert Beebe, Robert F. Kibler, Leonard T. Kurland, John F. Kurtzke, Fletcher McDowell, Benedict Nagler, William A. Sibley, Wallace W. Tourtellotte, et Thomas L. Willmon. « Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 122, n° 1 (1965): 552-68.
14. Barkhof, F, P Scheltens, S T Frequin, J J Nauta, M W Tas, J Valk, et O R Hommes. « Relapsing-remitting multiple sclerosis: sequential enhanced MR imaging vs clinical findings in determining disease activity. » *American Journal of Roentgenology* 159, n° 5 (1 novembre 1992): 1041-47.
15. Thompson, Alan J., Brenda L. Banwell, Frederik Barkhof, William M. Carroll, Timothy Coetzee, Giancarlo Comi, Jorge Correale, *et al.* « Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria ». *The Lancet. Neurology* 17, n° 2 (2018): 162-73.
16. Poser, C. M., D. W. Paty, L. Scheinberg, W. I. McDonald, F. A. Davis, G. C. Ebers, K. P. Johnson, W. A. Sibley, D. H. Silberberg, et W. W. Tourtellotte. « New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols ». *Annals of Neurology* 13, n° 3 (mars 1983): 227-31.

17. McDonald, W. I., A. Compston, G. Edan, D. Goodkin, H. P. Hartung, F. D. Lublin, H. F. McFarland, *et al.* « Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis ». *Annals of Neurology* 50, n° 1 (juillet 2001): 121-27.
18. Polman, Chris H., Stephen C. Reingold, Gilles Edan, Massimo Filippi, Hans-Peter Hartung, Ludwig Kappos, Fred D. Lublin, *et al.* « Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria” ». *Annals of Neurology* 58, n° 6 (décembre 2005): 840-46.
19. Polman, Chris H., Stephen C. Reingold, Brenda Banwell, Michel Clanet, Jeffrey A. Cohen, Massimo Filippi, Kazuo Fujihara, *et al.* « Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria ». *Annals of Neurology* 69, n° 2 (février 2011): 292-302.
20. Yamout, B., R. Alroughani, M. Al-Jumah, S. Khoury, N. Abouzeid, M. Dahdaleh, I. Alsharoqi, *et al.* « Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis ». *Current Medical Research and Opinion* 29, n° 6 (juin 2013): 611-21.
21. Filippi, Massimo, Maria A. Rocca, Olga Ciccarelli, Nicola De Stefano, Nikos Evangelou, Ludwig Kappos, Alex Rovira, *et al.* « MRI Criteria for the Diagnosis of Multiple Sclerosis: MAGNIMS Consensus Guidelines ». *The Lancet. Neurology* 15, n° 3 (mars 2016): 292-303.
22. Miller, David H., Frederik Barkhof, Joseph A. Frank, Geoffrey J. M. Parker, et Alan J. Thompson. « Measurement of Atrophy in Multiple Sclerosis: Pathological Basis, Methodological Aspects and Clinical Relevance ». *Brain: A Journal of Neurology* 125, n° Pt 8 (août 2002): 1676-95.
23. Lublin, F. D., et S. C. Reingold. « Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis: Results of an International Survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis ». *Neurology* 46, n° 4 (avril 1996): 907-11.
24. Lublin, Fred D., Stephen C. Reingold, Jeffrey A. Cohen, Gary R. Cutter, Per Soelberg Sørensen, Alan J. Thompson, Jerry S. Wolinsky, *et al.* « Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis: The 2013 Revisions ». *Neurology* 83, n° 3 (15 juillet 2014): 278-86.
25. Lassmann, Hans, Wolfgang Brück, et Claudia F. Lucchinetti. « The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview ». *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 17, n° 2 (avril 2007): 210-18.
26. Frischer, Josa M., Stephan Bramow, Assunta Dal-Bianco, Claudia F. Lucchinetti, Helmut Rauschka, Manfred Schmidbauer, Henning Laursen, Per Soelberg Sorensen, et Hans Lassmann. « The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains ». *Brain* 132, n° 5 (mai 2009): 1175-89.
27. Kwiatkowski, A. « Actualisation des aspects cliniques et des critères diagnostiques de la sclérose en plaques ». *Pratique Neurologique - FMC, JNLF* 2019, 10, n° 2 (1 avril 2019): 118-25.
28. Malpas, Charles B., Ali Manouchehrinia, Sifat Sharmin, Izanne Roos, Dana Horakova, Eva Kubala Havrdova, Maria Trojano, *et al.* « Early Clinical Markers of Aggressive Multiple Sclerosis ». *Brain: A Journal of Neurology* 143, n° 5 (1 mai 2020): 1400-1413.
29. Confavreux, C., S. Vukusic, T. Moreau, et P. Adeleine. « Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis ». *The New England Journal of Medicine* 343, n° 20 (16 novembre 2000): 1430-38.
30. Confavreux, Christian, et Sandra Vukusic. « Natural History of Multiple Sclerosis: A Unifying Concept ». *Brain: A Journal of Neurology* 129, n° Pt 3 (mars 2006): 606-16.
31. Tremlett, Helen, null Yinshan Zhao, et Virginia Devonshire. « Natural History of Secondary-Progressive Multiple Sclerosis ». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 14, n° 3 (avril 2008): 314-24.
32. Leray, Emmanuelle, Jacqueline Yaouanq, Emmanuelle Le Page, Marc Coustans, David Laplaud, Joël Oger, et Gilles Edan. « Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis ». *Brain* 133, n° 7 (juillet 2010): 1900-1913.
33. Debouverie, M., S. Pittion-Vouyovitch, S. Louis, et F. Guillemin. « Natural History of Multiple Sclerosis in a Population-Based Cohort ». *European Journal of Neurology* 15, n° 9 (2008): 916-21.

34. Lorscheider, Johannes, Katherine Buzzard, Vilija Jokubaitis, Tim Spelman, Eva Havrdova, Dana Horakova, Maria Trojano, *et al.* « Defining Secondary Progressive Multiple Sclerosis ». *Brain: A Journal of Neurology* 139, n° Pt 9 (2016): 2395-2405.
35. Lassmann, Hans, Wolfgang Brück, et Claudia F. Lucchinetti. « The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview ». *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 17, n° 2 (avril 2007): 210-18.
36. Lassmann, Hans. « Multiple Sclerosis Pathology ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 8, n° 3 (01 2018).
37. Trapp, B. D., J. Peterson, R. M. Ransohoff, R. Rudick, S. Mörk, et L. Bö. « Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis ». *The New England Journal of Medicine* 338, n° 5 (29 janvier 1998): 278-85.
38. Ferguson, B., M. K. Matyszak, M. M. Esiri, et V. H. Perry. « Axonal Damage in Acute Multiple Sclerosis Lesions ». *Brain: A Journal of Neurology* 120 (Pt 3) (mars 1997): 393-99.
39. Prineas, J. W., R. O. Barnard, E. E. Kwon, L. R. Sharer, et E. S. Cho. « Multiple Sclerosis: Remyelination of Nascent Lesions ». *Annals of Neurology* 33, n° 2 (février 1993): 137-51.
40. Lubetzki, Catherine, et Bruno Stankoff. « Demyelination in Multiple Sclerosis ». *Handbook of Clinical Neurology* 122 (2014): 89-99.
41. Kutzelnigg, Alexandra, Claudia F. Lucchinetti, Christine Stadelmann, Wolfgang Brück, Helmut Rauschka, Markus Bergmann, Manfred Schmidbauer, Joseph E. Parisi, et Hans Lassmann. « Cortical Demyelination and Diffuse White Matter Injury in Multiple Sclerosis ». *Brain: A Journal of Neurology* 128, n° Pt 11 (novembre 2005): 2705-12.
42. Kutzelnigg, Alexandra, Jens C. Faber-Rod, Jan Bauer, Claudia F. Lucchinetti, Per S. Sorensen, Henning Laursen, Christine Stadelmann, *et al.* « Widespread Demyelination in the Cerebellar Cortex in Multiple Sclerosis ». *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 17, n° 1 (janvier 2007): 38-44.
43. Mishra, Manoj K., et V. Wee Yong. « Myeloid Cells - Targets of Medication in Multiple Sclerosis ». *Nature Reviews. Neurology* 12, n° 9 (2016): 539-51.
44. Mahad, Don H., Bruce D. Trapp, et Hans Lassmann. « Pathological Mechanisms in Progressive Multiple Sclerosis ». *The Lancet. Neurology* 14, n° 2 (février 2015): 183-93.
45. Haider, Lukas, Tobias Zrzavy, Simon Hametner, Romana Höftberger, Francesca Bagnato, Günther Grabner, Siegfried Trattng, Sabine Pfeifenbring, Wolfgang Brück, et Hans Lassmann. « The Topography of Demyelination and Neurodegeneration in the Multiple Sclerosis Brain ». *Brain: A Journal of Neurology* 139, n° Pt 3 (mars 2016): 807-15.
46. Liu, C., et L. D. Blumhardt. « Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Study of Interferon Beta-1a in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Analysed by Area under Disability/Time Curves ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 67, n° 4 (octobre 1999): 451-56.
47. O'Connor, Paul, Giancarlo Comi, Mark S. Freedman, Aaron E. Miller, Ludwig Kappos, Jean-Pierre Bouchard, Christine Lebrun-Frenay, *et al.* « Long-Term Safety and Efficacy of Teriflunomide: Nine-Year Follow-up of the Randomized TEMSO Study ». *Neurology* 86, n° 10 (8 mars 2016): 920-30.
48. Confavreux, Christian, Paul O'Connor, Giancarlo Comi, Mark S. Freedman, Aaron E. Miller, Tomas P. Olsson, Jerry S. Wolinsky, *et al.* « Oral Teriflunomide for Patients with Relapsing Multiple Sclerosis (TOWER): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial ». *The Lancet. Neurology* 13, n° 3 (mars 2014): 247-56.
49. Miller, Aaron E., Jerry S. Wolinsky, Ludwig Kappos, Giancarlo Comi, Mark S. Freedman, Tomas P. Olsson, Deborah Bauer, *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 ». *The Lancet. Neurology* 13, n° 10 (octobre 2014): 977-86.

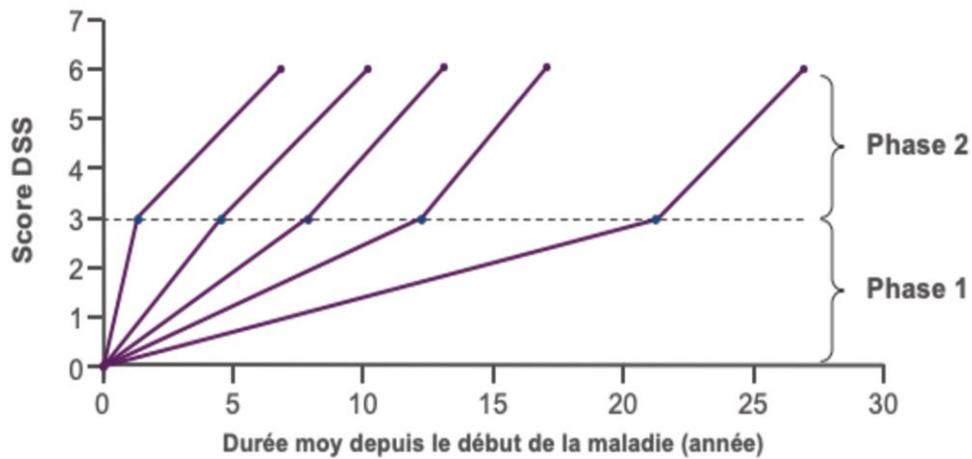
50. Arnold, Douglas L., Ralf Gold, Ludwig Kappos, Amit Bar-Or, Gavin Giovannoni, Krzysztof Selmaj, Minhua Yang, *et al.* « Effects of Delayed-Release Dimethyl Fumarate on MRI Measures in the Phase 3 DEFINE Study ». *Journal of Neurology* 261, n° 9 (septembre 2014): 1794-1802.
51. Hutchinson, Michael, Robert J. Fox, David H. Miller, J. Theodore Phillips, Mariko Kita, Eva Havrdova, John O’Gorman, *et al.* « Clinical Efficacy of BG-12 (Dimethyl Fumarate) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Subgroup Analyses of the CONFIRM Study ». *Journal of Neurology* 260, n° 9 (septembre 2013): 2286-96.
52. Johnson, K. P., B. R. Brooks, J. A. Cohen, C. C. Ford, J. Goldstein, R. P. Lisak, L. W. Myers, H. S. Panitch, J. W. Rose, et R. B. Schiffer. « Copolymer 1 Reduces Relapse Rate and Improves Disability in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results of a Phase III Multicenter, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group ». *Neurology* 45, n° 7 (juillet 1995): 1268-76.
53. Comi, G., M. Filippi, et J. S. Wolinsky. « European/Canadian Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Glatiramer Acetate on Magnetic Resonance Imaging--Measured Disease Activity and Burden in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group ». *Annals of Neurology* 49, n° 3 (mars 2001): 290-97.
54. Polman, Chris H., Paul W. O’Connor, Eva Havrdova, Michael Hutchinson, Ludwig Kappos, David H. Miller, J. Theodore Phillips, *et al.* « A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis ». *New England Journal of Medicine* 354, n° 9 (2 mars 2006): 899-910.
55. Khatri, Bhupendra, Frederik Barkhof, Giancarlo Comi, Hans-Peter Hartung, Ludwig Kappos, Xavier Montalban, Jean Pelletier, *et al.* « Comparison of Fingolimod with Interferon Beta-1a in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomised Extension of the TRANSFORMS Study ». *The Lancet. Neurology* 10, n° 6 (juin 2011): 520-29.
56. Kappos, Ludwig, Ernst-Wilhelm Radue, Paul O’Connor, Chris Polman, Reinhard Hohlfeld, Peter Calabresi, Krzysztof Selmaj, *et al.* « A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis ». *New England Journal of Medicine* 362, n° 5 (4 février 2010): 387-401.
57. Hauser, Stephen L., Amit Bar-Or, Giancarlo Comi, Gavin Giovannoni, Hans-Peter Hartung, Bernhard Hemmer, Fred Lublin, *et al.* « Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis ». *The New England Journal of Medicine* 376, n° 3 (19 2017): 221-34.
58. Giovannoni, Gavin, Giancarlo Comi, Stuart Cook, Kottil Rammohan, Peter Rieckmann, Per Soelberg Sørensen, Patrick Vermersch, *et al.* « A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis ». *The New England Journal of Medicine* 362, n° 5 (4 février 2010): 416-26.
59. Cohen, Jeffrey A., Alasdair J. Coles, Douglas L. Arnold, Christian Confavreux, Edward J. Fox, Hans-Peter Hartung, Eva Havrdova, *et al.* « Alemtuzumab versus Interferon Beta 1a as First-Line Treatment for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomised Controlled Phase 3 Trial ». *The Lancet* 380, n° 9856 (24 novembre 2012): 1819-28.
60. Coles, Alasdair J., Cary L. Twyman, Douglas L. Arnold, Jeffrey A. Cohen, Christian Confavreux, Edward J. Fox, Hans-Peter Hartung, *et al.* « Alemtuzumab for Patients with Relapsing Multiple Sclerosis after Disease-Modifying Therapy: A Randomised Controlled Phase 3 Trial ». *Lancet (London, England)* 380, n° 9856 (24 novembre 2012): 1829-39.
61. Hartung, Hans-Peter, Richard Gonsette, Nikolaus König, Hubert Kwiecinski, Andreas Guseo, Sean P. Morrissey, Hilmar Krapf, Thomas Zwingers, et Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). « Mitoxantrone in Progressive Multiple Sclerosis: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomised, Multicentre Trial ». *Lancet (London, England)* 360, n° 9350 (21 décembre 2002): 2018-25.
62. Blanco, Yolanda, Albert Saiz, Enric Carreras, et Francesc Graus. « Autologous Haematopoietic-Stem-Cell Transplantation for Multiple Sclerosis ». *The Lancet Neurology* 4, n° 1 (1 janvier 2005): 54-63.
63. Mancardi, Gianluigi, et Riccardo Saccardi. « Autologous Haematopoietic Stem-Cell Transplantation in Multiple Sclerosis ». *The Lancet Neurology* 7, n° 7 (1 juillet 2008): 626-36.

64. Havrdova, Eva, Steven Galetta, Michael Hutchinson, Dusan Stefoski, David Bates, Chris H. Polman, Paul W. O'Connor, *et al.* « Effect of Natalizumab on Clinical and Radiological Disease Activity in Multiple Sclerosis: A Retrospective Analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) Study ». *The Lancet Neurology* 8, n° 3 (1 mars 2009): 254-60.
65. Havrdova, Eva, Steven Galetta, Dusan Stefoski, et Giancarlo Comi. « Freedom from Disease Activity in Multiple Sclerosis ». *Neurology* 74 Suppl 3 (27 avril 2010): S3-7.
66. Gasperini, Claudio, Luca Prosperini, Mar Tintoré, Maria Pia Sormani, Massimo Filippi, Jordi Rio, Jacqueline Palace, *et al.* « Unraveling treatment response in multiple sclerosis ». *Neurology* 92, n° 4 (22 janvier 2019): 180-92.
67. Plavina, Tatiana, Meena Subramanyam, Gary Bloomgren, Sandra Richman, Amy Pace, Sophia Lee, Brian Schlain, Denise Campagnolo, Shibeshih Belachew, et Barry Ticho. « Anti-JC Virus Antibody Levels in Serum or Plasma Further Define Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy ». *Annals of Neurology* 76, n° 6 (décembre 2014): 802-12.
68. Ho, Pei-Ran, Harold Koendgen, Nolan Campbell, Bill Haddock, Sandra Richman, et Ih Chang. « Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients with Multiple Sclerosis: A Retrospective Analysis of Data from Four Clinical Studies ». *The Lancet. Neurology* 16, n° 11 (2017): 925-33.
69. Johnson, Barbara H., Machaon M. Bonafede, et Crystal Watson. « Platform Therapy Compared with Natalizumab for Multiple Sclerosis: Relapse Rates and Time to Relapse Among Propensity Score-Matched US Patients ». *CNS Drugs* 29, n° 6 (juin 2015): 503-10.
70. Butzkueven, Helmut, Ludwig Kappos, Heinz Wiendl, Maria Trojano, Tim Spelman, Ih Chang, Rachna Kasliwal, *et al.* « Long-Term Safety and Effectiveness of Natalizumab Treatment in Clinical Practice: 10 Years of Real-World Data from the Tysabri Observational Program (TOP) ». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 91, n° 6 (juin 2020): 660-68.
71. Bigaut, Kévin, Thibaut Fabacher, Laurent Kremer, Jean-Claude Ongagna, Arnaud Kwiatkowski, François Sellal, Didier Ferriby, *et al.* « Long-Term Effect of Natalizumab in Patients with RRMS: TYSTEN Cohort ». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 9 juillet 2020, 1352458520936239.
72. Prosperini, Luca, Fulvia Fanelli, et Carlo Pozzilli. « Long-Term Assessment of No Evidence of Disease Activity with Natalizumab in Relapsing Multiple Sclerosis ». *Journal of the Neurological Sciences* 364 (15 mai 2016): 145-47.
73. Laroni, Alice, Iaria Gandoglia, Claudio Solaro, Giuseppe Ribizzi, Tiziana Tassinari, Matteo Pizzorno, Sergio Parodi, *et al.* « Clinical Baseline Factors Predict Response to Natalizumab: Their Usefulness in Patient Selection ». *BMC Neurology* 14, n° 1 (12 mai 2014): 103.
74. Dekker, I., C.E. Leurs, M.H.J. Hagens, Z.L.E. van Kempen, I. Kleerekooper, B.I. Lissenberg-Witte, F. Barkhof, *et al.* « Long-Term Disease Activity and Disability Progression in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients on Natalizumab ». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 33 (août 2019): 82-87.
75. Havrdova, Eva, Douglas L. Arnold, Jeffrey A. Cohen, Hans-Peter Hartung, Edward J. Fox, Gavin Giovannoni, Sven Schippling, *et al.* « Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up ». *Neurology* 89, n° 11 (12 septembre 2017): 1107-16.
76. Coles, Alasdair J., Jeffrey A. Cohen, Edward J. Fox, Gavin Giovannoni, Hans-Peter Hartung, Eva Havrdova, Sven Schippling, *et al.* « Alemtuzumab CARE-MS II 5-Year Follow-up: Efficacy and Safety Findings ». *Neurology* 89, n° 11 (12 septembre 2017): 1117-26.
77. Weinstock-Guttman, Bianca, Jennie Medin, Nasreen Khan, Jonathan R. Korn, Ellen Lathi, Jason Silverstein, Jonathan Calkwood, Diego Silva, et Robert Zivadinov. « Assessing 'No Evidence of Disease Activity' Status in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Receiving Fingolimod in Routine Clinical Practice: A Retrospective Analysis of the Multiple Sclerosis Clinical and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in the USA (MS-MRIUS) Study ». *CNS Drugs* 32, n° 1 (2018): 75-84.

78. Sormani, Maria Pia, Paolo A. Muraro, Irene Schiavetti, Alessio Signori, Alice Laroni, Riccardo Saccardi, et Gian Luigi Mancardi. « Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis ». *Neurology* 88, n° 22 (30 mai 2017): 2115-22.
79. Kurtzke, J. F. « Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS) ». *Neurology* 33, n° 11 (novembre 1983): 1444-52.
80. Kappos, Ludwig, Helmut Butzkueven, Heinz Wiendl, Timothy Spelman, Fabio Pellegrini, Yi Chen, Qunming Dong, *et al.* « Greater Sensitivity to Multiple Sclerosis Disability Worsening and Progression Events Using a Roving versus a Fixed Reference Value in a Prospective Cohort Study ». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 24, n° 7 (2018): 963-73.
81. Kappos, Ludwig, Paul W. O'Connor, Christopher H. Polman, Patrick Vermersch, Heinz Wiendl, Amy Pace, Annie Zhang, et Christophe Hotermans. « Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course ». *Journal of Neurology* 260, n° 5 (mai 2013): 1388-95.
82. Uitdehaag, Bernard M. J. « Disability Outcome Measures in Phase III Clinical Trials in Multiple Sclerosis ». *CNS Drugs* 32, n° 6 (2018): 543-58.
83. Kappos, Ludwig, Jerry S. Wolinsky, Gavin Giovannoni, Douglas L. Arnold, Qing Wang, Corrado Bernardoni, Fabian Model, *et al.* « Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials ». *JAMA Neurology*, 8 juin 2020.
84. Barkhof, F., P. Scheltens, S. T. Frequin, J. J. Nauta, M. W. Tas, J. Valk, et O. R. Hommes. « Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Sequential Enhanced MR Imaging vs Clinical Findings in Determining Disease Activity ». *AJR. American Journal of Roentgenology* 159, n° 5 (novembre 1992): 1041-47.
85. Brex, Peter A., Olga Ciccarelli, Jonathon I. O'Riordan, Michael Sailer, Alan J. Thompson, et David H. Miller. « A Longitudinal Study of Abnormalities on MRI and Disability from Multiple Sclerosis ». *The New England Journal of Medicine* 346, n° 3 (17 janvier 2002): 158-64.
86. Absinta, Martina, Pascal Sati, Matthew Schindler, Emily C. Leibovitch, Joan Ohayon, Tianxia Wu, Alessandro Meani, *et al.* « Persistent 7-Tesla Phase Rim Predicts Poor Outcome in New Multiple Sclerosis Patient Lesions ». *The Journal of Clinical Investigation* 126, n° 7 (01 2016): 2597-2609.
87. Sormani, M. P., J. Rio, M. Tintorè, A. Signori, D. Li, P. Cornelisse, B. Stubinski, M. L. Stromillo, X. Montalban, et N. De Stefano. « Scoring Treatment Response in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis ». *Multiple Sclerosis Journal*, 25 septembre 2012.
88. Kunchok, Amy, Jeannette Lechner-Scott, Franco Granella, Maria Trojano, Raed Alroughani, Patrizia Sola, Diana Ferraro, *et al.* « Prediction of On-Treatment Disability Worsening in RRMS with the MAGNIMS Score ». *Multiple Sclerosis Journal*, 8 juillet 2020.

Annexes

Annexe 1. Evolution de la progression du handicap au cours de la SEP.³²



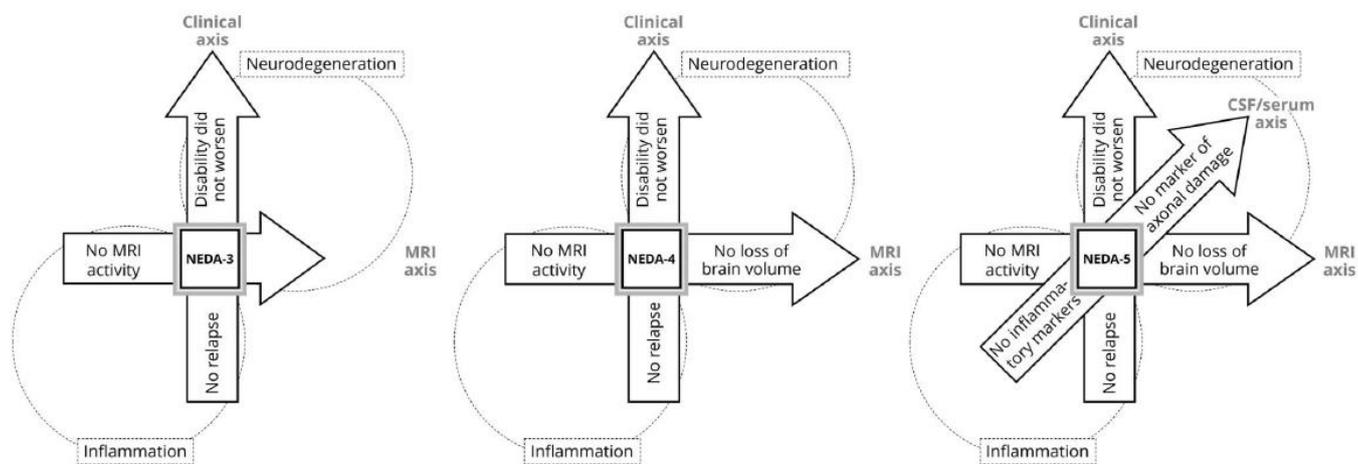
PHASE 1

PHASE 2

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

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. Définition du concept de NEDA.⁶⁶

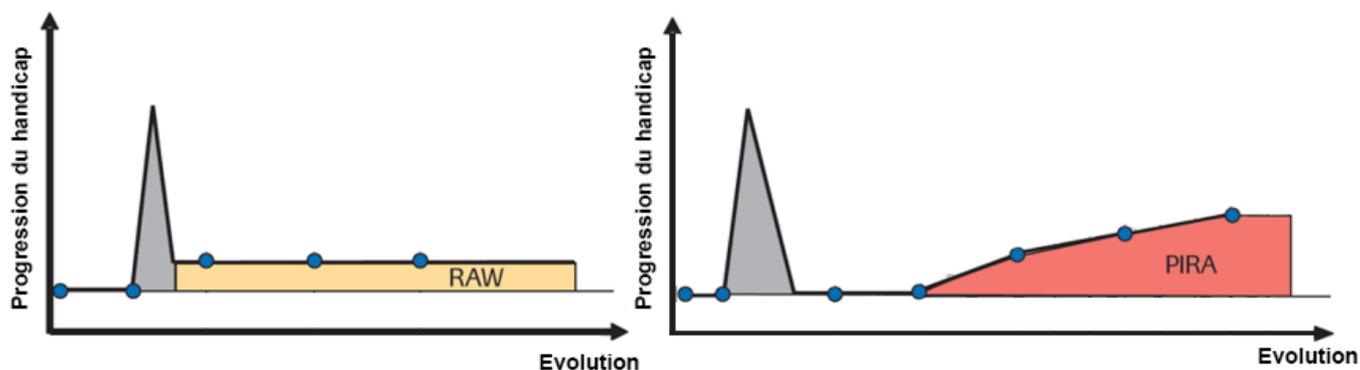


Annexe 3. Echelle du score EDSS (Expanded Disability Status Scale) (adaptée de Kurtzke,⁷⁹ 1983).

Score EDSS	Caractéristiques cliniques
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minimal d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minimal dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minimale de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2 ; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minimale, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).

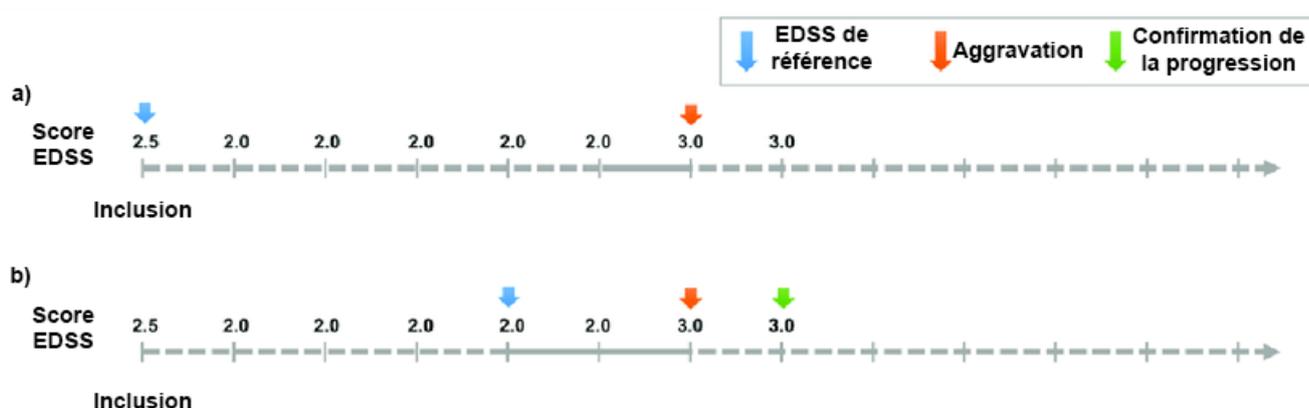
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

Annexe 4. Représentation schématique de la progression liée aux poussées et de la progression indépendante des poussées d'après Kappos *et al.*⁸³



RAW : Relapse Associated Worsening ; PIRA : Progression Independent of Relapse Activity

Annexe 5. Application du principe de l'utilisation d'un score EDSS de référence évolutif au cours du suivi d'après Kappos *et al.*⁸⁰



a) Utilisation classique du score EDSS à l'inclusion comme score de référence ; b) Utilisation d'un score EDSS de référence évolutif au cours du suivi. Dans le premier cas, la progression n'est pas retenue car la variation du score EDSS par rapport au score EDSS de référence est trop faible ; alors que dans le second cas, la modification du score EDSS de référence a permis de retenir la progression. A noter que la progression est définie ici par une augmentation du score EDSS d'au moins 1 point.

AUTEUR : Nom : GERREBOUT

Prénom : Camille

Date de soutenance : 25 septembre 2020

Titre de la thèse : Cohorte de patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente sous natalizumab au CHU de Lille : suivi clinique et en IRM sur plus de 10 ans

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Neurologie

DES + spécialité : Neurologie

Mots-clés : Sclérose en plaques de forme récurrente-rémittente, progression, traitement de fond, natalizumab, poussée, score EDSS, IRM, NEDA-3

Résumé

Contexte

La sclérose en plaques est une pathologie cumulative et progressive dont l'enjeu thérapeutique est de ralentir l'évolution voire de la stabiliser. Si le combat anti-inflammatoire est de plus en plus précoce et optimisé par une surveillance clinique et IRM, elle n'empêche pas totalement la progression de la maladie qui reste sournoise. L'objectif de notre travail était donc de caractériser le profil évolutif de la cohorte de patients du CHU de Lille atteints de SEP récurrente-rémittente traités par natalizumab, une thérapeutique dont l'impression clinique d'efficacité nécessite d'être confortée par des outils morphologiques.

Méthode

Une étude observationnelle de cohorte rétrospective a été réalisée. Nous avons analysé les patients du CHU de Lille, suivis pour une SEP récurrente-rémittente, initiant le natalizumab entre mai 2007 et octobre 2017. Les critères de jugement étaient le taux annualisé de poussées sous traitement, les proportions de patients ayant un score EDSS < 3.0, ≥ 3.0, ≥ 4.0, ≥ 6.0 à la fin du suivi, l'évolution de la charge lésionnelle T2 et l'existence de prises de gadolinium sur les IRM cérébrales au cours du suivi, et le NEDA-3. Une comparaison du profil évolutif des patients ayant démarré le traitement avec un score EDSS < 3.0 à celui des patients l'ayant démarré avec un score EDSS ≥ 3.0 a été réalisée.

Résultats

325 patients ont été analysés. Le score EDSS médian après une durée moyenne de suivi de 6 ans diminuait significativement, passant de 3.0 [2.0 ; 4.0] à 2.5 [2.0 ; 4.0] ($p < 0,0001$). La réduction du taux annualisé de poussées restait significative au long cours ($p < 0,0001$), bien que la proportion de patients libres de poussées diminuait significativement dans le temps ($p < 0,05$), tout comme le NEDA radiologique jusque la 5^{ème} année de suivi ($p < 0,01$). Enfin, les patients débutant le traitement avec un score EDSS < 3.0, qui étaient significativement plus jeunes avec une IRM plus active avant traitement, présentaient sous natalizumab une plus grande proportion de patients libres de poussées à 2 ans ($p = 0,003$).

Conclusion

Dans notre cohorte, nous remarquons une ambivalence entre une maladie donnant l'impression d'un contrôle clinique et une maladie évolutive et cumulative avec d'une part la nécessité de réaliser des traitements par méthylprednisolone et d'autre part une progression radiologique. Notre évaluation clinique de la progression de la maladie semble donc insuffisante par rapport à notre observation radiologique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Asseseurs : Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE, Monsieur le Docteur Olivier OUTTERYCK, Madame le Docteur Marianne GIROUX

Directeur de thèse : Madame le Professeur Hélène ZEPHIR