



UNIVERSITÉ DE LILLE
UFR3S-MÉDECINE
Année 2025

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Comparaison du contrôle de l'activité inflammatoire de la
sclérose en plaques entre un traitement par natalizumab
par voie intraveineuse et par voie sous cutanée : étude de
cohorte rétrospective monocentrique au CHU de Lille.**

Présentée et soutenue publiquement le 03/10/2025 à 18h00
au Pôle Formation

par Romain PETIT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Sylvain DUBUCQUOI

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Olivier OUTTERYCK

Madame la Docteure Marianne GIROUX

Madame la Docteure Angélique COTTEAU-LEROY

Directeur de thèse :

Madame la Professeure Hélène ZEPHIR

Avertissement

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

Sigles

CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CRC	Centre de Ressource et de Compétence
EBV	Epstein Barr Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie à résonance magnétique
IM	Intra musculaire
IV	Intra veineux
JCV	John Cunningham Virus
LCS	Liquide cérébro-spinal
LEMP	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
NEDA	Non Evidence of Disease Activity
OFSEP	Observatoire français de la sclérose en plaques
SC	Sous cutané
SEP	Sclérose en plaques
SEP PP	Sclérose en plaques de forme primaire progressive
SEP RR	Sclérose en plaques de forme rémittente récurrente
SEP SP	Sclérose en plaques de forme secondairement progressive

Sommaire

TABLE DES MATIERES

<u>Avertissement</u>	2
<u>Sigles</u>	3
<u>Sommaire</u>	4
<u>Liste des tableaux et figures</u>	6
<u>Résumé</u>	7
<u>Introduction</u>	9
1. Épidémiologie de la sclérose en plaques.....	9
2. Formes cliniques, histoire naturelle et pronostic de la maladie.....	11
3. Facteurs de risque et approches physiopathologiques de la sclérose en plaques.....	13
4. Diagnostic de la sclérose en plaques.....	19
5. Traitements de la sclérose en plaques.....	22
6. Le natalizumab.....	23
6.1 Mécanisme d'action.....	25
6.2 Essais thérapeutiques d'efficacité et de sécurité et indications du natalizumab.....	25
6.3 Effets indésirables : la leucopathie multifocale progressive.....	28
6.4 Pharmacocinétique et pharmacodynamique du natalizumab, passage à la voie sous cutanée.....	30
6.5 Comparaison du mode d'administration IV et SC pour d'autres biothérapies, l'exemple de l'ofatumumab, du vedolizumab et de l'infliximab.....	34
7. Rationnel de l'étude.....	36
8. Objectifs de la thèse.....	38
<u>Matériel et méthodes</u>	39
1. Population source.....	39
2. Design de l'étude.....	39
3. Critères d'inclusion.....	39
4. Critères d'exclusion.....	40
5. Recueil des données, suivi clinique et radiologique.....	40

6. Analyses statistiques.....	43
7. Aspect réglementaire.....	45
<u>Résultats</u>	46
1. Nombre de patients intégrant l'étude.....	46
2. Description de la population.....	47
3. Comparaison de l'activité inflammatoire en période IV et SC.....	49
4. Comparaison du nombre de patients NEDA-3 en période IV et SC.....	59
5. Description des IMC des patients ayant présenté une reprise d'activité inflammatoire en période SC.....	60
<u>Discussion</u>	62
<u>Conclusion</u>	69
<u>Références bibliographiques</u>	70
<u>Annexes</u>	77

Liste des tableaux et figures

<u>Tableau 1</u> : Illustration des critères McDonald 2017 pour le diagnostic de la SEP d'après Thompson et al.....	20
<u>Figure 1</u> : Flow chart représentant les patients remplissant les critères d'inclusion de l'étude.....	46
<u>Tableau 2</u> : Caractéristiques des patients de la cohorte.....	48
<u>Figure 2</u> : Diagramme en secteurs illustrant la répartition de la situation thérapeutique des patients à l'initiation du NTZ.....	49
<u>Tableau 3</u> : Comparaison du nombre total et par année de poussées cliniquement définies et d'activités IRM, d'activités inflammatoires selon Lublin.....	51
<u>Tableau 4</u> : Comparaison ajustée sur le temps d'arrêt de traitement du nombre par année de poussées cliniquement définies et d'activités IRM, d'activités inflammatoires selon Lublin.....	52
<u>Tableau 5</u> : Tableaux de contingence comparant le nombre de patients en période IV et SC selon les différentes modalités de considération de l'activité inflammatoire.....	53
<u>Tableau 6</u> : Description de chaque population en fonction de la survenue ou non d'une activité inflammatoire selon Lublin en période IV ou SC.....	57
<u>Tableau 7</u> : Description de chaque population en fonction de la survenue ou non d'une activité IRM en période IV ou SC.....	58
<u>Tableau 8</u> : Tableaux de contingence comparant le nombre de patients classés NEDA-3 en période IV et SC.....	60
<u>Tableau 9</u> : Description des IMC entre les patients n'ayant pas présenté et ceux ayant présenté une ou plusieurs activités inflammatoires selon Lublin, une ou plusieurs activités cliniques, une ou plusieurs activités radiologiques lors du traitement par voie SC.....	61

Résumé

Contexte : Le natalizumab est un traitement de fond de haute efficacité dans le contrôle anti-inflammatoire de la SEP administré par voie intraveineuse et utilisé depuis 2007 dans les formes actives de la pathologie. Depuis la fin de l'année 2021, ce traitement est disponible par voie sous cutanée et les principaux centres experts de la SEP en France, dont le CHU de Lille, l'utilisent désormais par ce mode d'administration pour la plupart de ses patients. Cependant, nous avons constaté des cas de reprise d'activité inflammatoire de la maladie chez des patients traités par voie sous cutanée alors qu'ils étaient parfaitement bien contrôlés par voie intraveineuse. L'objectif de notre travail est de comparer, sur la cohorte lilloise de patients SEP traités par natalizumab, le contrôle de l'activité inflammatoire selon Lublin entre la période de traitement par voie intraveineuse et la période de traitement par voie sous-cutanée.

Méthode : Nous avons réalisé une étude comparative observationnelle rétrospective au sein d'une cohorte de patients suivis au CHU de Lille pour une SEP de forme rémittente récurrente active traitée par natalizumab initialement par voie intraveineuse et ayant changé de voie d'administration pour la voie sous cutanée du traitement. L'objectif primaire est de comparer l'activité inflammatoire selon Lublin entre les deux périodes IV et SC. Les objectifs secondaires comparaient le nombre de patients NEDA-3 (libres d'activité inflammatoire) entre les deux périodes et décrivaient les IMC entre les patients qui gardaient une activité inflammatoire et ceux qui n'en avaient pas en période SC.

Résultats : Nous n'avons pas mis en évidence ni d'augmentation du nombre d'activités inflammatoires selon Lublin, ni d'augmentation du taux de patients NEDA-3 en période sous cutanée du traitement parmi les 142 patients analysés. Les patients ayant présenté une reprise d'activité inflammatoire en période sous cutanée présentaient un IMC médian à 38 [22,8- 49,2], nettement plus élevé que les autres patients de la cohorte.

Conclusion : Dans notre étude, l'administration par voie sous cutanée du traitement permet dans la grande majorité des cas de poursuivre le contrôle de l'activité inflammatoire obtenu par le traitement administré par voie intraveineuse. Nous émettons une alerte sur le contrôle anti-inflammatoire chez les patients souffrant d'obésité morbide en cas de relais vers la forme sous-cutanée.

Introduction

1. Épidémiologie de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire chronique, démyélinisante et dégénérative du système nerveux central (1). Cette pathologie survient le plus fréquemment chez l'adulte jeune entre 25 et 35 ans (2). Cette pathologie entraîne des lésions au sein du système nerveux central, affectant notamment les nerfs optiques, le cerveau et la moelle épinière. Il s'agit d'une maladie évolutive incurable, susceptible d'entraîner l'apparition de déficiences physiques et cognitives. Il s'agit de la première cause de handicap non traumatique du sujet jeune dans le monde (3). L'espérance de vie diminue de 6 à 7 ans chez les patients atteints de SEP après 20 ans de maladie (4).

La prévalence de cette pathologie est estimée à 2,8 millions de cas dans le monde (2). Celle-ci a augmenté de 35% en Europe et de 16% dans le monde entre 2013 et 2020 (2).

En France, la prévalence de la SEP est considérée comme élevée. Elle était de 151,2 pour 100 000 habitants en 2012. Elle est estimée à 197,6 pour 100 000 habitants, soit 134 000 patients environ fin 2021 avec une incidence annuelle de 3000 nouveaux cas lors de la dernière étude épidémiologique française parue début 2024 (2).

Cette pathologie est plus fréquente dans les régions Nord et Est de la France (4).

La prévalence chez la femme est 2,3 fois plus importante que chez l'homme (2). La forme rémittente récurrente est la forme la plus fréquente (85% des formes cliniques),

la forme primaire progressive représente, quant à elle, 12% des formes cliniques au diagnostic (5).

2. Formes cliniques, histoire naturelle et pronostic de la maladie

En 1996, une première description des différentes formes cliniques de la pathologie a été proposée par Lublin et al. Il y est décrit les principales formes suivantes :

- La forme rémittente récurrente (SEP RR), définie par la survenue de poussées successives cliniquement définies (nouvelle symptomatologie neurologique durant plus de 24h, séparée d'au moins 1 mois d'une précédente poussée). Ces poussées sont généralement suivies d'une récupération secondaire qui peut être partielle (6).
- La forme primaire progressive (SEP PP), définie par une progression du handicap dès le début de la maladie, sans poussées, ou plus rarement avec des poussées surajoutées et pouvant être associée à des fluctuations mineures.
- La forme secondairement progressive (SEP SP), correspondant à une progression du handicap à la suite de la forme rémittente récurrente (7). Cette forme concerne 30 à 40 % des patients après 10 à 15 ans d'évolution depuis la première poussée (7).

Le délai de passage d'une forme rémittente récurrente à une forme secondairement progressive est en moyenne de 20 ans chez 40% des patients sur une ancienne cohorte publiée en 2008, large de 1100 patients ayant évalué l'évolution naturelle de la maladie chez des patients peu ou non traités à l'époque (8). Une cohorte plus récente

publiée en 2019 a montré un retard de développement de la forme secondairement progressive avec l'utilisation des traitements de fond. En effet selon cette étude, l'utilisation d'un traitement dit « plateforme » tels que l'acétate de glatiramère ou les interférons β permet une réduction du risque de développement d'une forme secondairement progressive de 29%. Pour les traitements de haute efficacité (dans cette étude, le fingolimod, le natalizumab et l'alemtuzumab), il est décrit une diminution de 48% et 63% du risque de développer une forme secondairement progressive par rapport à l'utilisation des traitements « plateforme » (9).

Des études neuropathologiques sur le tissu cérébral humain ont permis d'identifier des caractéristiques pathologiques communes aux différentes formes cliniques de la SEP. Il a été observé que les formes rémittentes récurrentes et les formes progressives constituent une seule entité, différenciée par des degrés variables d'inflammation et de neurodégénérescence, impliquant une combinaison d'inflammation innée et adaptative, d'activité démyélinisante et de perte axonale (9). De plus l'intensité du processus d'inflammation et de dégénérescence est variable au cours du temps. En effet, le processus inflammatoire est très marqué dans les phases précoces de la maladie et diminue progressivement ensuite, l'inflammation n'étant pas linéaire dans la SEP et variant tout au long de l'histoire de la maladie (10). La neurodégénérescence, quant à elle, semble étroitement liée à l'inflammation, et est décrite précocement, puisque les dégâts axonaux sont plus intenses dans les lésions dites « actives ». Cependant cette dégénérescence persiste même au niveau des lésions devenues « inactives » (10).

Le pronostic de cette pathologie varie considérablement d'un patient à l'autre. Certains patients présentent peu de handicap après de nombreuses années, tandis que 6% à 8% des patients développent des formes agressives avec une accumulation

rapide du handicap, nécessitant une aide à la marche après 5 à 10 ans d'évolution de la maladie (11,12).

Leray et al ont montré que cette pathologie évoluait selon deux périodes d'évolution bien distinctes. Lors de la première période, le score de handicap EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) est inférieur ou égal à 3, soit un handicap mineur à modéré. Dans cette étude, le délai de survenue d'un score EDSS à 3 est très variable d'un patient à l'autre, compris dans cette étude entre 3 et 15 ans. La seconde période est une période d'aggravation progressive du handicap jusqu'à un score EDSS à 6, ce qui signifie pour le patient, la nécessité d'une aide pour marcher. Le délai de survenue de ce handicap est moins variable et indépendant de la première période, avec vraisemblablement un impact thérapeutique faible sur l'évolution progressive de la maladie. L'hypothèse avancée serait qu'en début de maladie, l'inflammation serait majoritairement responsable de l'évolution dans la mesure où les traitements de fond utilisés sont des traitements à visée anti inflammatoire. L'impact des traitements de fond au-delà d'un score EDSS à 3 est alors incertain, probablement en lien avec une neurodégénérescence dépassant l'inflammation à ce stade. Cette neurodégénérescence serait non maîtrisée par les traitements de fond. Les autres facteurs prédictifs ayant un impact sur l'évolution de la première phase sont l'âge, le sexe masculin et le nombre d'évènements cliniques considérés comme des poussées au cours des 2 premières années (13).

3. Facteurs de risque et approches physiopathologiques de la sclérose en plaques

Les mécanismes physiopathologiques initiateurs impliquent une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux (14).

D'un point de vue génétique, bien que la SEP ne soit pas une maladie héréditaire, il existe une susceptibilité génétique au développement de la maladie. Plusieurs études ont montré la responsabilité de certains allèles dans la survenue de la pathologie (15,16). O'Gorman et al ont montré en 2013 qu'il existait un risque de 18,2% de récurrence de la maladie chez des jumeaux monozygotes et de 2,7% pour les frères et sœurs. Il existe presque 17 fois plus de risque de développer une SEP si un cas est présent dans la fratrie. Les autres degrés de parenté sont également concernés, à une moindre mesure avec un gradient en fonction du degré de parenté au cas identifié (17).

Des études d'association génétique à grande échelle récentes ont été réalisées permettant de trouver des locis de susceptibilité génétique dans plusieurs populations et ethnies différentes (18), la plus grande datant de 2019 ayant recensé plus de 200 locis impliqués dans cette susceptibilité génétique, hors HLA, et qui concernent le système immunitaire adaptatif et/ou inné (19).

D'un point de vue environnemental, il a été identifié plusieurs facteurs. Premièrement, l'exposition à l'Epstein Barr Virus (EBV) est un facteur reconnu (20), nécessaire mais vraisemblablement non suffisant au développement d'une SEP (21). Le risque de développer une SEP est jusqu'à 32 fois plus élevé chez les personnes ayant présenté une séroconversion au virus EBV durant l'adolescence ou à l'âge adulte (22). Le risque est 15 fois plus important chez un patient ayant présenté une

infection à EBV au cours de l'enfance (22). Le risque de développer une SEP est 2,3 fois plus élevé après une mononucléose infectieuse que dans la population générale (23). La relation de causalité reste toutefois méconnue dans la mesure où l'exposition au virus concerne l'immense majorité de la population qui ne développe pas de SEP.

La carence en vitamine D est également un facteur environnemental connu associé à la prévalence de la maladie. Les patients dont le taux de 25 OH vitamine D était normal présentaient un risque réduit de développer la sclérose en plaques (24). De plus, les études montrent que la SEP est plus répandue dans les zones géographiques avec une exposition réduite au soleil (4). Il existe un gradient latitudinal significativement associé à la prévalence de la SEP (24). De nombreuses études ont tenté de mesurer l'impact d'une supplémentation en vitamine D, en vain. En effet, du fait de la difficulté de réalisation de ces études, les résultats sont souvent peu concluants ou discordants. L'étude la plus récente, randomisée contrôlée versus placebo, a montré que de fortes doses de vitamine D orale pouvait réduire le risque de conversion d'un événement cliniquement isolé vers une SEP cliniquement ou radiologiquement définie. Toutefois, cette étude ne mesurait pas l'impact de cette supplémentation sur le handicap et ne comparait pas l'effet de la supplémentation par rapport à un traitement de référence (25).

Par ailleurs, le tabagisme actif est également un facteur de risque environnemental de développer une SEP (20,26). Il est démontré dans plusieurs études épidémiologiques rétrospectives (27) et de cohorte (28) qu'il existait une augmentation significative du risque de développer une SEP chez les patients fumeurs. De plus, les enfants exposés au tabagisme passif présentent deux fois plus de risque de développer une SEP, indépendamment du statut socio-économique de la famille. La durée d'exposition a également un impact sur cette majoration du risque (29).

Enfin, un IMC infantile supérieur au 95e percentile est lié à un risque accru de développer une SEP chez les filles de 7 à 13 ans (30).

Il existe deux hypothèses quant à l'initiation de la réponse immunitaire. Premièrement, celle du « *inside out* » qui consiste en la survenue d'une lésion tissulaire initiale au sein du système nerveux central. Les débris tissulaires notamment myéliniques provoqueraient l'initiation de la réponse immunitaire (31). Deuxièmement celle du « *outside in* » qui consiste à considérer que le déclenchement de la réponse inflammatoire aberrante se fait en dehors du système nerveux central, par exemple à l'occasion d'un épisode infectieux et passent donc à travers la barrière hémato encéphalique pour exercer leurs effets pathogènes (31).

La SEP est caractérisée par la survenue de « plaques » focales de démyélinisation qui, au fur et à mesure de leur multiplication et extension, deviennent confluentes principalement au niveau de la substance blanche encéphalique (32), mais aussi dans la substance grise, principalement corticale (33) et cérébelleuse (34) mais aussi au niveau médullaire. Ces lésions démyélinisantes sont d'abord péri veinulaires puis s'étendent dans la substance blanche et la substance grise même une fois la barrière hémato encéphalique refermée. Cette démyélinisation provoque une activation astrocytaire qui entraîne, une fois l'inflammation levée, l'état cicatriciel des lésions inactives (32).

Ces plaques sont composées majoritairement de macrophages, mais aussi de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques surtout en intra parenchymateux. Il existe également, au sein des plaques, des lymphocytes T CD4+ périvasculaires le plus souvent, et dans une moins mesure, des lymphocytes B et des plasmocytes.

La physiopathologie intègre un phénomène d'inflammation provoquant une destruction ainsi qu'une perte, pouvant être irréversible, des oligodendrocytes et une neurodégénérescence précoce en lien avec une destruction axonale (35) variable d'une lésion à une autre et d'un patient à l'autre. Cette dégénérescence axonale fait suite à l'inflammation ayant provoqué la démyélinisation (35).

La rupture de la barrière hématoencéphalique est une étape précoce qui permet l'infiltration de toutes les cellules immunitaires citées ci-dessus dans le système nerveux central. Cette rupture est provoquée par les intégrines notamment l'intégrine $\alpha4\beta1$, cible du natalizumab (14).

La physiopathologie ne diffère pas de manière qualitative mais plutôt de façon quantitative selon les formes cliniques. La forme rémittente est caractérisée par une inflammation et une démyélinisation plus intense, alors que dans la forme progressive, la démyélinisation s'expand lentement y compris au niveau cortical à des niveaux d'inflammation moindres mais à un niveau de neurodégénérescence plus important (36). Cette neurodégénérescence serait liée à un phénomène de stress oxydatif provoqué par la démyélinisation. Ce stress oxydatif entraînant une hypoxie tissulaire et donc une mort cellulaire neuronale (37).

L'immunopathogenèse implique donc la responsabilité de plusieurs types de cellules immunitaires.

Tout d'abord, les macrophages activés, issus de monocytes infiltrants, sont les principales cellules impliquées dans la démyélinisation retrouvée dans la SEP (38). Ce sont des cellules myéloïdes qui interagissent avec les cellules lymphoïdes permettant leur co-activation et favorisant leur action tout au long du processus pathologique.

Elles libèrent, entre autres, des cytokines pro inflammatoires (39), phagocytent les débris de myéline et contribuent à l'atteinte axonale (38).

Les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques sont également impliqués dans la physiopathologie et ont un rôle majeur. Ces cellules sont activées via une présentation du complexe majeur d'histocompatibilité de type I (CMH de type I, présent à la surface de toutes les cellules nucléées du corps humain) au récepteur, appelé TCR, de ces cellules. Les Lymphocytes T CD8⁺ exercent leur effet cytotoxique via une libération de granzyme B et de perforine directement sur les oligodendrocytes de la substance blanche qui produisent la myéline, provoquant une mort cellulaire (40). Ils sécrètent également des cytokines pro inflammatoires participant ainsi à la formation d'un environnement inflammatoire néfaste au parenchyme cérébral (41).

Les lymphocytes T CD4⁺ reconnaissent les antigènes de la myéline, tels que la MBP (*myelin basic protein*) ou la MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*) présentés par la cellule myéloïde (principalement les macrophages et les cellules microgliales) ayant, entre autres, un rôle de cellule présentatrice d'antigène (42). Elles sécrètent des cytokines pro inflammatoires, notamment l'interféron gamma via une réponse Th1 mais aussi l'interleukine 17 via une réponse Th17 (43) qui activent l'action des macrophages ainsi que la perméabilisation de la barrière hémato encéphalique et exercent leurs actions conjointement (44). Certains lymphocytes T CD4⁺ ont un rôle physiologique régulateur du système immunitaire en inhibant l'action d'autres lymphocytes T effecteurs auto réactifs via une réponse Th2 et en produisant des cytokines anti inflammatoires comme l'interleukine 10. Ces cellules sont moins nombreuses et prises à défaut dans la SEP ce qui provoque un défaut de régulation du système immunitaire (45).

Les lymphocytes B jouent également un rôle pathogène par une action équivalente aux cellules présentatrices d'antigène envers les lymphocytes T, ils activent donc ces derniers pour qu'ils puissent exercer leur action (46). De plus, les lymphocytes B produisent eux aussi des cytokines pro inflammatoires tels que l'interleukine 6 et le $TNF\alpha$ (46). Il a été montré, via des études anatomopathologiques sur des autopsies de patients qu'il existe des follicules lymphoïdes méningés ectopiques riches en lymphocytes B principalement au niveau sous-pial. Ces follicules sont responsables d'une infiltration des lymphocytes B au niveau central, permettant une réponse immunitaire humorale compartimentée indépendamment de l'ouverture de la barrière hémato encéphalique, principalement dans les formes progressives de la maladie (47).

Enfin les lymphocytes Natural Killers (NK) ont également un rôle de par une altération fonctionnelle d'inhibition et de régulation de prolifération des lymphocytes T CD4 + activés (48).

A la suite du pic inflammatoire, la remyélinisation partielle est possible grâce au recrutement et à la différenciation des cellules progénitrices d'oligodendrocytes qui en se différenciant deviennent des oligodendrocytes myélinisants (49).

4. Diagnostic de la sclérose en plaques

Le diagnostic de la SEP repose sur les critères de MacDonald depuis leur première publication en 2001 en introduisant les critères IRM (imagerie par résonnance magnétique) de Barkhof et Tintoré (50) et la possibilité de diagnostiquer la maladie dès le premier événement clinique si le critère de dissémination spatiale était rempli en IRM et le critère de dissémination temporelle des lésions également rempli sur des IRM séquentielles (51). L'IRM est donc l'outil in vivo de choix permettant d'assurer le diagnostic et le suivi de la maladie.

Les critères révisés de 2005 (52) puis 2010 simplifient l'approche en IRM en appliquant les critères de Swanton (53) pour la dissémination spatiale et la possibilité de poser un diagnostic dès le premier événement clinique et les premières IRMs (51).

La dissémination spatiale repose sur la mise en évidence en IRM de lésions dans 2 des 4 zones typiques (périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle et médullaire) et non plus dans 3 zones typiques comme l'exigeaient les critères de 2005 (51).

La dissémination temporelle repose sur la mise en évidence de nouvelles lésions en IRM (lésions T2 réhaussées à l'injection de gadolinium, évoquant une lésion récente avec rupture de la barrière hémato-encéphalique) par rapport à une IRM antérieure ou la présence simultanée de lésions récentes réhaussées par le gadolinium et de lésions anciennes non réhaussées, élément majeur de modification par rapport aux critères précédents qui nécessitaient la réalisation de deux IRMs séparées dans le temps avant de poser le diagnostic de SEP (51).

En 2017, les critères de MacDonald ont de nouveau été révisés, ajoutant la mise en évidence de bandes oligoclonales dans le liquide cébrospinal (LCS) comme

équivalent à la dissémination temporelle (54). Tintoré et al en 2008 avaient démontré que la présence de ces bandes oligoclonales était un paramètre lié à la survenue d'une SEP cliniquement définie chez les patients ayant présenté un syndrome cliniquement isolé indépendamment de l'IRM (55).

Tableau 1 : Illustration des critères McDonald 2017 pour le diagnostic de la SEP d'après Thompson et al (54).

Nombre d'événements compatibles	Nombre de lésions associées à une clinique compatible	Éléments supplémentaires nécessaires au diagnostic d'une SEP
≥ 2 poussées	≥2	Aucun
≥ 2 poussées	1 et une histoire claire d'une poussée antérieure impliquant une lésion compatible dans une zone stratégique de la SEP	Aucun
≥ 2 poussées	1	<u>Dissémination spatiale</u> démontrée par une nouvelle poussée associée à une lésion dans une autre zone stratégique
1 poussée	≥2	<u>Dissémination temporelle</u> démontrée par une poussée supplémentaire ou par la mise en évidence de BOC dans le LCS
1 poussée	1	<u>Dissémination spatiale</u> démontrée par une nouvelle poussée associée à une lésion dans une autre zone stratégique <u>Dissémination temporelle</u> démontrée par une poussée supplémentaire ou par la mise en évidence de BOC dans le LCS

Il y est également précisé que la forme primaire progressive se diagnostique par la mise en évidence d'une année de progression du handicap associé à au moins 2 des 3 critères suivants : dissémination spatiale des lésions, présence d'au moins 2 lésions médullaires, présence d'au moins 2 bandes oligoclonales surnuméraires (54).

En 2024, les critères ont de nouveau été révisés et communiqués à l'ECTRIMS (*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*). La publication reste en attente.

Ces critères :

- élargissent le concept de SEP avec la possibilité de poser le diagnostic en situation préclinique asymptomatique au moment du syndrome radiologiquement isolé (RIS).
- incluent la recherche de paramètre IRM tels que le signe de la veine centrale et la recherche d'un anneau paramagnétique péri lésionnel pour améliorer la spécificité des lésions dans l'approche du diagnostic différentiel.
- intègrent la possibilité de considérer l'index KFLC (*Kappa Free Light Chain*) pour la recherche d'une synthèse intrathécale des IgG dans le LCR.
- intègrent les lésions du nerf optique comme cinquième espace.
- intègrent la possibilité d'utiliser les mêmes critères pour les formes pédiatriques.

A la description phénotypique de la maladie, il est ajouté en 2013 la notion d'activité de la maladie qui est définie selon Lublin et al par :

- la survenue d'un événement clinique évocateur de poussée au cours de la dernière année.

- la survenue de nouvelle(s) lésion(s) T2, ou d'une majoration de la taille de lésions T2 déjà existantes au cours de la dernière année, ou d'une prise de gadolinium (56).

La description de cette activité inflammatoire indique qu'une intervention thérapeutique anti-inflammatoire peut être envisagée à tout moment lors du suivi d'une SEP quel que soit sa forme clinique, même pour les formes progressives.

5. Traitements de la sclérose en plaques

La SEP est donc une pathologie chronique qui reste incurable mais dont le contrôle aujourd'hui est possible au moins sur la composante inflammatoire.

De nombreux traitements de fond à visée anti inflammatoire ayant différents mécanismes d'action permettent de limiter l'évolution naturelle de la maladie (14). A ce jour, nous ne disposons pas d'arme thérapeutique ciblant spécifiquement la neurodégénérescence et l'impact des traitements anti-inflammatoires sur cette neurodégénérescence reste à préciser.

Les traitements ayant démontré leur efficacité sur le contrôle de l'activité inflammatoire aussi bien sur le plan clinique que radiologique sont aujourd'hui répartis ainsi :

- les traitements d'efficacité modérée ou traitements dit « plateformes » : les fumarates (57,58), interférons bêta (59), teriflunomide (60,61), acétate de glatiramère (62,63).

- les traitements de haute efficacité comprenant les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (64), la cladribine (65), les anticorps anti CD20 (66) et le natalizumab (67).
- les traitements de dernière ligne ou de recours comprenant l'anticorps anti CD52 l'alemtuzumab (68), la mitoxantrone (69) et enfin l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques utilisée en dernière intention en cas de forme réfractaire à tous les traitements afin de réinitialiser le système immunitaire (70).

Classiquement, la stratégie thérapeutique se base sur un principe d'escalade thérapeutique en commençant par des traitements plateformes. Au cours du suivi du patient, si une activité clinique et / ou radiologique apparaît sous traitement, alors il existe une indication à incrémenter le traitement par des traitements immunoactifs de plus haute efficacité. Cependant, lorsqu'un patient présente des signes d'activité clinique et / ou radiologique sévères au diagnostic, il peut être décidé d'opter pour une stratégie de traitement de haute efficacité d'emblée (71). Cette seconde stratégie est pratiquée de plus en plus fréquemment et précocement.

6. Le natalizumab

C'est la première biothérapie utilisée dans la SEP. Il a reçu l'autorisation de mise sur le marché en juin 2006 et a été utilisé en pratique à partir du printemps 2007 en France.

6.1 Mécanisme d'action

Il s'agit d'un anticorps monoclonal de type IgG4 humanisé dirigé contre la chaîne $\alpha 4$ de l'antigène VLA-4 (*Very Late Antigen 4*), composant de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ sur les leucocytes (72,73).

Les intégrines sont une classe de molécules d'adhésion sélectives composées de multiples sous unités permettant d'aider la chimiotaxie des leucocytes tels que les lymphocytes T et B, les monocytes, les éosinophiles et les basophiles, à l'exception des polynucléaires neutrophiles (74) vers les sites d'inflammation dans l'entière du corps humain. Sa fonction est indispensable à la régulation de l'initiation de la réaction inflammatoire aigue (75). Cette intégrine permet donc la transmigration des cellules immunitaires dans le système nerveux central via sa fixation sur le récepteur VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule 1*) sur la cellule endothéliale (74). L'intégrine est possiblement exprimée sur tous les leucocytes mentionnés précédemment, mais son expression est activée par des stimuli pro-inflammatoires tels que les cytokines. Ce signal augmente l'affinité de l'intégrine pour VCAM-1, permettant sa fixation sur le ligand, améliorant ainsi son efficacité (76). L'action de l'intégrine sur le récepteur permet la transmigration de la cellule immunitaire activée du secteur endothélial vers le système nerveux central et favorise donc le recrutement inflammatoire (72).

Le natalizumab est un anticorps monoclonal qui cible donc l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ exprimée à la surface membranaire des leucocytes. Par effet de compétitivité, il va empêcher l'intégrine de se fixer sur la molécule d'adhésion VCAM-1 et donc empêchera la transmigration du leucocyte à travers le vaisseau, le passage de la barrière hématoencéphalique et d'exercer son action pro inflammatoire dans le parenchyme (72).

L'effet du natalizumab est donc séquestrant et il peut donc être observé une lymphocytose non pathologique sur l'hémogramme (73).

6.2 Essais thérapeutiques d'efficacité et de sécurité et indications du natalizumab

Le premier essai thérapeutique est paru en 2003. Il s'agissait d'un essai de phase II randomisé en double aveugle sur 213 patients atteints de forme de SEP rémittente récurrente. Cet essai comparait également deux dosages, 3 mg/kg et 6 mg/kg. Cette étude avait montré une réduction significative du nombre de nouvelles lésions T2 à 6 mois, critère de jugement principal de cette étude (9.6 nouvelles lésions dans le groupe placebo vs 0,7 nouvelles lésions dans le groupe natalizumab). Concernant le critère de jugement secondaire sur le contrôle de l'activité clinique, 38% des patients du groupe placebo avaient présenté une poussée à 6 mois contre 19% des patients traités par natalizumab, motivant la réalisation d'un essai de phase III plutôt à 6mg/kg (77).

L'essai de phase III « *AFFIRM* » en 2006 avait montré versus placebo sur 627 patients, une réduction par le natalizumab du taux annualisé de poussée clinique de 68% sur 1 an, réduction maintenue à 2 ans et une diminution de risque de progression du

handicap de 42% sur 2 ans versus placebo (67). Il s'agissait d'une dose de 300mg (soit une dose de 6mg/kg) toutes les 4 semaines.

L'effet du traitement montrait par ailleurs une diminution de l'accumulation de lésions inflammatoires en IRM de 83% à 2 ans de suivi. Plus de la moitié des patients n'avaient développé aucune nouvelle lésion T2 au cours de la période de suivi contre 15% des patients dans le groupe placebo. De plus, il y avait une réduction de 92% du risque de présenter des lésions réhaussées au Gadolinium. On observait également une réduction de 76% du risque d'avoir de nouvelles lésions hypointenses T1. L'accumulation lésionnelle sous traitement était réduite de 90% lors de la première année et de 83% lors de la deuxième année (78).

D'autres travaux évaluant l'efficacité du traitement ont constaté une relative stabilité du score EDSS avec une proportion mineure (moins d'un tiers) de patients présentant une aggravation du score après plusieurs années de traitement, voire une amélioration du score dans les premiers mois de traitement (79, 80, 81). Prosperini et al en 2016 ont observé que la proportion de patients « NEDA 3 » (*Non Evidence of Disease activity*) définit comme l'absence de survenue de poussées, d'aggravation du score EDSS et d'activité radiologique était plus importante qu'avec les traitements plateformes (82).

En ce qui concerne la tolérance observée lors de l'essai de phase III, des effets indésirables ont été rapportés, les plus fréquents étant la fatigue et des réactions immunoallergiques. Il n'y avait pas plus d'infections communes dans le groupe natalizumab que dans la groupe placebo (67). Il n'a pas été constaté de cas de leucopathie multifocale progressive (LEMP) dans cet essai où les patients étaient traités par natalizumab en monothérapie. Or, il a été identifié 2 cas de LEMP lors de

l'essai de phase III « *SENTINEL* », chez des patients ayant bénéficié d'un traitement par natalizumab en association à l'interféron β (83).

Le natalizumab est donc indiqué chez les patients présentant une sclérose en plaques de forme rémittente récurrente active définie en 2007 pour cette indication par :

- 2 poussées cliniques dans la même année associées à une nouvelle prise de gadolinium et/ ou une majoration significative de la charge lésionnelle T2).
- Patients ayant une activité de la maladie sous traitement de première ligne bien conduit (au moins une poussée clinique associée à au moins 9 lésions IRM T2 ou au moins 1 lésion réhaussée par le gadolinium) (84, 85).

En 2020, l'étude de phase IV TOP (*TYSABRI® observational program*) concernait plus de 6000 patients. Les score EDSS étaient globalement stables sur 10 ans (modification de moins de 1 point par rapport à l'EDSS de base). Cependant, il était observé une aggravation chez moins d'un tiers des patients à 10 ans de suivi (86).

Il avait été observé que 4,7% des patients avaient présenté un effet indésirable grave secondaire au traitement, la plupart du temps une infection (pneumopathie, infection urinaire, zona, infections digestives, dans l'ordre de fréquence). La LEMP était survenue chez 0.9% des patients (97.2% d'entre eux avaient un index JC virus positif) (86). Le temps d'exposition médian du traitement était de 3.3 années (0 - 11.6) (86).

Sous natalizumab, il existe également un risque accru d'infection invasive à HSV (*Herpes Simplex Virus*) et VZV (*Varicella Zoster Virus*) (méningite, encéphalite, nécrose rétinienne aigue) (84). On peut également observer des réactions

d'hypersensibilité, une asthénie, des céphalées, des nausées, des infections plus bénignes telles que des rhinopharyngites ou des infections urinaires (84).

6.3 Effets indésirables : La leucoencéphalopathie multifocale progressive

L'effet indésirable le plus grave reste la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Cet événement est rare mais non anecdotique dans ce contexte de traitement par natalizumab.

Le tout premier cas de LEMP associé au natalizumab a été constaté chez un patient ayant reçu le traitement dans le cadre d'un essai thérapeutique pour une maladie de Crohn (87).

Il s'agit d'une pathologie létale liée à une atteinte démyélinisante majeure du système nerveux central due à une réactivation du virus John Cunningham (virus JC) dans le système nerveux central par défaut d'immunosurveillance.

Une étude parue en 2014 a permis de stratifier le risque de LEMP via le dosage quantitatif de la sérologie du virus JC. Les principaux facteurs de risque de développer cette complication dans le cas d'une SEP traitée par natalizumab sont : l'exposition au virus JC, l'exposition prolongée au natalizumab en cas d'index du virus JC fort, l'exposition précédente à des immunosuppresseurs notamment cytotoxiques (88,89).

Des seuils de sérologie ont été associés à un risque plus ou moins important de survenue d'une LEMP. Le risque de développer une LEMP était très faible à 4 ans de traitement pour les patients avec un indice inférieur à 0,9 et faible pour les patients avec un indice inférieur à 1,5 par rapport aux patients ayant un indice supérieur à 1,5.

Pour des patients sans antécédents de prise de traitement immunosuppresseurs, un indice de sérologie inférieur à 1,5 représente un risque de 0,1 pour 1000 patients au cours des deux premières années de traitement. Le risque se majorait à 1 pour 1000 pour un indice supérieur à 1,5 après 2 ans de traitement. Il montait à 8,5 pour 1000 après 6 ans de traitement (90).

Ces données sont à la base des habitudes et recommandations actuelles dans le cadre de consensus d'experts internationaux concernant la surveillance clinique, biologique et en IRM cérébrale des patients en pratique clinique (91,92).

La stratification du risque de LEMP sous natalizumab a permis une diminution significative du nombre de survenue de cas. Son incidence mondiale était de 4,19 cas pour 1000 patients traités par natalizumab avant la stratification. On retrouvait une augmentation progressive de cette incidence jusqu'en 2016 puis une stabilisation à partir de cette année-là (88).

En France au cours du temps, sur 6318 patients exposés au natalizumab entre 2007 et 2016, l'incidence de la LEMP augmentait de manière significative chaque année de 45.3%. A partir de 2013, l'incidence a diminué de 23% chaque année, ce qui suggère une efficacité de l'application de la stratégie de stratification du risque de LEMP au suivi du patient. En effet jusqu'en 2013, l'incidence était estimée à 3,54 cas pour 1000 patients années. Après la mise en place de la stratégie de stratification du risque, l'incidence était estimée à 1,66 et 1,82 cas pour 1000 patients années en 2015 et 2016 respectivement tous patients confondus (93).

6.4 Pharmacocinétique et pharmacodynamique du natalizumab : passage à la voie sous cutanée

De façon pratique, il s'agit d'une injection de 300mg toutes les quatre semaines car les études pharmacocinétiques ont montré un maintien de la saturation de plus de 80% des intégrines chez plus de 90% des patients à ce rythme d'administration (84).

Il a été suggéré d'espacer les doses toutes les 6 semaines afin de diminuer le risque de survenue de LEMP. Dans l'étude NOVA dont l'objectif était de déterminer si l'espacement de doses à 6 semaines était associé à une activité IRM comparativement à un traitement toutes les 4 semaines, le nombre moyen de nouvelles lésions T2 (déterminé à 72 semaines de suivi) était 4 à 5 fois supérieur dans le groupe espacé à 6 semaines (94). Ce résultat est influencé par la comptabilisation de 25 nouvelles lésions supplémentaires chez un seul individu en rapport avec des lésions de LEMP (95). Le taux de survenue d'effets indésirables sous traitement était équivalent à 7% des patients dans les deux groupes. Un seul cas de LEMP dans le groupe d'espacement à 6 semaines a été recensé (94). Dans cette étude, la stratification du risque de LEMP n'a pas été prise en compte. D'un point de vue clinique, la stabilisation du handicap et le contrôle symptomatique (évalué via de nombreuses échelles standardisées) semblaient ne pas être différents à 16 mois de suivi (96).

Certains travaux, dont l'étude « *DELIVER* » parue en 2016, ont comparé les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du natalizumab IV, SC et IM en injection toutes les 4 semaines ainsi que la sécurité et la tolérance du traitement par ces différentes voies d'administration. L'étude pharmacocinétique, suggéraient une diminution de la concentration plasmatique de la molécule des voies non IV. La concentration sérique maximale était d'environ 40% de celle observée via

l'administration IV (97). La biodisponibilité du produit injecté en SC était équivalente à 57 à 71% de celle du produit injecté par voie IV. Les concentrations sériques résiduelles moyenne dosées toutes les 4 semaines avant l'injection suivante étaient quant à elles similaires pour les deux voies d'administration dans cette étude.

Pour la pharmacodynamique, il a été montré que le taux de saturation des intégrines $\alpha 4\beta 1$, restait élevé quel que soit la voie d'administration. L'obtention d'une saturation de 80% des intégrines se faisait en 4 heures après la cure. Le maintien du taux de saturation dans le temps avec des doses répétées toutes les 4 semaines était obtenu quel que soit le mode d'administration (97). Une étude d'équivalence a également été réalisée, retrouvant un taux annualisé de poussées équivalent entre la voie SC et IV, l'absence de nouvelles lésions IRM rehaussées détectées ainsi que des scores EDSS stables quel que soit le mode d'administration. Cependant ces données sont à prendre avec précaution étant donné qu'il s'agissait de petits échantillons (environ 70 patients au total) (97).

Une étude réalisée en 2021 s'est attachée à identifier les facteurs influençant la pharmacocinétique et pharmacodynamique du natalizumab, notamment la concentration résiduelle du traitement ainsi que le taux d'occupation du récepteur de l'intégrine. Il a été observé qu'il existe une relation linéaire entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la concentration résiduelle ainsi que le taux d'occupation de l'intégrine. L'intervalle de temps entre les cures influence également ces paramètres biologiques (98).

Une autre étude en 2024 réalisée sur 50 patients au total a comparé les concentrations résiduelles sériques de natalizumab chez les patients recevant le traitement par voie SC et ceux le recevant par voie IV. Les concentrations sériques résiduelles dosées

toutes les 4 semaines avant la cure suivante étaient significativement plus faibles chez les patients traités par voie SC. Les saturations de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ étaient sensiblement identiques dans les deux groupes, mais plus variables dans le groupe de patients traités par voie sous cutanée (99).

Par ailleurs, il a été suggéré que les concentrations résiduelles SC pourraient être influencées par un indice de masse corporel élevé. En effet les patients ayant les IMC les plus élevés étaient plus sensibles à la baisse de concentration sérique dans le groupe SC. La durée de l'intervalle entre les cures semblait également avoir une influence sur les concentrations sériques résiduelles (paramètres étudiés sensiblement plus bas lorsque l'intervalle était > 5 semaines).

En post-marketing, l'étude « *NEXT-MS* » en 2023 a étudié le taux résiduel de natalizumab après switch par voie SC. Il a été constaté, une diminution de 55% du taux résiduel de la molécule sur un dosage biologique réalisé juste avant la cure suivante. Douze des quinze patients avaient présenté une diminution de ce taux de concentration résiduelle. Les patients ayant la diminution la plus importante du taux résiduel étaient les patients bénéficiant d'un schéma d'administration plus étendu, les patients ayant un taux résiduel déjà bas lors de l'administration IV, les patients avec un poids supérieur à 80kg et ceux ayant un IMC élevé sans pour autant donner de valeurs chiffrées (100). Par ailleurs, il n'a pas été constaté de différence d'efficacité sur le contrôle de l'activité inflammatoire IRM ou clinique à court terme.

En plus des considérations biologiques, la préférence des patients pour une voie d'administration a été évaluée à plusieurs reprises. Une étude allemande intitulée « *SISTER, Subcutaneous : Non Interventional Study for Tysabri® Patient Preference-Experience from Real World* » publiée en 2024 visait à évaluer la préférence des

patients (82% d'entre eux ayant changé de la voie IV à la voie SC) concernant la voie d'administration. Cette étude, basée sur des auto-questionnaires, a montré une tendance à la préférence du mode d'administration sous cutané à 12 mois de traitement, principalement devant le temps gagné à l'administration du produit. Cependant, la douleur lors de l'administration semble plus élevée par voie SC. Cette étude a observé un taux annualisé de poussée équivalent entre la voie IV et la voie SC à 12 mois, ainsi qu'une stabilité du score EDSS (101).

L'étude NOVA partie 2 a également étudié la préférence des patients pour l'administration sous-cutanée par rapport à l'administration intraveineuse. Cette étude randomisée contrôlée visant à comparer l'efficacité du traitement avec un espacement des cures à 6 semaines. Dans cette étude, il a été recueilli les données de préférence de 123 patients. Il a été constaté que 87,8% des patients préféraient la voie sous cutanée à la voie intraveineuse. Pour 83% des patients, la raison principale était la diminution significative du temps passé à l'hôpital pour la réalisation de la cure (102).

Une étude espagnole d'analyse de coûts de santé a permis de conclure, 2 ans après le passage à la voie SC, à une économie de temps (temps de préparation de la perfusion, temps d'administration) et d'argent par patient et par année de 54,6% et 66,2% respectivement. Cette étude suggérait, sans que cela n'ait été mesuré de façon standardisée, que le passage à la voie SC présenterait plusieurs autres impacts : amélioration de l'adhésion au traitement, flexibilité plus importante dans la prise des rendez-vous, amélioration de l'équilibre entre la vie professionnelle et la gestion de leur traitement, suppression du risque d'infection de cathéter. De plus, les patients associaient souvent les traitements administrés par voie IV à des traitements de maladie plus sévère, facilitant ainsi l'acceptation de leur traitement (103).

L'étude italienne « EASIER » confirmait une réduction de 50% du temps passé par le patient à l'hôpital, une diminution de 55% de la charge de travail pour le personnel et une diminution du coût de la cure de 63% (104).

Une récente étude thérapeutique de non infériorité parue en novembre 2024 a repris la cohorte de l'étude « *REFINE* » en post hoc afin de comparer le taux annualisé de poussée. A 60 semaines de suivi, ce dernier était de 0,07 pour la voie IV et 0.084 pour la voie SC, différence statistiquement négligeable. Ce résultat ainsi que ceux des analyses de sensibilité ont permis de conclure à la non infériorité de la voie sous cutanée dans la survenue de poussées (105).

6.5 Comparaison du mode d'administration IV et SC pour d'autres biothérapies, l'exemple de l'ofatumumab, vedolizumab et de l'infliximab.

Une récente cohorte multicentrique a mesuré l'impact de l'indice de masse corporelle dans l'efficacité sur le contrôle de l'activité inflammatoire de la SEP de l'ofatumumab, traitement anti CD20 qui s'administre par voie SC mensuellement, dans la SEP. Le taux de poussées ou d'activité radiologique n'était pas significativement différent cependant il a été constaté que pour des IMC supérieurs à 29, il existait une augmentation de la progression du handicap indépendante de l'activité, parallèlement à une baisse du taux sérique d'ofatumumab (106).

D'un point de vue extra neurologique, la voie intraveineuse et la voie sous cutanée ont déjà été comparées pour d'autres biothérapies.

En 2019, dans l'étude « *VISIBLE 1* », l'équivalence et le profil de sécurité de la modification de voie d'administration du vedolizumab, molécule ayant le même mode

d'action que le natalizumab mais restreint au niveau digestif et donc sans risque de LEMP, ont été évalués dans le traitement des maladies intestinales inflammatoires. Cette étude randomisée s'attachait à comparer l'efficacité et la sécurité du traitement par voie SC (108mg toutes les 2 semaines versus 300mg toutes les 8 semaines en IV) et versus placebo. Le taux de rémission clinique à 1 an chez les patients traités par voie SC était équivalent aux patients traités par voie IV. Le taux de réponse clinique maintenu dans le temps, la cicatrisation des lésions inflammatoires intestinales et l'amélioration de la qualité de vie évaluée sur une échelle standardisée *IBDQ* (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) étaient également équivalents (107).

L'étude « *TRAVELESS* » a évalué l'équivalence et la sécurité du passage du vedolizumab de la voie IV à la voie SC chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez 124 patients. Dans cette étude, il n'y avait pas de différence significative d'activité inflammatoire de la maladie à 12 semaines du switch. Cette étude a permis de conclure que la voie SC de ce traitement était aussi efficace et sûre que la voie IV. Elle est bien tolérée, peu pourvoyeuse d'effets indésirables mis à part les réactions cutanées locales. De plus, elle est économiquement plus avantageuse. La différence avec le natalizumab dans la SEP est que l'administration IV se fait à plus forte posologie toutes les 8 semaines en IV et à plus faible posologie toutes les 2 semaines en SC (108).

L'étude française observationnelle multicentrique « *REMSWITCH* » en 2022 a comparé l'équivalence et la sécurité du passage de l'infliximab IV à SC dans les MICI sur plus de 180 patients. Il a été observé que le passage à la voie sous cutanée était associé à un faible risque de poussée inflammatoire de la maladie sauf chez les patients ayant un profil extrêmement inflammatoire nécessitant préalablement au switch un schéma intra veineux intensifié (double dose toutes les 4 semaines), qui eux

semblent présenter un risque de poussée majoré après le changement de voie d'administration (109).

7. Rationnel de l'étude

Le natalizumab par voie sous cutanée est autorisé par l'Agence européenne du médicament depuis mars 2021. Depuis fin 2021, sur Lille, l'ensemble des patients recevant du natalizumab IV sont passés en SC et les initiations de traitement se font par voie SC. Au centre de ressources et de compétences pour la sclérose en plaques (CRC-SEP) de Lille, structure ayant pour but d'améliorer la prise en charge des patients atteints de SEP, des cas de reprise d'activité inflammatoire de la maladie ont été observés chez des patients traités par voie sous-cutanée, alors qu'ils étaient stabilisés sous traitement intraveineux.

Nous pouvons présenter le cas d'un patient lillois présentant une SEP de forme rémittente récurrente diagnostiquée en septembre 2019 à l'occasion d'une névrite optique rétro bulbaire gauche et traitée jusqu'en février 2021 par interféron β 1-a. Après la survenue d'une poussée clinique de type névrite optique rétro bulbaire droite associée à une activité IRM sur le nerf optique droit en février 2021 malgré le traitement bien conduit, le patient a pu bénéficier d'une incrémentation de son traitement par le natalizumab en mai 2021 conformément aux indications de la HAS. Son score EDSS au moment de l'introduction du traitement par natalizumab était de 1,5. Son index JC virus est resté négatif et la situation clinique et IRM était stable sous natalizumab IV. Ce patient est passé de façon programmée au natalizumab par voie SC en mai 2022. Dans le cadre de sa surveillance en IRM cérébrale annuelle dans ce contexte de non exposition au virus JC, ce patient a présenté une nouvelle lésion sans prise de

contraste en février 2024 puis de nouveau lors du contrôle rapproché à 3 mois, une nouvelle lésion périventriculaire postérieure gauche avec cette fois-ci une prise de contraste en mai 2024 alors que le traitement était parfaitement conduit par voie SC toutes les quatre semaines. Ces lésions étaient totalement asymptomatiques. Le patient avait un IMC de 42 et l'hypothèse principale était une inadéquation galénique de son traitement, pouvant expliquer la reprise de l'activité inflammatoire. Il a été décidé chez ce patient de passer de nouveau à la voie IV du traitement. Depuis le retour à la voie IV, le patient n'a plus représenté d'activité.

Deux autres cas ont été observés dans la région, au centre hospitalier de Valenciennes, et discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire de neurologie inflammatoire : un ayant présenté une poussée associée à une évolutivité radiologique en IRM, l'autre ayant présenté une évolutivité radiologique en IRM uniquement.

Nous proposons donc de décrire le contrôle de l'activité inflammatoire des patients lillois traités par natalizumab qui ont reçu ce traitement en IV puis en SC et de comparer l'histoire de la maladie entre les deux périodes.

8. Objectifs de la thèse

L'objectif principal de cette thèse est de comparer l'activité inflammatoire définie par Lublin (survenue de poussée clinique traitée par bolus de corticoïdes, activité radiologique : nouvelle lésion T2, majoration de la taille des lésions T2 pré existantes, présence de lésions se réhaussant au Gadolinium par rapport à une IRM antérieure de 1 an) entre la période où les patients étaient traités par voie intraveineuse et la période actuelle où les patients sont traités par voie sous cutanée.

Les objectifs secondaires sont :

- La comparaison du pourcentage de patients NEDA-3 (*non evidence of disease activity*) soit une absence d'activité clinico-radiologique marquée par IRMs stables, absence de poussées et EDSS stable en période de traitement par voie IV et en période de traitement par voie SC.
- La description des indices de masse corporelle des patients ayant présenté une reprise d'activité inflammatoire et ceux qui n'en ont pas présenté.
- De déterminer si les patients ayant une reprise de l'activité inflammatoire avaient une forme très active de la maladie avant le natalizumab (≥ 2 poussées cliniques l'année précédente).

Matériels et méthodes

1. Population source

La population source utilisée pour cette étude correspond aux patients suivis au CRC-SEP du centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2024, pour une sclérose en plaques de forme rémittente récurrente, recevant un traitement par natalizumab en injection toutes les 4 semaines. Le 1^{er} janvier 2014 correspond à la date du début de recueil de données informatisées sur le logiciel SILLAGE® (date choisie en raison de l'application de la stratégie de stratification de risque de LEMP). Le 31 décembre 2024 correspond au gel de la base de données.

2. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, monocentrique dans une cohorte de 142 patients SEP sous natalizumab.

3. Critères d'inclusion

Les patients devaient être majeurs à l'inclusion.

Les patients devaient avoir une SEP traitée par natalizumab au CHU de Lille et avoir reçu au moins 1 an de traitement par natalizumab par voie intraveineuse toutes les 4 semaines, une évaluation clinique tous les 6 mois ainsi qu'une évaluation radiologique par IRM au moins annuelle.

Les patients devaient avoir relayé leur traitement par voie intraveineuse pour la voie sous cutanée.

Les patients devaient avoir reçu au moins 1 an de traitement toutes les 4 semaines par voie sous cutanée avec la même évaluation clinique tous les 6 mois ainsi qu'une évaluation radiologique par IRM au moins annuelle.

Les patients pouvaient recevoir leur traitement en hôpital de jour ou en hospitalisation à domicile.

4. Critères d'exclusion

Les patients exclus étaient ceux ayant bénéficié du traitement par voie intraveineuse ou sous cutanée pendant moins d'une année ou ayant uniquement bénéficié du traitement par voie sous cutanée ou intraveineuse seule ainsi que les patients mineurs.

5. Recueil de données, suivi clinique et radiologique

Le recueil de données cliniques et radiologiques a été réalisé de manière rétrospective à partir du dossier patient informatisé via le logiciel médical SILLAGE® utilisé dans les services d'hospitalisation conventionnelle et d'hôpitaux de jour du CHU de Lille.

Les données recueillies ont été :

- La date de naissance.
- Le sexe.
- La date de la première poussée correspondant à la date de début de la maladie et donc l'âge de début de maladie.
- Le traitement de fond antérieur au natalizumab la date de fin et la raison de l'arrêt de ce traitement.
- La date d'initiation du traitement par natalizumab par voie intraveineuse, la date de fin, la raison d'arrêt, les dates et raisons d'arrêts transitoires du traitement lors de la période IV.
- La date de début du traitement par natalizumab par voie sous cutanée, la date de fin et raison d'arrêt, les dates et raisons d'arrêts transitoires lors de la période SC.
- La date des poussées (définies par de nouveaux symptômes neurologiques ayant nécessité l'administration de bolus de méthylprednisolone) dans l'année précédant l'initiation du natalizumab par voie intraveineuse.
- La survenue de poussées et le nombre de poussées, définies de la même manière, sous natalizumab IV ou SC.
- Le score EDSS (score de cumul du handicap) à l'initiation du natalizumab IV.
- Le score EDSS à chaque visite (tous les 6 mois) sous natalizumab IV et SC avec la détermination d'une aggravation de ce score par la définition suivante :
 - Si le score EDSS antérieur était à 0, on considère une aggravation du score s'il est majoré d'au moins 1,5 point.
 - Si le score EDSS antérieur était compris entre 1 et 5, on considère une aggravation du score s'il est majoré d'au moins de 1 point.

- Si le score EDSS antérieur est supérieur ou égal à 5,5, on considère une aggravation du score s'il est majoré d'au moins de 0,5 point.
- Les dates des IRMs cérébrales à chaque visite sous natalizumab IV ou SC et le niveau d'activité par rapport à la précédente IRM définie par : une nouvelle prise de gadolinium, une nouvelle lésion T2 ne prenant pas le gadolinium ou une majoration de la taille d'une lésion T2.
- Les dates des IRMs médullaires sous natalizumab IV ou SC et le niveau d'activité par rapport à la précédente IRM répondant à la même définition que pour les IRMs cérébrales.

Le suivi clinique a été recueilli via des données de survenue de poussées et d'évaluation du score EDSS à chaque évaluation semestrielle. Ce score EDSS est détaillé en annexe 1. Il s'agit d'une échelle numérique de cumul du handicap, qui permet de coter le handicap du patient entre 0, correspondant à un état clinique normal et 10, correspondant au décès du patient en lien avec sa SEP. Il s'agit d'une échelle combinatoire qui prend en considération plusieurs paramètres fonctionnels neurologiques tels que la fonction pyramidale, sensitive, vésico-sphinctérienne, cérébelleuse, tronc cérébral, visuelle, cognitive ainsi que le paramètre ambulateur de périmètre de marche et la nécessité d'une aide technique (110). Cette évaluation clinique a été réalisée par un neurologue spécialisé en neurologie inflammatoire à l'occasion d'une consultation en hôpital de jour pour une « cure clé » tous les 6 mois.

Le suivi radiologique a été recueilli via des données IRM disponibles sur le « PACS » des patients. Les patients suivis bénéficient d'au moins une IRM cérébrale annuelle avec au minimum des séquences FLAIR voire 3DT2 FLAIR ainsi qu'une séquence T1 avec injection de gadolinium. Certains patients pouvaient avoir une surveillance IRM plus rapprochée tous les 6 mois, voire tous les 3 mois en fonction de

leur index de sérologie pour le JC virus dans le cadre de la stratification du risque de LEMP (90). Ces IRMs intermédiaires n'étaient pas forcément injectées. Ces IRMs pouvaient avoir été réalisées au sein du service de neuroradiologie du CHU de Lille, dans d'autres services de radiologie de d'hôpitaux de la région ou en cabinet de radiologie de ville.

Le statut NEDA-3 (*No Evidence of Disease Activity*) correspond à l'association d'une absence de survenue de poussée, d'une absence de progression du handicap objectivée par le score EDSS et d'une absence d'activité radiologique objectivée par l'absence de prise de gadolinium, de nouvelle lésion T2 ou de majoration significative de taille d'une lésion T2 pré existante sur les IRM de suivi (concept illustré en annexe 2) (111). Ce statut a été évalué par rapport à la précédente évaluation semestrielle.

6. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

L'activité inflammatoire de la maladie a été évaluée par IRM (activité radiologique) et/ou par des critères cliniques (activité clinique). L'activité inflammatoire a été décrite par la densité d'incidence associée au nombre d'évènements : nombre d'IRM ayant détecté une activité inflammatoire, nombre d'évènements inflammatoires détectés sur des critères cliniques. La densité d'incidence est le rapport entre le nombre d'évènements et le nombre total de patients exprimé en personnes-années. La

densité d'incidence permet de tenir compte d'une durée d'observation qui peut être différente selon les patients. La comparaison des densités d'incidence entre la période IV et la période SC a été effectuée, dans un premier temps sans ajustement puis avec ajustement sur la durée d'arrêt de traitement, à l'aide d'un modèle de régression linéaire généralisé mixte tenant compte du type de données (une incidence) (distribution binomiale négative, fonction de lien log), avec la durée d'exposition (log- transformée) comme variable offset et en tenant compte de la corrélation des mesures répétées chez un même patient. Les incidences par période (exprimées en termes de nombre d'activités inflammatoires par patient-année) et le rapport des incidences (risk ratio) entre les deux périodes, estimés par le modèle, ont été rapportés avec leurs intervalles de confiance à 95%.

La comparaison de la proportion de patients présentant une activité inflammatoire entre la période IV et la période SC a été étudiée à l'aide d'un modèle de régression linéaire généralisé mixte (distribution binomiale, fonction de lien logit) pour tenir compte de la corrélation des mesures répétées chez un même patient. Les rapports des côtes (odds ratio) entre les deux périodes ont été rapportés avec leurs intervalles de confiance à 95%. La comparaison de la proportion de patients non NEDA-3 (no evidence of disease progression) a été réalisée selon la même méthodologie que celle décrite précédemment.

Toutes les analyses précédemment décrites ont également été réalisées sur les composantes de l'activité inflammatoire, à savoir l'activité clinique et l'activité radiologique. De plus, l'activité radiologique a été définie, dans un premier temps, uniquement à partir des IRM cérébrales, puis, dans un second temps, à partir des IRM cérébrales et médullaires.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

7. Aspect réglementaire

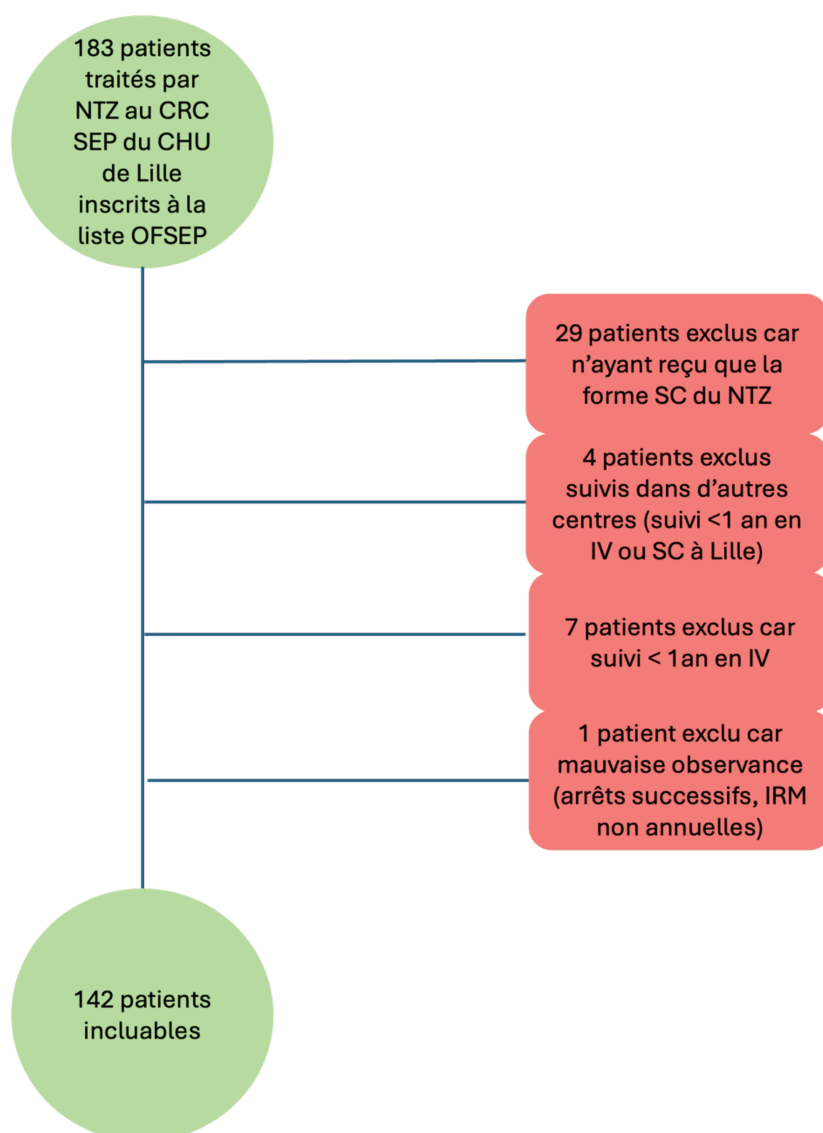
Cette étude rétrospective a été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Résultats

1. Nombre de patients intégrant l'étude

Au total, sur les 183 patients suivis au CHU de Lille pour une SEP et traités par natalizumab, 142 patients ont été inclus (**figure 1**).

Figure 1 : Flow chart représentant les patients remplissant les critères d'inclusion de l'étude.



CRC : centre de référence de et de compétence ; IV ; intraveineux ; NTZ : NATALIZUMAB ; OFSEP : observatoire française de la sclérose en plaques ; SC : sous cutané

2. Description de la population

Le **tableau 2** détaille les caractéristiques générales des 142 patients au moment de l'initiation du natalizumab.

La majorité des patients étaient des femmes (74.7%), avec un âge de 35,9 +/- 10,9 années à l'introduction du traitement par natalizumab. Le score EDSS médian est à 2,5 [2 – 3,5]. Plus de deux tiers des patients avaient un traitement dit « plateforme » ou d'efficacité modérée avant l'introduction du natalizumab, alors que 26% des patients démarraient leur histoire thérapeutique avec le natalizumab (**figure 2**).

Le temps de suivi médian des patients sous traitement est de 10,4 années [7,6-10,6].

Des interruptions de traitement au cours du traitement par natalizumab ont eu lieu. En effet, 13,7% des patients ont interrompu le traitement une ou plusieurs fois seulement pour cause de grossesse en période IV. En période SC, 4,1% des patients ont interrompu le traitement pour cause de grossesse. Il n'y pas eu d'interruption pour d'autres raisons que la grossesse. La durée médiane d'arrêt transitoire pour cause de grossesse est de 1,2 année en période IV et 0,3 année en période SC.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients de la cohorte

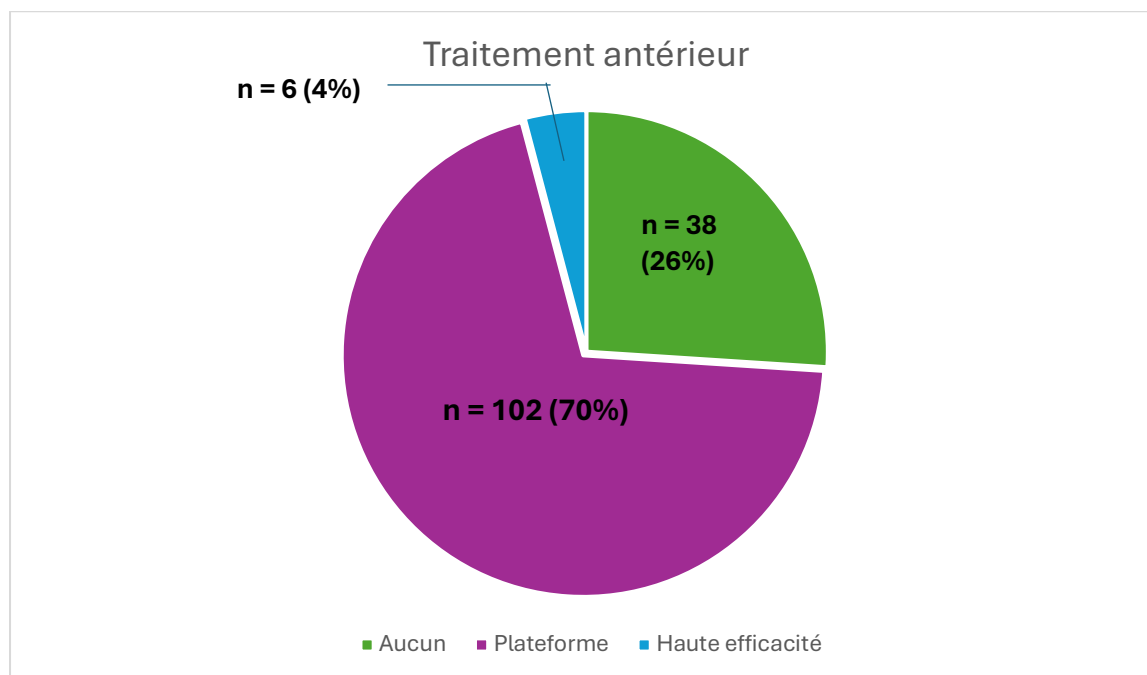
Caractéristiques générales	Patients (n = 142)
Âge (années, moyenne +/- écart-type)	35.9 +/- 10.9
Sexe	
Homme n (%)	37 (25.3)
Femme n (%)	109 (74.7)
IMC (kg/m ² , moyenne +/- écart-type)	26.9 +/- 6.1
Traitement avant NTZ	
Aucun n (%)	38 (26)
Plateforme n (%)*	102 (69.9)
Haute efficacité n (%)**	6 (4.1)
EDSS à l'initiation du NTZ (médiane [interquartile])	2.5 [2.0 – 3.5]
Arrêt du NTZ pour grossesse en période IV	
Non n (%)	120 (82.2)
Oui n (%)	20 (13,7)
1 grossesse n (%)	20 (13,7)
2 grossesses n (%)	8 (5.5)
3 grossesses n (%)	4 (2.3)
Arrêt du NTZ pour grossesse en période SC	
Non n (%)	139 (95,2)
Oui n (%)	6 (4,1)
1 grossesse n (%)	6 (4,1)
Temps d'arrêt transitoire du NTZ (années, médiane [interquartile])	1,1 [0,7 - 1,6]
En période IV	1,2 [0,8 -1 ,5]
En période SC	0,3 [0,3 – 0,6]
Temps de d'exposition (années, médiane [interquartile])	10.4 [7,6 – 10,6]
En période IV	7.5 [3,3 – 7,7]
En période SC	2.8 [2.7-2.9]

Les valeurs sont présentées en nombres (pourcentage), moyenne +/- écart type ou médiane {25^e-75^e percentile}.
EDSS = Expanded Disability Status Scale ; IMC = indice de masse corporelle ; IV = intraveineux ; NTZ = natalizumab ; SC = sous-cutané

* Inclut interférons (Rebif, Avonex, Plegridy), Acétate de glatiramère (Copaxone), Tériflunomide (Aubagio), Diméthyl Fumarate (Tecfidera).

** Inclut Fingolimod (Gilenya), Micophénolate Mofétil (Cellcept).

Figure 2 : Diagramme en secteurs illustrant la répartition de la situation thérapeutique des patients à l'initiation du NTZ.



3. Comparaison de l'activité inflammatoire en période IV et SC

Concernant l'objectif principal de l'étude, le **tableau 3** détaille la survenue d'évènements inflammatoires cliniques, IRM et globaux selon Lublin en période traitement IV et en période de traitement SC.

Nous avons pu mettre en évidence un total de 62 évènements inflammatoires (définie par la survenue de poussées cliniques et/ou par des IRM cérébrales actives) en période IV et 5 activités inflammatoires en période SC. En période IV, 22 patients ont présenté une seule activité inflammatoire au cours de leur suivi, 17 patients ont présenté plus d'une activité inflammatoire. En période SC, 5 patients ont présenté une seule activité inflammatoire, aucun n'a présenté plus d'une activité. Le nombre d'activités inflammatoires rapporté à l'année est de 0,075 [0,055 – 0,103] en période IV et de 0.013 [0.005 - 0.030] en période SC.

Le rapport de taux d'incidence (rate ratio) est de **0,17 [IC95% 0.07-0.39]** ce qui traduit un plus faible risque d'activité inflammatoire en période SC par rapport à la période IV.

Si l'on prend en considération les IRM médullaires en plus des IRM cérébrales, nous retrouvons la même tendance de résultats. Le rapport de taux d'incidence est de **0,26 [IC95% 0,13-0,55]**.

En prenant en compte la durée d'interruption transitoire du traitement sur les deux périodes, le risque de présenter une activité inflammatoire reste plus faible en période SC qu'en période IV (**tableau 4**). Le rapport d'incidence est de **0,26 [IC95% 0,10-0,65]**. On note toutefois qu'il n'existe pas de différence significative concernant les activités IRM en période IV et SC lorsqu'on ajuste sur la durée d'arrêt transitoire, (RR = 0,39 [0,11-1,37], *p-value* = 0,14, si l'on considère les uniquement les IRMs cérébrales, *RR* = 0,76 [0,26-2,26], *p-value* = 0,62, si l'on considère les IRMs cérébrales et médullaires).

Tableau 3 : Comparaison du nombre total et par année de poussées cliniquement définies, d'activités IRM et d'activités inflammatoires selon Lublin

	Voie IV		Voie SC		RR [IC95%]	p-value
	n	RR par année [IC95%]	n	RR par année [IC95%]		
Activité inflammatoire clinique	31	0,04 [0,03- 0,06]	3	0,008 [0,003-0,02]	0,21 [0,07-0,62]	<i>p</i> <0,005
Activité sur les IRMc	35	0,04 [0,03-0,06]	3	0,007 [0,002-0,02]	0,18 [0,06-0,54]	<i>p</i> <0,003
Activité sur les IRMc et les IRMm	36	0,04 [0,03-0,07]	6	0,01 [0,005-0,04]	0,34 [0,14-0,84]	<i>p</i> <0,02
Activité inflammatoire globale (IRMc)	62	0,08 [0,06-0,1]	5	0,01 [0,005-0,03]	0,17 [0,07-0,39]	<i>p</i> <0,0001
Activité inflammatoire globale (IRMc et IRMm)	63	0,08 [0,06-0,1]	8	0,02 [0,009-0,04]	0,26 [0,13-0,55]	<i>p</i> <0,003

IRMc = IRM cérébrale ; IRMm = IRM médullaire ; IV : intraveineux ; SC = sous-cutané ; n= nombre d'évènements inflammatoires en valeur absolue ; RR par année = nombre d'évènements rapportés à l'année ou taux annualisé ; RR = rapport d'incidence ; IC95% = intervalle de confiance à 95%.

Tableau 4 : Comparaison ajustée sur le temps d'arrêt de traitement du nombre par année de poussées cliniquement définies, d'activités IRM et d'activités inflammatoires selon Lublin

	Voie IV		Voie SC		RR [IC95%]	p-value
	n	RR par année [IC95%]	n	RR par année [IC95%]		
Activité inflammatoire clinique	31	0,03 [0,01- 0,05]	3	0,008 [0,003-0,02]	0,27 [0,08-0,89]	<i>p</i> <0,03
Activité sur les IRMc	35	0,02 [0,01-0,04]	3	0,009 [0,003-0,03]	0,39 [0,11-1,37]	<i>p</i> =0,14
Activité sur les IRMc et les IRMm	36	0,03 [0,01-0,04]	6	0,02 [0,007-0,04]	0,76 [0,26-2,26]	<i>p</i> =0,62
Activité inflammatoire globale (IRMc)	62	0,05 [0,04-0,07]	5	0,013 [0,006-0,03]	0,26 [0,1-0,65]	<i>p</i> <0,004
Activité inflammatoire globale (IRMc et IRMm)	63	0,05 [0,04-0,07]	8	0,02 [0,01-0,05]	0,41 [0,18-0,95]	<i>p</i> <0,04

IRMc = IRM cérébrale ; IRMm = IRM médullaire ; IV : intraveineux ; SC = sous-cutané ; n= nombre d'évènements inflammatoires en valeur absolue ; RR par année = nombre d'évènements rapportés à l'année ou taux annualisé ; RR = rapport d'incidence ; IC95% = intervalle de confiance à 95%

Tableau 5 : Tableaux de contingence comparant le nombre de patients en période IV et SC selon les différentes modalités de considération de l'activité inflammatoire

A = Activité inflammatoire globale (IRMc) <i>n (n (%))</i>	Activité IV-	Activité IV+
Activité SC -	100 (71)	36 (25,5)
Activité SC +	2 (1,4)	3 (2,1)

B = Activité clinique <i>n (n (%))</i>	Poussée IV -	Poussée IV+
Poussée SC -	118 (83)	21 (14,9)
Poussée SC +	1 (0,7)	2 (1,4)

C = Activité IRM (IRMc) <i>n (n (%))</i>	Activité IRM IV-	Activité IRM IV+
Activité IRM SC-	116 (82,3)	22 (15,6)
Activité IRM SC+	2 (1,4)	1 (0,7)

D = Activité inflammatoire globale (IRMc et IRMm) <i>n (n (%))</i>	Activité IV -	Activité IV +
Activité SC-	98 (69,5)	36 (25,6)
Activité SC +	3 (2,1)	4 (2,8)

E = Activité IRM (IRMc et m) <i>n (n (%))</i>	Activité IRM IV -	Activité IRM IV +
Activité IRM SC -	114 (80,9)	22 (15,6)
Activité IRM SC +	3 (2,1)	2 (1,4)

IRMc = IRM cérébrale ; IRMm = IRM médullaire ; n = nombre absolu de patients ; n(%) = nombre de patients (pourcentage) ; IV = intraveineux ; SC = sous-cutané ; - = absence d'activité ; + = présence d'au moins une activité ; en rouge le nombre de patients ayant présenté une activité en période SC et non en période IV.

En considérant uniquement les IRM cérébrales (**tableau 5A**), on observe que la majorité des patients (71%) n'ont présenté aucune activité inflammatoire selon Lublin que ce soit en période IV ou en période SC ; 36 patients ont présenté une activité lors de la période IV et n'en n'ont plus présenté par la suite en période SC ; 3 patients ont présenté au moins une activité en période IV et en période SC et 2 patients ont présenté une activité en période SC alors qu'ils n'en avaient pas présenté en période IV.

Le risque de survenue d'une activité inflammatoire est significativement réduit de 91% pour les patients en période SC par rapport à la période IV, (**RR = 0.09 [IC95% 0.04-0.23]**, *p-value* < 0,0001).

La grande majorité des patients, soit 118 (83%), n'ont présenté aucune activité clinique au cours de leur suivi (**tableau 5B**) ; 21 patients ont présenté au moins une poussée en période IV et n'en présentaient plus en période SC ; 2 patients ont présenté au moins une poussée au cours des deux périodes IV et SC ; enfin, 1 patient a présenté au moins une poussée en période SC alors qu'il n'en a pas présenté en période IV.

Le risque de survenue d'une activité clinique est significativement réduit de de 89% pour les patients en période SC par rapport à la période IV (**RR = 0.11 [IC95% 0.03 – 0.34]**, *p-value* < 0,0001).

Considérant les résultats des IRM cérébrales pour déterminer l'activité radiologique (**tableau 5C**), 116 patients (82,3%) n'ont présenté aucune activité IRM que ce soit en période IV ou en période SC ; 22 patients ont présenté au moins une activité IRM en période IV et n'en présentaient plus en période SC ; 1 patient a présenté des signes radiologiques lors des deux périodes de traitement ; 2 patients ont présenté au moins une activité IRM en période SC alors qu'ils étaient stables en période IV.

Le risque de survenue d'une activité radiologique sur une IRM cérébrale est significativement réduit de 89% pour les patients en période SC par rapport à la période IV (**RR = 0.11 [IC95% 0.03 – 0.36]**, *p-value* < 0,0001).

En considérant les IRMs cérébrales et médullaires pour déterminer l'activité inflammatoire selon Lublin (**tableau 5D**), 98 patients (69,5%) n'ont présenté aucune activité inflammatoire, que ce soit en période IV ou en période SC ; 4 patients ont présenté au moins une activité inflammatoire en période IV et en période SC ; 36 patients ont présenté au moins une activité inflammatoire en période IV et non en période SC, 7 patients ont présenté au moins une activité inflammatoire en période SC alors qu'ils n'en avaient jamais présenté en période IV.

Le risque de survenue d'une activité inflammatoire est significativement réduit de 76% pour les patients en période SC par rapport à la période IV, (**RR = 0.24 [IC95% 0.13 – 0.45]**, *p-value* < 0,0001).

Toujours en considérant les IRM cérébrales et médullaires pour déterminer l'activité radiologique (**tableau 5E**), 114 (80,9%) patients n'ont présenté aucune activité IRM que ce soit en période IV ou en période SC ; 2 patients ont présenté au moins une activité IRM au cours des deux périodes IV et SC ; 22 patients ont présenté au moins une activité inflammatoire en période IV et non en période SC ; 3 patients ont présenté au moins une activité inflammatoire en période SC alors qu'ils n'en avaient pas présenté en période IV.

Le risque de survenue d'une activité radiologique est significativement réduit de 62% pour les patients en période SC par rapport à la période IV (**RR = 0.38 [IC 95% 0.19 – 0.77]**, *p-value* < 0,0001).

Le **tableau 6** résume les caractéristiques cliniques des quatre sous-groupes définis selon l'activité inflammatoire globale en période IV et SC. Nous avons observé que les patients non actifs (groupe IV-/SC-) étaient des patients relativement plus âgés, avec une durée d'évolution de la maladie plus importante avant l'introduction du natalizumab. La durée d'interruption du traitement était plus courte dans ce groupe de patients non actifs. Le pourcentage de patients naïfs de traitement avant l'introduction du natalizumab était légèrement plus faible que dans le groupe de patients plus actifs. En revanche, les patients les plus actifs sous traitement (IV+/SC+) étaient plus jeunes avec une durée de maladie nettement moins importante à l'introduction du traitement. La durée d'interruption du traitement était plus importante. Le taux annualisé de poussée avant l'introduction du natalizumab était légèrement plus important. Les IMC étaient similaires entre les groupes IV-/SC-, IV+/SC-, IV+/SC+. On observe en revanche que les patients ayant présenté une activité inflammatoire uniquement en période SC et non en période IV (IV-/SC+) avaient un IMC médian beaucoup plus élevé à 38.

Nous retrouvons la même tendance de résultats si l'on décrit les caractéristiques de chaque population en fonction de la survenue ou non d'une activité IRM isolée en période IV et/ou SC du traitement (**tableau 7**). Les patients les plus actifs sur le plan radiologique étant les plus jeunes, avec une durée de maladie plus faible au moment de l'introduction du natalizumab, une durée d'interruption transitoire du traitement plus importante. On retrouve toujours un IMC médian nettement plus élevé chez les patients ayant présenté une activité uniquement en période SC.

Tableau 6 : Description de chaque population en fonction de la survenue ou non d'une activité inflammatoire selon Lublin en période IV ou SC

	IV - / SC - <i>n</i> = 98	IV + / SC - <i>n</i> = 36	IV + / SC + <i>n</i> = 4	IV - / SC + <i>n</i> = 3
Durée de maladie avant introduction du NTZ (année, médiane [interquartile])	5 [1,3 - 7,4]	3,1 [1,1 - 6,4]	1,4 [0,9 - 2,4]	1,2 [0,8 - 3,2]
Age d'introduction du NTZ (année, médiane [interquartile])	34 [26,7 – 42,5]	29,2 [25,5 – 35,9]	21,8 [18,5 – 24]	23,2 [22,8 – 28,5]
Taux annualisé de poussées dans l'année précédant l'introduction du NTZ (médiane [interquartile])	2 [1 – 2]	2 [1 – 2]	2,5 [2 – 3,5]	2 [1 – 3]
Durée d'interruption du NTZ (année, médiane [interquartile])	0,7 [0,3 – 1,1]	1,2 [0,8 – 1,4]	2,1 [1,6 – 2,6]	/
Nombre de patients naïfs de traitement avant introduction du NTZ <i>n</i> (<i>n</i> (%))	24 (24,5)	11 (30,6)	1 (25)	1 (33,3)
IMC (kg/m ² , médiane [interquartile])	26 [23,1 – 29,2]	24,5 [21,5 – 28,5]	24,9 [22,1 – 32,5]	38 [22,8- 49,2]

IV- / SC - : Absence de survenue d'activité inflammatoire que ce soit en période IV ou en période SC ; IV+ / SC- : Survenue d'une activité inflammatoire uniquement en période IV et pas en période SC ; IV+ / SC+ : Survenue d'une activité inflammatoire en période IV et en période SC ; IV- / SC+ : Survenue d'une activité inflammatoire uniquement en période SC et pas en période IV ; IMC = indice de masse corporelle ; NTZ = natalizumab.

Tableau 7 : Description de chaque population en fonction de la survenue ou non d'une activité IRM en période IV ou SC

	IV - / SC - <i>n = 114</i>	IV + / SC - <i>n = 22</i>	IV + / SC + <i>n = 2</i>	IV - / SC + <i>n = 3</i>
Durée de maladie avant introduction du NTZ (année, médiane [interquartile])	5 [1,4 – 8,5]	2,3 [1 – 5,1]	2,1 [1,2 – 3,1]	0,8 [0,6 - 1,2]
Age d'introduction du NTZ (année, médiane [interquartile])	34 [26,2 - 42,8]	27,8 [21,4-32,2]	18,5 [17 - 20]	23,5 [22,8 - 28,5]
Taux annualisé de poussées dans l'année précédant l'introduction du NTZ (médiane [interquartile])	2 [1 – 2]	2 [1 – 2]	3 [2 – 4]	2 [2 – 3]
Durée d'interruption moyenne du NTZ (année, médiane [interquartile])	0,7 [0,5 – 1,4]	1,2 [0,9 – 1,3]	2,1 [1,6 – 2,6]	/
Nombre de patients naïfs de traitement avant introduction du NTZ (n (n%))	26 (22,8)	9 (40,9)	0 (0)	1 (33,3)
IMC (kg/m ² , médiane [interquartile])	25,9 [22,6 – 29,2]	24,7 [21,2 – 27,3]	24,4 [21,6 – 27,1]	38 [37,9- 49,2]

IV- / SC - : Absence de survenue d'activité inflammatoire que ce soit en période IV ou en période SC ; IV+ / SC- : Survenue d'une activité inflammatoire uniquement en période IV et pas en période SC ; IV+ / SC+ : Survenue d'une activité inflammatoire en période IV et en période SC ; IV- / SC+ : Survenue d'une activité inflammatoire uniquement en période SC et pas en période IV ; IMC = indice de masse corporelle ; NTZ = natalizumab.

4. Comparaison du nombre de patients NEDA-3 en période IV et SC

En considérant uniquement les IRM cérébrales pour définir l'activité radiologique retenue dans le NEDA (**tableau 8A**), nous avons constaté que 42,3% des patients étaient considérés comme NEDA-3 tout au long de leur suivi avec le traitement par voie IV. Pendant la période de traitement par voie SC, 74,7% des patients étaient considérés comme NEDA-3.

Il y avait significativement plus de patients NEDA-3 en période SC qu'en période IV. Le rapport d'incidence est de **0,2 [IC95% 0,14 – 0,29]**, *p-value* < 0,0001.

En considérant les IRM cérébrales et les IRM médullaires pour définir l'activité radiologique retenue dans le NEDA (**tableau 8B**), nous avons constaté la même proportion de patients considérés comme NEDA-3 tout au long de leur suivi avec le traitement par voie IV à savoir 42,3%. Pendant la période de traitement par voie SC, 69,7% des patients étaient considérés comme NEDA 3.

Il y avait significativement plus de patients NEDA-3 en période SC qu'en période IV. Le rapport d'incidence est de **0,25 IC95% [0,17 – 0,34]**, *p-value* < 0,0001.

Tableau 8 : Tableaux de contingence comparant le nombre, *n* (%), de patients classés NEDA-3 en période IV et SC.

A = NEDA-3 considérant les IRMc <i>n</i> (<i>n</i> (%))	NEDA-3 IV	Non NEDA-3 IV
NEDA-3 SC	49 (34,6)	57 (40,1)
Non NEDA-3 SC	11 (7,7)	25 (17,6)

B = NEDA-3 considérant les IRMc et les IRMm <i>n</i> (<i>n</i> (%))	NEDA-3 IV	Non NEDA-3 IV
NEDA-3 SC	46 (32,4)	53 (37,3)
Non NEDA-3 SC	14 (9,9)	29 (20,4)

IRMc = IRM cérébrale ; IRMm = IRM médullaire ; IV = intraveineux ; SC = sous-cutané ; NEDA-3 = absence d'activité clinique, absence d'activité radiologique, stabilité du niveau de handicap ; *n* = nombre absolu de patients ; *n*(%) = nombre de patients (pourcentage)

5. Description des IMC des patients ayant présenté une reprise d'activité inflammatoire en période SC

On observe que les IMC sont plus élevés chez les patients présentant une reprise d'activité inflammatoire, notamment radiologique, en période SC (**tableau 9**). Les patients présentant une activité clinique ont en revanche un IMC plus faible. En effet, le seul patient ayant présenté une poussée cliniquement définie en période SC et non en IV avait un IMC à normal à 22,8. Nous n'avons pas effectué d'analyse comparative en raison du nombre trop faible de patients ayant présenté une reprise d'activité inflammatoire en période SC.

Il est important de noter que les deux patients ayant présenté des activités IRM en période SC et non en IV avaient un IMC élevé à 49,2 et 37,9.

Tableau 9 : Description des IMC entre les patients n'ayant pas présenté et ceux ayant présenté une ou plusieurs activités inflammatoires selon Lublin, une ou plusieurs activités cliniques, un ou plusieurs activités radiologiques lors du traitement par voie SC.

IMC	Absence d'activité clinique	Présence d'activité clinique
Moyenne +/- écart-type	27 +/- 6,1	22,3 +/- 0,6
Médiane [interquartile]	25,5 [22,5 – 29,6]	22,6 [21,6 – 22,8]
Minimum - maximum	17,3 – 49,2	21,6 – 22,8
	Absence d'activité radiologique	Présence d'activité radiologique
Moyenne +/- écart-type	26,7 +/- 5,8	36,2 +/- 13,9
Médiane [interquartile]	25,4 [22,5 – 29,2]	37,9 [21,6- 49,2]
Minimum - maximum	17,3 – 43,8	21,6 – 49,2
	Absence d'activité inflammatoire	Présence d'activité inflammatoire
Moyenne +/- écart-type	26,7 +/- 5,8	31,3 +/- 10,6
Médiane [interquartile]	25,4 [22,5 – 29,2]	27,1 [22,6 – 38]
Minimum - maximum	17,3 – 43,8	21,6 – 49,2

Enfin, 80% (n=4) des patients ayant présenté une reprise d'activité inflammatoire en période SC de la maladie étaient des patients considérés comme très actifs (≥ 2 poussées dans l'année) avant l'introduction du traitement par voie IV. On observe que 40% de ces patients (n=2) avaient présenté 3 poussées dans l'année précédant l'introduction et 20% (n=1) de ces patients en avait présenté 4.

Discussion

Dans notre étude de cohorte, nous n'avons pas mis en évidence d'augmentation du nombre d'évènements inflammatoires, définis selon Lublin, lors de la période d'administration sous cutanée du traitement par rapport à la voie intraveineuse. En effet les patients présentaient significativement moins d'activité inflammatoire lors de leur période de traitement par voie sous cutanée, qu'il s'agisse de la survenue d'activité clinique, radiologique en IRM ou de l'activité inflammatoire globale. Cependant, une reprise d'activité inflammatoire radiologique pouvait être observée chez les patients dont l'IMC était associé à une obésité morbide.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer le résultat en faveur d'un meilleur contrôle par voie sous-cutanée. Dans notre étude, les patients présentaient une durée d'exposition au traitement par voie intraveineuse plus longue que par voie sous-cutanée. Le contrôle anti-inflammatoire a été assuré durant la période de traitement par voie intraveineuse et le relais vers une forme d'administration sous-cutanée du même produit n'a fait que poursuivre le bon contrôle anti-inflammatoire chez la majorité des patients. En effet, lors de la période sous-cutanée, les patients n'avaient plus d'activité inflammatoire résiduelle attendue en début de traitement par voie intraveineuse. Cette différence de temps d'exposition entre les deux périodes de traitement implique donc un risque cumulé de reprise d'activité inflammatoire très faible en période sous-cutanée.

Par ailleurs, le nombre d'arrêts transitoires pour grossesse et la durée de ces arrêts étaient plus importants lors des premières années de suivi en période intraveineuse. En effet, la gestion d'un projet de grossesse a évolué au fil des années. En 2007, le

risque mal connu d'une grossesse sous natalizumab justifiait de l'interrompre et de faire relais vers un traitement compatible avec le projet de grossesse avant l'interruption de la contraception. Après 2010, la sécurité du natalizumab en période de grossesse a permis de considérer son utilisation jusqu'au diagnostic de grossesse (112). Après 2016, la sécurité du produit en cours de grossesse et sur l'enfant à naître ainsi que le risque de refaire des poussées à l'arrêt du natalizumab permettait d'envisager la poursuite du traitement en pleine période de grossesse et jusqu'à 3 voire 6 mois de grossesse (113).

En ajustant les résultats sur la durée des arrêts transitoires du traitement pour cause de grossesse, survenus chez un peu moins de 15% des patients de la cohorte, nous retrouvions la même tendance de résultats avec une moindre activité inflammatoire observée lors de la période sous-cutanée du traitement. Cependant, on ne retrouvait pas de différence significative concernant le nombre d'activités radiologiques IRM contrairement aux autres modalités d'activité inflammatoire étudiées. Cette observation est probablement due au fait que les arrêts transitoires plus ou moins prolongés dans le cadre des projets de grossesse en période intraveineuse peuvent être également à l'origine de l'apparition de nouvelles lésions inflammatoires à l'imagerie.

Si l'on se réfère aux données de la littérature, celles-ci corroborent nos résultats et n'avancent aucune perte d'efficacité significative sur le contrôle de l'activité inflammatoire de la transition de la voie d'administration intraveineuse vers la sous-cutanée, malgré certaines différences biologiques sur les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques mentionnées dans l'introduction (95,96,97).

Le score NEDA-3, en plus de considérer l'activité inflammatoire selon Lublin, prend en considération l'évolution du cumul du handicap des patients (concept illustré en annexe 2), ce qui permet d'avoir une vision nettement globale sur l'évolutivité de la pathologie. Dans notre étude, il n'a pas été mis en évidence de diminution de la proportion de patients NEDA-3 en période de traitement sous-cutanée. En effet, nous avons plutôt constaté une proportion plus importante de patients NEDA-3 en période sous-cutanée qu'en période intraveineuse. Ce résultat s'explique par des facteurs similaires à ceux ayant conduit à la différence observée concernant l'activité inflammatoire, notamment le passage à la voie sous-cutanée à un moment où les patients bénéficiaient d'une optimisation thérapeutique. Ces taux de patients NEDA-3, relativement faibles par rapport aux taux de contrôle de l'activité inflammatoire selon Lublin surtout en période intraveineuse, sont probablement liés à la variabilité inter observateur de l'évaluation du score EDSS réalisée tous les six mois ainsi qu'à la fluctuation des symptômes des patients du patient en lien avec des événements extra-neurologiques. De plus, le rôle de la progression du handicap indépendamment de l'activité inflammatoire n'est pas à négliger.

Cette proportion de patients NEDA-3 semble globalement être en adéquation avec les données de la littérature. En effet, dans une étude rétrospective avec une médiane de suivi de 7 ans, équivalente à la nôtre, le taux de patients NEDA-3 chez les patients traités par natalizumab par voie intraveineuse était évalué à 34% (114).

Les données observées indiquent que les patients ayant connu une reprise d'activité présentaient un IMC plus élevé que ceux sans reprise d'activité, notamment parmi ceux présentant une activité radiologique. En effet, tous les patients ayant

présenté une reprise d'activité IRM en période sous-cutanée alors qu'ils étaient inactifs en période intraveineuse avaient des IMC supérieurs à 35. Cependant, par défaut d'effectif suffisant, il n'a pas été possible de réaliser de comparaison statistiquement robuste. Il convient donc d'être prudent face à ces conclusions devant un effectif comprenant peu de patients avec un IMC élevé et devant l'absence de comparaisons statistiques réalisées dans cette étude.

Notre population présente des caractéristiques similaires aux études multicentriques de cohortes de patients traités par natalizumab en France. L'étude « *TYSTEN* », cohorte de patients portée sur deux centres experts Lille et Strasbourg montrait un âge médian d'introduction à 37,1 ans, une proportion de femmes de 72%, un taux annualisé de poussées dans l'année précédant l'introduction à 2, un score EDSS médian à l'introduction à 3. Dans cette cohorte, 11,8 % des patients étaient naïfs de tout traitement au moment de l'initiation du natalizumab, ce qui est plus faible que dans notre cohorte (115). L'étude de cohorte « *TYSEDMUS* » qui étudiait le risque de récurrence d'une poussée à l'arrêt du natalizumab montrait un âge médian d'introduction du traitement à 37,2 années, une proportion de femmes à 79%, un taux annualisé de poussées avant l'introduction du traitement à 1,9. En revanche on retrouvait un score EDSS médian à l'introduction plus élevé que dans notre étude à 3,7. Seulement 7,5% des patients étaient naïfs de traitement à l'introduction du natalizumab (116). L'étude « *BIONAT* », essai de phase IV qui visait à évaluer l'efficacité radio-clinique sur le contrôle de l'activité inflammatoire et la sécurité du natalizumab post commercialisation montrait quant à elle un âge médian d'introduction du traitement à 36 ans, une proportion de femmes à 76,3%, un taux annualisé de poussées avant l'introduction du natalizumab à 2 et un score EDSS médian à 3,25, légèrement plus élevé que dans notre cohorte (117).

Cette étude présente comme principale force la taille de son échantillon qui est importante par rapport à ce que nous avons observé dans la littérature. En effet, la plupart des études ayant évalué le contrôle de l'activité inflammatoire par le natalizumab en fonction de sa voie d'administration incluaient seulement quelques dizaines de patients, n'avaient pas cet objectif comme critère principal (97,100), ou se limitaient à évaluer la survenue de poussées cliniques (105).

De plus, le suivi de ces patients correspondait aux recommandations officielles tout au long de leur parcours de soins. Ce suivi s'appuyait sur une évaluation clinique réalisée par des neurologues spécialisés dans cette pathologie ainsi que sur un suivi radiologique comprenant des IRM interprétées par des neuroradiologues spécialisés.

Bien que l'étude soit rétrospective, 15 % des données radiologiques étaient manquantes sur plus de 2200 IRMs et chaque patient avait au moins une IRM annuelle disponible. Aucune donnée clinique n'était absente.

Par ailleurs, nous avons pris le soin d'exclure la première année de traitement de nos analyses comparatives, période dont on sait à risque d'activité inflammatoire résiduelle de la maladie indépendante de l'efficacité réelle du traitement quel que soit la voie d'administration.

Notre travail présente un certain nombre de limites. Premièrement, considérer le fait que la réalisation d'un traitement par bolus de méthylprednisolone correspond systématiquement à une poussée conduit à une possible surestimation du nombre de poussées réelles. Cependant, bien que la taille de l'échantillon soit importante par rapport aux données de littérature, le nombre d'évènements inflammatoires cliniques ou radiologiques est faible sous ce traitement de haute efficacité, ainsi que le nombre

de patients présentant un IMC élevé. Devant la grande rareté de ces évènements, l'échantillon lillois pourrait ne pas être suffisant pour avoir une puissance statistique optimale pour montrer une différence de contrôle de l'activité inflammatoire qui serait en défaveur de la voie sous-cutanée.

Par ailleurs, le caractère monocentrique dans un centre de ressources et de compétences expose à un risque de biais de registre, d'attrition et de pratique médicale. Cette contrainte est liée à l'absence actuelle de données concernant l'IMC dans la base OFSEP nationale que nous aurions pu solliciter pour une étude multicentrique de plus grande échelle.

De plus, nous avons utilisé les derniers IMC datant de 2024 pour nos analyses et nous n'avons pas pris en considération les variations d'IMC potentielles au cours du suivi des patients.

Les résultats de notre étude suggèrent un contrôle de l'activité inflammatoire de la sclérose en plaques très satisfaisant par le natalizumab administré par voie sous-cutanée en relais de la voie intraveineuse. Cependant, une alerte concernant les patients en situation d'obésité morbide, et présentant donc un IMC supérieur à 35 peut être émise. Cette caractéristique n'est en rien une contre-indication au natalizumab par voie sous-cutanée mais elle peut être soulignée en cas d'insuffisance thérapeutique afin de mieux ajuster les propositions de traitement relais.

Il pourrait être imaginé de réaliser une étude prospective contrôlée randomisée appariée sur toutes les caractéristiques des patients notamment l'âge, la durée de maladie avant l'introduction du traitement, le score EDSS, le taux annualisé de poussée dans l'année précédant l'introduction du traitement, la durée d'interruption totale du traitement afin de comparer leur efficacité radio-clinique des deux voies d'administration en fonction de l'IMC des patients. Ce dernier paramètre nécessiterait un design d'étude intégrant des critères d'inclusion des patients pour des groupes d'IMC déterminés.

Il pourrait, par ailleurs, être discuté d'intégrer les éléments relatifs à l'IMC dans les données de recueil de l'OFSEP dans le but d'élargir le spectre des études observationnelles sur des données cliniques des patients non en rapport direct avec la SEP.

Conclusion

Nos résultats suggèrent que la voie sous cutanée du natalizumab permet, dans la grande majorité des cas, de poursuivre l'effet thérapeutique anti inflammatoire sur le contrôle de la sclérose en plaques obtenu par voie intraveineuse chez les patients présentant une forme active de la maladie.

Cependant, cette étude a permis d'émettre une alerte concernant la poursuite de l'utilisation de cette galénique du traitement en cas d'insuffisance thérapeutique chez les patients souffrant d'obésité morbide au vu des descriptions d'IMC élevés, supérieurs à 35, chez les patients ayant présenté une reprise d'activité lors du traitement par voie sous cutanée dans cette cohorte.

Références bibliographiques

1. Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician*. 15 nov 2004;70(10):1935-44.
2. Pierret C, Mainguy M, Leray E. Prevalence of multiple sclerosis in France in 2021: Data from the French health insurance database. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2024;180(5):429-37.
3. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. janv 2019;26(1):27-40.
4. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2016;172(1):3-13.
5. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). Atlas of MS [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
6. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. juin 2015;28(3):193-205.
7. Lublin FD, Reingold SC. 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*. avr 1996;46(4):907-11.
8. Tremlett H, Yinshan Zhao null, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. avr 2008;14(3):314-24.
9. Brown JWL, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 15 janv 2019;321(2):175.
10. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain J Neurol*. mai 2009;132(Pt 5):1175-89.
11. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 1 mars 2006;129(3):606-16.
12. Gholipour T, Healy B, Baruch NF, Weiner HL, Chitnis T. Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis. *Neurology*. 7 juin 2011;76(23):1996-2001.
13. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 1 juill 2010;133(7):1900-13.
14. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. sept 2015;5(9):e00362.
15. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med*. 30 août 2007;357(9):851-62.
16. Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovich AB, Martin ER, Schmidt S, Vittinghoff E, et al. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *Am J Hum Genet*. mars 2003;72(3):710-6.
17. O’Gorman C, Lin R, Stankovich J, Broadley SA. Modelling Genetic Susceptibility to Multiple Sclerosis with Family Data. *Neuroepidemiology*. 2013;40(1):1-12.

18. Jacobs BM, Schalk L, Tregaskis-Daniels E, Scalfari A, Nandoskar A, Dunne A, et al. Genetic determinants of Multiple Sclerosis susceptibility in diverse ancestral backgrounds [Internet]. 2025 [cité 23 juin 2025]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2025.01.16.25320672>
19. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Patsopoulos NA, Baranzini SE, Santaniello A, Shoostari P, Cotsapas C, et al. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 27 sept 2019;365(6460):eaav7188.
20. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. mars 2015;14(3):263-73.
21. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol*. janv 2023;21(1):51-64.
22. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. déc 2013;13(12 Suppl):3-9.
23. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: A meta-analysis. *Ann Neurol*. mars 2006;59(3):499-503.
24. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van Der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 oct 2011;82(10):1132-41.
25. Thouvenot E, Laplaud D, Lebrun-Frenay C, Derache N, Le Page E, Maillart E, et al. High-Dose Vitamin D in Clinically Isolated Syndrome Typical of Multiple Sclerosis: The D-Lay MS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 22 avr 2025;333(16):1413.
26. Wingerchuk DM. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther Adv Neurol Disord*. janv 2012;5(1):13-22.
27. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology*. sept 2009;73(9):696-701.
28. Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, Ekblom A, Eklund A, Höglund CO, et al. Smoking, Use of Moist Snuff, and Risk of Chronic Inflammatory Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juin 2010;181(11):1217-22.
29. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S, on behalf of the KIDSEP study group. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*. 1 oct 2007;130(10):2589-95.
30. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TI, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler J*. sept 2013;19(10):1323-9.
31. Luchicchi A, Preziosa P, 't Hart B. Editorial: « Inside-Out » vs « Outside-In » Paradigms in Multiple Sclerosis Etiopathogenesis. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:666529.
32. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1 mars 2018;8(3):a028936.
33. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain*. janv 1999;122(1):17-26.
34. Kutzelnigg A, Faber-Rod JC, Bauer J, Lucchinetti CF, Sorensen PS, Laursen H, et al. Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol Zurich Switz*. janv 2007;17(1):38-44.
35. Bitsch A. Acute axonal injury in multiple sclerosis: Correlation with demyelination and inflammation. *Brain*. 1 juin 2000;123(6):1174-83.
36. Lassmann H, Van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*. nov 2012;8(11):647-56.
37. Haider L, Fischer MT, Frischer JM, Bauer J, Hoftberger R, Botond G, et al. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain*. 1 juill 2011;134(7):1914-24.

38. Prineas JW, Parratt JDE. Multiple Sclerosis: Microglia, Monocytes, and Macrophage-Mediated Demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol*. 26 oct 2021;80(10):975-96.
39. Vogel DY, Vereyken EJ, Glim JE, Heijnen PD, Moeton M, Van Der Valk P, et al. Macrophages in inflammatory multiple sclerosis lesions have an intermediate activation status. *J Neuroinflammation*. déc 2013;10(1):809.
40. Friese MA, Fugger L. Pathogenic CD8⁺ T cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. août 2009;66(2):132-41.
41. Kooij G, Backer R, Koning JJ, Reijerkerk A, van Horssen J, van der Pol SMA, et al. P-glycoprotein acts as an immunomodulator during neuroinflammation. *PloS One*. 8 déc 2009;4(12):e8212.
42. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. juin 2009;9(6):393-407.
43. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 1 avr 2009;27(1):485-517.
44. Van Kaer L, Postoak JL, Wang C, Yang G, Wu L. Innate, innate-like and adaptive lymphocytes in the pathogenesis of MS and EAE. *Cell Mol Immunol*. juin 2019;16(6):531-9.
45. Kohm AP, Carpentier PA, Miller SD. Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Novartis Found Symp*. 2003;252:45-52; discussion 52-54, 106-14.
46. Matsushita T, Yanaba K, Bouaziz JD, Fujimoto M, Tedder TF. Regulatory B cells inhibit EAE initiation in mice while other B cells promote disease progression. *J Clin Invest*. oct 2008;118(10):3420-30.
47. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 21 nov 2006;130(4):1089-104.
48. Zhang B ning, Yamamura T, Kondo T, Fujiwara M, Tabira T. Regulation of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Natural Killer (NK) Cells. *J Exp Med*. 17 nov 1997;186(10):1677-87.
49. Girolamo F, Ferrara G, Strippoli M, Rizzi M, Errede M, Trojano M, et al. Cerebral cortex demyelination and oligodendrocyte precursor response to experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurobiol Dis*. sept 2011;43(3):678-89.
50. Barkhof F. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1 nov 1997;120(11):2059-69.
51. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. févr 2011;69(2):292-302.
52. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol*. déc 2005;58(6):840-6.
53. Swanton JK. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 20 mars 2006;77(7):830-3.
54. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. févr 2018;17(2):162-73.
55. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 25 mars 2008;70(13 Pt 2):1079-83.
56. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 15 juill 2014;83(3):278-86.
57. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Kita M, Havrdova E, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol*. sept 2013;260(9):2286-96.

58. Arnold DL, Gold R, Kappos L, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINE study. *J Neurol.* sept 2014;261(9):1794-802.
59. Liu C, Blumhardt LD. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a categorical disability trend analysis. *Mult Scler J.* févr 2002;8(1):10-4.
60. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* oct 2014;13(10):977-86.
61. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* mars 2014;13(3):247-56.
62. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* juill 1995;45(7):1268-76.
63. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. 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. *Ann Neurol.* mars 2001;49(3):290-7.
64. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 4 févr 2010;362(5):387-401.
65. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 4 févr 2010;362(5):416-26.
66. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 19 janv 2017;376(3):221-34.
67. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2 mars 2006;354(9):899-910.
68. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet.* nov 2012;380(9856):1829-39.
69. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *The Lancet.* déc 2002;360(9350):2018-25.
70. Mancardi G, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* juill 2008;7(7):626-36.
71. Yamout B, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* avr 2018;38(02):212-25.
72. Engelhardt B, Kappos L. Natalizumab: targeting alpha4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis.* 2008;5(1):16-22.
73. Khoy K, Mariotte D, Defer G, Petit G, Toutirais O, Le Mauff B. Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring. *Front Immunol.* 2020;11:549842.
74. Yusuf-Makagiansar H, Anderson ME, Yakovleva TV, Murray JS, Siahaan TJ. Inhibition of LFA-1/ICAM-1 and VLA-4/VCAM-1 as a therapeutic approach to inflammation and autoimmune diseases. *Med Res Rev.* mars 2002;22(2):146-67.
75. Ou Z, Dolmatova E, Lassègue B, Griendling KK. β 1- and β 2-integrins: central players in regulating vascular permeability and leukocyte recruitment during acute inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1 févr 2021;320(2):H734-9.

76. Man S, Tucky B, Bagheri N, Li X, Kochar R, Ransohoff RM. α_4 Integrin/FN-CS1 mediated leukocyte adhesion to brain microvascular endothelial cells under flow conditions. *J Neuroimmunol.* 29 mai 2009;210(1-2):92-9.
77. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GPA, Libonati MA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2 janv 2003;348(1):15-23.
78. Miller DH, Soon D, Fernando KT, MacManus DG, Barker GJ, Yousry TA, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology.* 24 avr 2007;68(17):1390-401.
79. Laroni A, Gandoglia I, Solaro C, Ribizzi G, Tassinari T, Pizzorno M, et al. Clinical baseline factors predict response to natalizumab: their usefulness in patient selection. *BMC Neurol.* déc 2014;14(1):103.
80. Dekker I, Leurs CE, Hagens MHJ, Van Kempen ZLE, Kleerekooper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Long-term disease activity and disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis patients on natalizumab. *Mult Scler Relat Disord.* août 2019;33:82-7.
81. Bigaut K, Fabacher T, Kremer L, Ongagna JC, Kwiatkowski A, Sellal F, et al. Long-term effect of natalizumab in patients with RRMS: TYSTEN cohort. *Mult Scler J.* avr 2021;27(5):729-41.
82. Prosperini L, Fanelli F, Pozzilli C. Long-term assessment of No Evidence of Disease Activity with natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* mai 2016;364:145-7.
83. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2 mars 2006;354(9):911-23.
84. European medicines agency. Tysabri summary of product characteristics [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_en.pdf
85. Haute Autorité de Santé. Tysabri - natalizumab - Avis de la Commission de la Transparence [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2021 nov [cité 22 juill 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21069_TYSABRI_PIC_REEV_AvisDef_CT21069.pdf
86. Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, Trojano M, Spelman T, Chang I, 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). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juin 2020;91(6):660-8.
87. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 28 juill 2005;353(4):362-8.
88. Giovannoni G, Kappos L, Berger J, Cutter G, Fox R, Wiendl H, et al. Updated Incidence of Natalizumab-associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) and Its Relationship with Natalizumab Exposure Over Time (2815). *Neurology.* 14 avr 2020;94(15_supplement):2815.
89. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 17 mai 2012;366(20):1870-80.
90. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, Richman S, Pace A, Lee S, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* déc 2014;76(6):802-12.
91. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, Kapoor R, Mazibrada G, Molyneux P, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 22 oct 2015;jnnp-2015-311100.
92. Yap SM, McGuigan C. High-frequency MRI monitoring should be performed in natalizumab-treated MS patients with higher risk of PML – YES. *Mult Scler J.* mai 2017;23(6):765-7.
93. Vukusic S, Rollot F, Casey R, Pique J, Marignier R, Mathey G, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Incidence and Risk Stratification Among Natalizumab Users in France. *JAMA Neurol.* 1 janv 2020;77(1):94-102.

94. Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, Cohen JA, Arnold DL, Butzkueven H, et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* juill 2022;21(7):608-19.
95. Stüve O, Tugemann B. Extended-interval dosing of natalizumab in NOVA. *Lancet Neurol.* mars 2023;22(3):199-200.
96. Ryerson LZ, Foley JF, Defer G, Cohen JA, Arnold DL, Butzkueven H, et al. Exploratory clinical efficacy and patient-reported outcomes from NOVA: A randomized controlled study of intravenous natalizumab 6-week dosing versus continued 4-week dosing for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* avr 2023;72:104561.
97. Plavina T, Fox EJ, Lucas N, Muralidharan KK, Mikol D. A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis. *J Clin Pharmacol.* oct 2016;56(10):1254-62.
98. Serra López-Matencio JM, Pérez García Y, Meca-Lallana V, Juárez-Sánchez R, Ursa A, Vega-Piris L, et al. Evaluation of Natalizumab Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Toward Individualized Doses. *Front Neurol.* 2021;12:716548.
99. Gelissen LMY, Loveless S, Toorop AA, Howlett J, Loeff FC, Rispens T, et al. Subcutaneous administration of natalizumab can lead to lower drug concentrations compared to intravenous administration. *Mult Scler Relat Disord.* oct 2024;90:105796.
100. Toorop AA, van Kempen ZLE, Steenhuis M, Nielsen J, Sinnige LGF, van Dijk G, et al. Decrease of natalizumab drug levels after switching from intravenous to subcutaneous administration in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juin 2023;94(6):482-6.
101. Gold R, Schmidt S, Deisenhammer F, Motte J, Richter N, Taipale K, et al. Real-world evidence and patient preference for subcutaneous versus intravenous natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis - initial results from the observational SISTER study. *Ther Adv Neurol Disord.* 2024;17:17562864241241382.
102. Wiendl H, Foley J, Defer G, Zhovtis Ryerson L, Cohen JA, Arnold DL, et al. Patient Preference for Subcutaneous Versus Intravenous Administration with Every-6-Week Natalizumab (Tysabri®) Dosing: NOVA Phase IIb Extension Study (Part 2). *Neurol Ther.* oct 2024;13(5):1385-401.
103. Alonso Torres AM, Arévalo Bernabé AG, Becerril Ríos N, Hellín Gil MF, Martínez Sesmero JM, Meca Lallana V, et al. Cost-Analysis of Subcutaneous vs Intravenous Administration of Natalizumab Based on Patient Care Pathway in Multiple Sclerosis in Spain. *Pharmacoeconomics - Open.* mai 2023;7(3):431-41.
104. Filippi M, Grimaldi L, Conte A, Totaro R, Valente MR, Malucchi S, et al. Intravenous or subcutaneous natalizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: investigation on efficiency and savings-the EASIER study. *J Neurol.* janv 2024;271(1):340-54.
105. Mariottini A, Mealli F, Mattei A, Massacesi L. Comparative efficacy of subcutaneous versus intravenous natalizumab on annualized relapse rate: A post-hoc analysis of the REFINE study. *Mult Scler Relat Disord.* nov 2024;91:105852.
106. Winter P, Axhausen F, Wolff S, Willison AG, Räuber S, Konen FF, et al. Association of body mass index and clinical response in patients receiving ofatumumab for treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 2025;96(8):802-6.
107. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznarić Ž, Kobayashi T, Yao X, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* févr 2020;158(3):562-572.e12.
108. Ventress E, Young D, Rahmany S, Harris C, Bettey M, Smith T, et al. Transitioning from Intravenous to Subcutaneous Vedolizumab in Patients with Inflammatory Bowel Disease [TRAVELESS]. *J Crohns Colitis.* 14 juill 2022;16(6):911-21.
109. Buisson A, Nachury M, Reymond M, Yzet C, Wils P, Payen L, et al. Effectiveness of Switching From

Intravenous to Subcutaneous Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: the REMSWITCH Study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* août 2023;21(9):2338-2346.e3.

110. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* nov 1983;33(11):1444-1444.

111. Gasperini C, Prosperini L, Tintoré M, Sormani MP, Filippi M, Rio J, et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology.* 22 janv 2019;92(4):180-92.

112. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler J.* août 2011;17(8):958-63.

113. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol.* déc 2016;16(1):150.

114. Prosperini L, Fanelli F, Pozzilli C. Long-term assessment of No Evidence of Disease Activity with natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* mai 2016;364:145-7.

115. Bigaut K, Fabacher T, Kremer L, Ongagna JC, Kwiatkowski A, Sellal F, et al. Long-term effect of natalizumab in patients with RRMS: TYSTEN cohort. *Mult Scler J.* avr 2021;27(5):729-41.

116. Papeix C, Vukusic S, Casey R, Debard N, Stankoff B, Mrejen S, et al. Risk of relapse after natalizumab withdrawal: Results from the French TYSEDMUS cohort. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* déc 2016;3(6):e297.

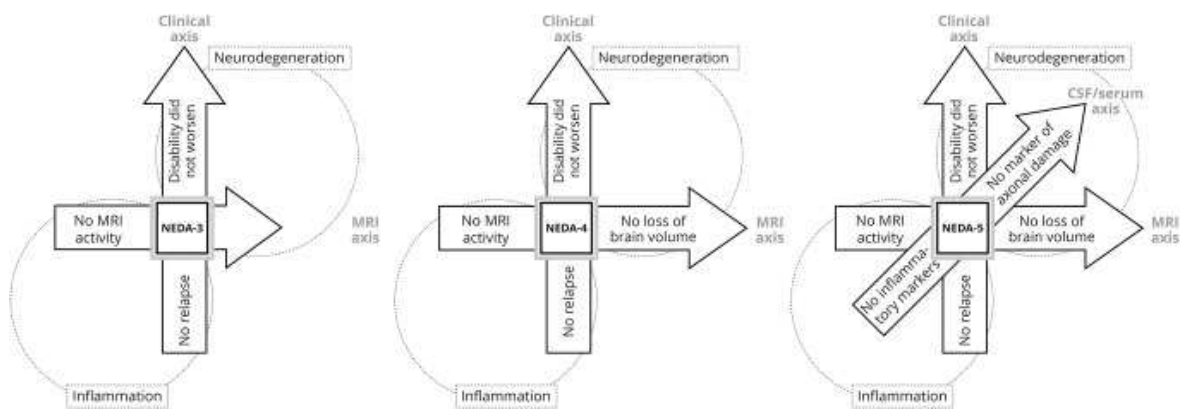
117. Outteryck O, Ongagna JC, Brochet B, Rumbach L, Lebrun-Frenay C, Debouverie M, et al. A prospective observational post-marketing study of natalizumab-treated multiple sclerosis patients: clinical, radiological and biological features and adverse events. The BIONAT cohort. *Eur J Neurol.* janv 2014;21(1):40-8.

Annexes

Annexe 1 : Echelle de score EDSS (Expanded Disability Status Scale) (110).

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulateur.
3.5	Totalement ambulateur, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (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 2 : Concept de NEDA comme marqueur de réponse au traitement (111).



AUTEUR : Nom : PETIT

Prénom : Romain

Date de soutenance : 3 octobre 2025

Titre de la thèse : Comparaison du contrôle de l'activité inflammatoire selon de la sclérose en plaques entre un traitement par natalizumab par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée : étude de cohorte rétrospective monocentrique au CHU de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Neurologie

DES + FST/option : Neurologie

Mots-clés : Sclérose en plaques, traitement de fond, natalizumab, activité inflammatoire, poussée, IRM, score EDSS, NEDA-3, IMC.

Contexte : Le natalizumab est un traitement de fond de haute efficacité dans le contrôle anti-inflammatoire de la SEP administré par voie intraveineuse et utilisé depuis 2007 dans les formes actives de la pathologie. Depuis la fin de l'année 2021, ce traitement est disponible par voie sous cutanée et les principaux centres experts de la SEP en France, dont le CHU de Lille, l'utilisent désormais par ce mode d'administration pour la plupart de ses patients. Cependant, nous avons constaté des cas de reprise d'activité inflammatoire de la maladie chez des patients traités par voie sous cutanée alors qu'ils étaient parfaitement bien contrôlés par voie intraveineuse. L'objectif de notre travail est de comparer, sur la cohorte lilloise de patients SEP traités par natalizumab, le contrôle de l'activité inflammatoire selon Lublin entre la période de traitement par voie intraveineuse et la période de traitement par voie sous-cutanée.

Méthode : Nous avons réalisé une étude comparative observationnelle rétrospective au sein d'une cohorte de patients suivis au CHU de Lille pour une SEP de forme rémittente récurrente active traitée par natalizumab initialement par voie intraveineuse et ayant changé de voie d'administration pour la voie sous cutanée du traitement. L'objectif primaire est de comparer l'activité inflammatoire selon Lublin entre les deux périodes IV et SC. Les objectifs secondaires comparaient le nombre de patients NEDA-3 (libres d'activité inflammatoire) entre les deux périodes et décrivaient les IMC entre les patients qui gardaient une activité inflammatoire et ceux qui n'en avaient pas en période SC.

Résultats : Nous n'avons pas mis en évidence ni d'augmentation du nombre d'activités inflammatoires selon Lublin, ni d'augmentation du taux de patients NEDA-3 en période sous cutanée du traitement parmi les 142 patients analysés. Les patients ayant présenté une reprise d'activité inflammatoire en période sous cutanée présentaient un IMC médian à 38 [22,8- 49,2], nettement plus élevé que les autres patients de la cohorte.

Conclusion : Dans notre étude, l'administration par voie sous cutanée du traitement permet dans la grande majorité des cas de poursuivre le contrôle de l'activité inflammatoire obtenu par le traitement administré par voie intraveineuse. Nous émettons une alerte sur le contrôle anti-inflammatoire chez les patients souffrant d'obésité morbide en cas de relais vers la forme sous-cutanée.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Sylvain DUBUCQUOI.

Assesseurs : Monsieur le Professeur Gilles DEFER, Monsieur le Docteur Olivier OUTTERYCK, Madame la Docteure Marianne GIROUX, Madame la Docteure Angélique COTTEAU-LEROY.

Directeur de thèse : Madame la professeure Hélène ZEPHIR.

