

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015 N° 133

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

De Neurologie

par

PEYRE Arnaud

Né(e) le 26 février 1985 à Puyricard

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2015

***Comparaison de l'efficacité à 2 ans du Fingolimod
versus Natalizumab sur la cohorte Nantaise de patients
atteints de sclérose en plaques rémittente récessive***

Président : Monsieur le Professeur Pascal Derkinderen

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur David Laplaud

Remerciements

A mon président de Jury, Monsieur le Professeur Pascal Derkinderen,

Tu me fais l'honneur d'être le président de Jury de cette thèse. Je te remercie pour ta présence et ton soutien durant l'ensemble de mon internat de Neurologie. Sois assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de Thèse, Monsieur le Professeur David Laplaud,

Tu me fais l'honneur de diriger ce travail. Merci de m'avoir confié ce passionnant sujet de thèse. Je te remercie particulièrement pour la qualité de tes remarques, de tes conseils, ainsi que pour ta disponibilité. Travailler sous ta direction fut un grand plaisir. Sois assuré de mon profond respect et de ma sincère considération.

A Madame le Docteur Sandrine Wiertlewski

Tu as accepté de faire partie de ce Jury de thèse et ta présence m'honore. Je te remercie pour ton enseignement, ta disponibilité et ta sympathie à mon égard. Sois assurée de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Philippe Damier

Vous avez accepté de faire partie de ce Jury de thèse et votre présence m'honore. Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement clinique et théorique de la Neurologie que vous avez su me transmettre tout le long de mon internat. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

Je remercie également les tous les médecins du service de Neurologie et du service des Explorations Fonctionnelles de Neurologie du CHU de Nantes pour leurs enseignements respectifs, leur soutien durant mon internat et leur bienveillance à mon égard.

Je remercie M. Hanf et M Nusinovici pour la réalisation des analyses statistiques régression logistique et score de propension. Merci pour votre aide précieuse.

A mes parents pour leur soutien inconditionnel. Sans vous, rien n'aurait pu être possible. Merci pour tout ce que vous avez fait et continuez à faire pour moi.

A toi Anne, pour ton soutien, tes encouragements. Merci de m'avoir aidé à canaliser mon stress et de m'avoir supporté dans ces moments parfois difficiles.

Une pensée particulière pour mes deux galériens Edouard et Hugo respectivement Docteur en Psychiatrie et Docteur en Pharmacie, avec qui j'ai passé l'ensemble de mes études de Médecine de la P1 à aujourd'hui.

Je remercie également l'ensemble de mes co-internes avec qui j'ai eu le plaisir et la chance de travailler pendant ces années d'internat.

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Remerciements | 2 |
| Sommaire | 4 |
| Liste des Abréviations | 6 |
| Introduction | 7 |
| 1. Epidémiologie et Généralités | 7 |
| 2. Etiologies | 8 |
| 3. Physiopathologie | 9 |
| 4. Les molécules d'intérêt | 10 |
| Le Fingolimod GILENYA® : | 10 |
| Le Natalizumab TYSABRI® : | 12 |
| 5. Contexte et Objectif de l'étude | 13 |
| Matériels et Méthodes | 15 |
| 1. La cohorte nantaise | 15 |
| 2. Les patients | 15 |
| 3. Les critères d'analyse | 17 |
| 4. Analyses statistiques | 19 |
| Résultats | 21 |
| 1. Données démographiques | 21 |
| 2. Etude de l'évolution des patients dans les deux groupes | 25 |
| Critère clinique sur le score EDSS : | 25 |
| Critère clinique sur le nombre de poussées : | 26 |
| Critères morphologiques IRM : | 28 |
| 3. Comparaison des critères de jugement principaux et secondaires entre les deux groupes de traitement | 30 |
| Critères de jugement cliniques : | 30 |
| Critères de jugement IRM : | 31 |
| 6. Comparaison des deux groupes de traitements avec une analyse multivariée . | 33 |
| 7. Comparaison des deux groupes avec un score de propension | 35 |
| 8. Analyse de survie | 36 |

| | |
|----------------------------|-----------|
| Discussion | 38 |
| Conclusion..... | 45 |
| Annexes..... | 46 |
| Bibliographie | 49 |

Liste des Abréviations

| | |
|-------|---|
| Ac | Anticorps |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| BHE | Barrière Hémato Encéphalique |
| EBV | Epstein-Barr virus |
| EDMUS | European Database for Multiple Sclerosis |
| EDSS | Expanded Disability Status Scale |
| ET | Ecart Type |
| FTY | Fingolimod |
| HR | Hazard Ratio |
| IC | Intervalle de Confiance |
| IPTW | Pondération inverse sur le score de propension |
| IRM | Imagerie par Résonance Magnétique |
| LEMP | Leuco-encéphalopathie multifocale progressive |
| NTZ | Natalizumab |
| OFSEP | Observatoire Français de la Sclérose en Plaques |
| OR | Odds Ratio |
| RR | Récurrente-Rémittente |
| SEP | Sclérose en Plaques |
| SCI | Symptôme cliniquement isolé |
| SNC | Système Nerveux Central |
| VCAM | Vascular cell adhesion molecule |
| Vs | Versus |

Introduction

1. Epidémiologie et Généralités

La Sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC) touchant le cerveau mais également la moelle épinière. La SEP est classiquement considérée comme la première cause d'handicap non traumatique chez l'adulte jeune (Noseworthy, Lucchinetti, Rodriguez, & Weinshenker, 2000). La prévalence de la maladie est forte dans les régions tempérées comme l'Amérique du Nord, le Canada ou l'Europe du Nord, avec jusqu'à 200 cas pour 100000 habitants lorsque l'on dépasse les zones de latitude 59° degré nord, alors qu'elle reste faible dans les pays tropicaux comme l'équateur avec 5 à 10 cas pour 100000 habitants (Simpson, Blizzard, Otahal, Van der Mei, & Taylor, 2011). Cette différence significative de prévalence est appelée gradient de latitude par Kurtzke dès 1975 (Kurtzke, 1975).

En Europe, la prévalence de la maladie est de 83 pour 100000 habitants en 2005, avec une incidence annuelle moyenne estimée à 4,3 cas pour 100000 habitants (Pugliatti et al., 2006). On note des variations toujours plus importantes entre les pays du Nord et du Sud de l'Europe. En France, une étude réalisée par Fromont et al en 2004, basée sur les demandes d'ALD des caisses nationales d'assurance maladie, a mis en évidence une prévalence de 94,7 cas pour 100000 habitants (Fromont et al., 2010). L'incidence est estimée entre 7,6 et 8,8 pour 100000 habitants sur la période de 2000 à 2007 (Fromont et al., 2012). De manière globale, les régions du Nord-Est de la France sont les plus touchées par la maladie, ce qui peut être expliqué par des facteurs environnementaux que nous allons détailler par la suite. La SEP touche les deux sexes mais environ 3/5 des populations atteintes sont des femmes et seraient affectées 2 à 5 ans plus tôt que les hommes (Confavreux & Vukusic, 2006). La maladie ne diminue néanmoins que peu l'espérance de vie. Dans une étude récente, Leray démontre que le risque de décès lié à la maladie augmente fortement après 20 ans d'évolution (Leray et al., 2015).

2. Etiologies

Malgré les progrès de la recherche scientifique actuelle, les causes de la maladie ne sont toujours pas connues. Plusieurs facteurs environnementaux ou génétiques (parfois intriqués) ont néanmoins été identifiés.

Une haute latitude est corrélée à une augmentation de la prévalence et de l'incidence de la maladie. L'ensoleillement et le taux de vitamine D dans le sérum sont également étroitement liés avec le risque de développer la maladie. Une hypovitaminose D est très fréquemment présente lors d'un premier événement démyélinisant ou lors de la phase initiale de la SEP (Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2010). L'effet de la supplémentation en vitamine D de patients atteints par la SEP est en cours d'investigation.

Le tabagisme actif et passif est aussi un facteur de risque de développement de la maladie. Une méta-analyse réalisée en 2007 sur les études les plus pertinentes a mis en évidence un risque 1,5 fois supérieur chez les patients fumeurs (Hawkes, 2007). Ce risque est également corrélé à l'importance de la consommation en terme de paquet-année (Ghadirian, Dadgostar, Azani, & Maisonneuve, 2001). Le tabac serait également responsable d'un plus grand risque de conversion des symptômes cliniquement isolés (SCI) en SEP (1,8 fois), avec un délai entre les deux premières poussées plus court (Di Pauli et al., 2008).

Récemment, il a été démontré que des régimes riches en sel seraient à l'origine d'une induction des lymphocytes TH17 (T helper 17) qui participent à l'environnement inflammatoire, en sécrétant des cytokines dans des modèles murins de la maladie (Klenewietfeld et al., 2013). Chez l'homme, une forte consommation de sel serait responsable d'une augmentation de l'activité de la SEP (Farez, Fiol, Gaitán, Quintana, & Correale, 2015). D'autres études sont néanmoins nécessaires pour conforter ces premiers résultats.

L'Epstein-Barr virus est également connu comme facteur de risque de la maladie. Ascherio a démontré un sur-risque de développer une SEP chez les patients séropositifs (Ascherio & Munger, 2007). Pender et al évoquent l'hypothèse que l'EBV est indispensable à la survenue d'une SEP en infectant les lymphocytes B auto-réactifs qui

envahiraient le SNC et reconnaîtraient les antigènes du soi. Ils pointent du doigt la nécessité d'un défaut de régulation du virus par les lymphocytes T CD8+ pour développer la maladie (Pender, 2011).

La SEP n'est actuellement pas considérée comme une pathologie héréditaire au sens strict. Le risque de développer la maladie au cours de la vie dans la population générale est de 0,3%. Il passe à 2,7% dans les apparentés au premier degré et à 1,02% au deuxième degré (Robertson et al., 1996). Les jumeaux monozygotes ont un degré de corrélation d'environ 25%, alors qu'il serait de 2 à 5% chez les jumeaux dizygotes (Hawkes & Macgregor, 2009).

3. Physiopathologie

La SEP est classiquement considérée comme une pathologie « dysimmunitaire » du SNC, associant des lésions démyélinisantes, dégénérescence neuronale et atrophie corticale progressive. La SEP RR est d'abord caractérisée par des lésions aiguës inflammatoires focales de substance blanche avec une destruction de la myéline et des oligodendrocytes. Brièvement, Les lymphocytes T CD4+ circulants auto-réactifs dirigés contre la myéline des oligodendrocytes du SNC subissent une « activation » en périphérie. Cette activation est probablement liée à une somme de facteurs environnementaux, de la reconnaissance d'un antigène viral (EBV), au tabac en passant par une dérégulation du microbiote intestinal. L'antigène spécifique reconnu par les lymphocytes n'est pas connu. Ces lymphocytes T CD4+ sont ensuite réactivés dans le SNC une fois la barrière hémato-encéphalique traversée et vont provoquer à leur tour une cascade pro-inflammatoire avec sécrétions de cytokines pro-inflammatoire, recrutement de macrophages et activation gliale (astrocytes et microglie) amenant à l'agression des oligodendrocytes et à la formation de la « plaque ». Il existe également une dysfonction de la barrière hémato-encéphalique agissant donc comme un cercle vicieux en permettant l'entrée de cellules immunitaires dans le SNC. On note par ailleurs la présence de lymphocytes CD8+ cytotoxiques dans les lésions de SEP participant à

l'environnement pro-inflammatoire et la destruction cellulaire (Lassmann, Brück, & Lucchinetti, 2007).

De manière intéressante, Lucchinetti et al montre en 2011 qu'il existe également une atteinte corticale précoce, associant démyélinisation, inflammation lésions neuronales et astrocytaires, balayant l'idée que la SEP est uniquement une pathologie de substance blanche (Lucchinetti et al., 2011).

4. Les molécules d'intérêt

Le Fingolimod (Gilenya®) a reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) française dans la SEP RR en mars 2011 et le Natalizumab (Tysabri®) en avril 2007. Ces deux traitements partagent la même indication thérapeutique : traitement de fond de seconde intention dans les SEP RR, lorsque l'interféron β n'est pas assez efficace, ou d'emblée lorsque la maladie est très agressive et très évolutive.

Le Fingolimod GILENYA® :

Le Fingolimod (FTY) est une molécule immunosuppressive qui se fixe sur les récepteurs sphingosine-1-phosphate 1, 3 et 4 des lymphocytes. L'effet antagoniste du FTY sur ces récepteurs provoque une internalisation de ces derniers, qui sont indispensables pour la sortie du lymphocyte T ou B dans la circulation sanguine (Brinkmann et al., 2002). On obtient alors une séquestration des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes secondaires et une diminution du taux de lymphocytes circulants et leur redistribution dans le SNC (Mandala et al., 2002). De plus le FTY agit également sur le SNC puisqu'il passe la barrière hémato-encéphalique (BHE) (Foster et al., 2007). Il permet de limiter l'inflammation intra-cérébrale en empêchant l'entrée des lymphocytes dans le SNC et notamment TH17, en se liant sur les récepteurs sphingosine-1-phosphate présents à la membrane des neurones et des astrocytes. Il lutte aussi contre la gliose et améliorerait la neuroprotection dans la SEP RR (mais pas dans la SEP primaire progressive) (Coelho, Payne, Bittman, Spiegel, & Sato-Bigbee, 2007).

Le FTY est le premier traitement de fond dans la SEP à proposer une galénique per os, à une dose journalière de 0,5 mg, jouant grandement sur l'acceptabilité du médicament et sur la qualité de vie du patient.

L'étude FREEDOMS compare deux doses de FTY (1,25 mg et 0,5 mg) quotidienne par rapport à un placebo sur un suivi de 2 ans, dans une large cohorte de 1272 patients atteints d'une SEP RR. Le critère de jugement principal est le taux annuel de poussées, qui est significativement inférieur dans les deux groupes FTY (60% et 54% respectivement). Le taux de patients libres de poussée est de 70% dans les groupes FTY contre 45% dans le groupe placebo. Les critères de jugement secondaires sur l'aggravation de l'EDSS et l'évolution des lésions IRM sont également en faveur de la prise de FTY, quelque soit la dose utilisée (Kappos et al., 2010). Enfin l'étude TRANSFORMS a comparé le FTY au traitement de référence de la SEP RR, à savoir l'interféron bêta 1a en injection intramusculaire. Les critères de jugement sont les mêmes que pour l'étude précédente mais pour un an de suivi. Les groupes de patients traités par FTY ont un taux annuel de poussées significativement plus bas (20% pour la dose 1,25 mg et 16% pour la dose 0,5 mg) par rapport au groupe interféron (33%) (J. A. Cohen et al., 2010). Une extension de cette étude a été réalisée jusqu'à 2 ans, qui montre un taux annuel de poussées similaires à l'étude TRANSFORMS dans chaque groupe (Khatri et al., 2011).

En terme d'effets indésirables, les principaux risques sont cardiaques, infectieux et ophtalmologiques. On observe de manière constante une lymphopénie de 20 à 30%, réversible après 1 mois d'arrêt du traitement. Il peut y avoir une atteinte hépatique avec une augmentation des transaminases. La première administration peut être suivie dans les 6 premières heures d'une bradycardie asymptomatique, d'un bloc auriculo-ventriculaire de 2^{ème} degré ou de modification tensionnelle. L'introduction du traitement se fait donc en milieu hospitalier avec mise en place d'un scope à visée cardiaque. Un oedème maculaire réversible pouvant être responsable d'une baisse d'acuité visuelle est parfois observé dans les 4 premiers mois (Jain & Bhatti, 2012). Des cancers dermatologiques de type basocellulaire sont apparus également. Les infections virales et

notamment celles du virus herpes semblent être plus fréquentes chez les patients sous FTY et ont été responsables de 2 décès (Arvin et al., 2015).

Le Natalizumab TYSABRI® :

Le Natalizumab (NTZ) fait partie de la famille des anticorps monoclonaux humanisés recombinants. C'est le deuxième immunosuppresseur à avoir reçu l'AMM en France dans la SEP après la Mitoxanthrone. Le NTZ est un anticorps monoclonal qui se lie aux sous unités $\alpha 4$ des intégrines $\alpha 4\beta 1$. Ces intégrines sont des protéines transmembranaires présentes à la surface des lymphocytes, des monocytes et de certains polynucléaires et qui agissent comme des molécules d'adhésion en se liant avec les récepteurs transmembranaires VCAM-1 de la cellule endothéliale, permettant l'adhésion puis la diapédèse des leucocytes. Le NTZ empêche donc la migration des lymphocytes périphériques vers les zones d'inflammation en bloquant le passage à travers la BHE, tout en laissant passer de manière sélective les polynucléaires neutrophiles (Niino et al., 2006; Rudick & Sandrock, 2004).

L'étude AFFIRM menée par Polman et al, a comparé dans une étude randomisée et multicentrique de 942 patients atteints de SEP RR qui ont fait au moins une poussée dans les 12 derniers mois, l'efficacité du NTZ (une injection IV mensuelle de 300mg) versus placebo sur un suivi de deux ans. Il retrouve une diminution significative du taux annuel de poussées qui passe à 26% dans le groupe NTZ vs 81% dans le groupe placebo. On note également une diminution de la progression du handicap de 42% en comparaison avec le groupe placebo ainsi qu'une amélioration des données IRM avec une réduction de 83% des nouvelles lésions T2 et de 92% des lésions gadolinium positives à 1 an (Polman et al., 2006). Rudick et al, ont démontré dans l'étude SENTINEL en 2006, que l'association interféron et NTZ diminue de 24% le risque de progression du handicap et une réduction de 55% du taux annualisé de poussées, en comparaison au groupe interféron-placebo sur un suivi de 2 ans (Rudick et al., 2006).

Deux principaux effets indésirables sont à noter avec le NTZ. Premièrement et ce malgré l'humanisation de l'anticorps monoclonal, 6% des patients développent des

anticorps anti-NTZ qui diminuent grandement l'efficacité de la perfusion (Calabresi et al., 2007). Deuxièmement, l'immunodépression du SNC induite par le NTZ peut être responsable de l'activation et de la réplication du JC virus présent dans 60% de la population sous forme latente, réalisant un tableau sévère de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Le risque de développer une LEMP sous NTZ est strictement corrélé à la présence du JC virus et augmente après 2 ans de traitement, surtout chez les patients anciennement traités par un autre immunosuppresseur. Il faut donc dépister les patients traités et stratifier ce risque en fonction de chaque patient (Bloomgren et al., 2012).

5. Contexte et Objectif de l'étude

Le clinicien a donc à sa disposition un nouvel arsenal thérapeutique dans la SEP RR, et notamment dans ses formes les plus graves. Le Fingolimod et le Natalizumab ont tous deux montré leur efficacité versus placebo et l'interféron β (traitement de référence en première intention) ; mais peu d'études ont cherché à comparer l'efficacité de ces deux traitements entre eux. Braune et al ont mis en évidence en 2013 sur une cohorte observationnelle allemande de 427 patients atteints d'une SEP RR traités par ces deux molécules, une diminution de l'aggravation de la maladie au cours des années sur des critères de jugement uniquement cliniques (risque de nouvelle poussée et score EDSS). Il ne mit néanmoins en évidence aucune différence significative d'efficacité entre les deux groupes traités, toujours sur ces seuls critères, à 1 an de suivi (Braune, Lang, Bergmann, NTC Study Group, 2013).

De manière intéressante, Kalincik et al étudient en 2014 différentes réponses cliniques de patients atteints de SEP RR après un switch de traitement pour le Fingolimod ou le Natalizumab. Ils mettent en évidence une efficacité supérieure du Natalizumab avec un risque de rechute inférieur à un an (Kalincik et al., 2015). Gajofatto en 2014 arrivait déjà aux mêmes conclusions cliniques (Gajofatto, Bianchi, Deotto, & Benedetti, 2014). Ces deux auteurs touchent également du doigt une hypothèse partagée par les neurologues spécialistes de la SEP, selon laquelle le Natalizumab serait plus efficace que le Fingolimod sur les critères de jugement cliniques, mais aussi

probablement morphologiques. On traiterait ainsi instinctivement par Natalizumab les patients qui ont une maladie plus grave et plus active (Score EDSS plus élevé, nombre de poussées plus important, plus de lésions IRM actives).

Les deux molécules partagent donc la même indication, mais avec un profil de tolérance, d'effets secondaires et de galénique totalement différents. Il paraît alors intéressant de comparer leur efficacité pour stratifier au mieux la prise en charge de chaque patient en fonction de l'évolution de sa maladie et de ses antécédents personnels.

Se pose également la question de la comparativité des patients entre les deux groupes traités. Si l'indication est la même, mais que les patients traités par Natalizumab sont plus graves, peut-on vraiment comparer ces traitements et leur efficacité respective ? Ces études observationnelles ne permettent pas, par définition, une homogénéisation des patients, puisque le choix du traitement est laissé aux bons soins du clinicien référent.

Une étude prospective française multicentrique de grande ampleur et couvrant de larges effectifs de patients, dirigée par le Pr Laplaud, compare l'effet des deux traitements sur des critères cliniques et morphologique à 1 an avec une extension à 2 ans, est en cours de publication (Barbin et al., 2015). Cette étude servira de référence et de point de comparaison à ce travail.

L'objectif de ce travail est donc d'étudier à travers la cohorte Nantaise de patients suivis pour une SEP RR active, l'efficacité des molécules Fingolimod et Natalizumab sur des critères de jugement cliniques (EDSS et poussées de la maladie) et morphologiques (séquences IRM T2 et T1 avec injection de produit de contraste) sur 2 ans de suivi.

Matériels et Méthodes

1. La cohorte Nantaise

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective et monocentrique qui traite spécifiquement des patients Nantais atteints de la SEP et inscrits dans la cohorte « European Database for Multiple Sclerosis software » (EDMUS). EDMUS est utilisé par l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP) ; c'est le logiciel de référence mis en avant par les centres hospitalo-universitaires français pour colliger, surveiller et comparer les données des patients atteints de SEP. Pour chaque patient inscrit dans la cohorte, il existait des données démographiques, cliniques, biologiques, morphologiques, ainsi que la date d'éventuelles nouvelles poussées de SEP et de changement de traitement de fond. On pouvait donc suivre l'évolution de la maladie et du suivi, année après année (Confavreux, Compston, Hommes, McDonald, & Thompson, 1992).

2. Les patients

L'échantillon de population étudié était rentré dans la base EDMUS de patients atteints de SEP et suivis au CHU de Nantes faisant partie de l'observatoire OFSEP. La date limite d'inclusion était le 01/01/2013. On recensait 212 patients traités au moins une fois par Natalizumab ou par Fingolimod à cette date.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients atteints d'une SEP type récurrente-rémittente (RR) selon les critères de MacDonald 2005 (Polman et al., 2005) (Annexe 2).

- Patients âgés de 18 à 65 ans à l'instauration du traitement.
- Patients ayant bénéficié au moins une fois d'un des deux traitements.
- Une IRM dans les six mois qui précédaient l'instauration du traitement.
- Un score EDSS (Kurtzke, 1983)(Annexe 1) dans les six mois qui précédaient l'instauration du traitement, et qui devait être compris entre 0 et 5,5. On considérait un cut-off à 5,5 pour limiter l'inclusion de patients atteints d'une pathologie secondairement progressive, ou avec une présentation moins inflammatoire, qui ne répondrait pas aux traitements de seconde intention utilisés dans la SEP-RR.
- Les patients n'ayant pas été traités par des thérapeutiques de seconde intention (Mitoxantrone, Cyclophosphamide, Rituximab, Natalizumab, Fingolimod, Alentuzumab).
- Les patients ne s'étant pas opposés à un suivi médical par le logiciel EDMUS.

Le recueil effectué pour chaque patient a pris en compte :

- Les données démographiques avec le sexe, l'âge du début de la maladie, la durée entre le début de la maladie et le début du traitement, l'âge au début du traitement, les traitements immuno-modulateurs antérieurs et les changements de traitement pendant le suivi.
- Les données cliniques avec le score EDSS à l'instauration du traitement, le nombre de poussées dans l'année avant l'initiation du traitement.
- Les données paracliniques morphologiques avec l'IRM cérébrale et/ou médullaire, dans les six mois précédant l'initiation du traitement. Etait

analysée sur l'IRM, la présence ou non d'une lésion prenant le contraste (Gadolinium), ainsi que la présence de nouvelles lésions visibles en séquence T2.

- Chaque donnée était analysée pour un suivi à 2 ans, mais était également utilisée pour évaluer la période « instauration à un an » et la période « un an à deux ans ».

Lorsque les données recueillies étaient incomplètes, celles-ci étaient vérifiées à l'aide du logiciel Clinicom® de suivi des patients au CHU de Nantes. Quand des données étaient manquantes, ces dernières étaient vérifiées soit avec le logiciel Clinicom® et le dossier clinique, soit à l'aide du neurologue traitant, médecin généraliste, ou le patient lui même.

Les patients traités par Natalizumab étaient hospitalisés chaque mois en hôpital de jour de neurologie pour recevoir leur perfusion sur les 2 ans de suivi. La fiche « EDMUS » était utilisée à chaque fois pour colliger les données cliniques et IRM. Les patients traités par Fingolimod étaient suivis de manière différente, puisque la galénique permettait une prise en charge ambulatoire, avec la prise d'un comprimé par jour. Le suivi était donc assuré de manière semestrielle par le neurologue praticien hospitalier ou le neurologue de ville, ou de manière plus rapprochée si l'état de santé du patient le nécessitait.

3. Les critères d'analyse

Les critères de jugement principaux :

- La proportion de patients avec au moins une poussée sur les deux ans de suivi. Une poussée de SEP était définie par un nouveau symptôme ou une exacerbation neurologique en l'absence de fièvre ou d'infection pendant une durée d'au moins 24 heures.

- La proportion de patients avec une majoration du score EDSS sur les deux ans ou l'aggravation du score EDSS entre l'instauration et les deux ans de suivi.
- La proportion de patients avec une lésion gadolinium positive à l'IRM sur les deux ans de suivi. Ici on considère une lésion sur l'IRM à un an ou à deux ans (ou les deux), mais pas uniquement une lésion sur l'IRM à 2 ans.
- La proportion de patients avec de nouvelles lésions T2 à l'IRM sur les deux ans de suivi (même remarque que pour le critère ci-dessus).

Les critères de jugement secondaires :

- La proportion de patients avec au moins une poussée dans la première année et dans la deuxième année de suivi.
- La proportion de patients avec une majoration de l'EDSS à 1 an.
- La proportion de patients avec une lésion IRM qui prenait le gadolinium à 1 an et sur la deuxième année.
- La proportion de patients avec une nouvelle lésion T2 sur l'IRM la première année et la deuxième année.

4. Analyses statistiques

Les statistiques de l'étude ont été réalisées en intention de traiter, sans exclure les patients qui avaient changé de traitement pendant le suivi de deux ans. Les données quantitatives de l'étude descriptive ont été présentées sous la forme de moyenne avec écart-type. Les données qualitatives ont été présentées sous la forme d'effectif de proportion.

Les comparaisons des données qualitatives, comme la durée de la maladie avant l'instauration du traitement, ou le score EDSS, ont été réalisées avec un t-test. Les comparaisons de données qualitatives comme le sexe, les lésions gadolinium positives, ou la proportion de patients ayant réalisés une poussée dans les deux ans ont été analysées avec un test du Chi². Quand un sous-groupe du tableau de contingence avait un effectif inférieur ou égal à 5, un test de Yates était fait en plus du Chi². Le seuil de significativité était défini pour « p » inférieur ou égal à 0,05.

Pour l'analyse qui comparait les critères de jugement à l'instauration à 1 an puis à 2 ans de suivi dans chaque groupe de traitement, de manière « intra individuelle », des tests statistiques pour données appariées ont été utilisés. Les variables quantitatives étaient analysées avec un T-test pour données appariées et les variables qualitatives étaient analysées avec un test exact de Fisher.

Afin de comparer les quatre critères d'évaluation chez les patients traités par Fingolimod ou Natalizumab à un an et à deux ans de l'initiation du traitement, quatre facteurs de confusion définis préalablement ont été pris en considération dans les analyses. Ces derniers ont été déterminés selon des arguments médicaux sans aucune sélection statistique. Pour étudier les critères d'intérêt, deux méthodes alternatives ont été utilisées: des régressions logistiques multivariées simples et 2) des régressions logistiques univariées pondérées inversement sur un score de propension. Cette deuxième méthode a été utilisée pour minimiser l'impact de la non-randomisation sur l'estimation de l'effet des traitements. Ces deux approches ont été mises en place simultanément pour s'assurer de la robustesse des résultats.

Pour estimer la fonction de survie (délai d'apparition de la première poussée) des individus traités par Fingolimod ou Natalizumab, une courbe de Kaplan-Meier a été tracée. Pour étudier les facteurs de risque d'une apparition précoce d'une première poussée, un modèle de Cox multivarié a été réalisé. Ce dernier incluait comme variable d'ajustement, outre la nature du traitement, les quatre facteurs de confusion définis préalablement.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel R. le seuil de significativité retenu a été celui standard de 5%.

Résultats

Nous avons tout d'abord étudié les données démographiques de la cohorte, puis les résultats à 2 ans des critères principaux et secondaires, avec une analyse statistique classique pour chacun des deux groupes et pour les deux groupes entre eux. Nous avons ensuite réalisé une analyse multi variée, ainsi que du score de propension pour la comparaison des deux groupes sur les critères de jugement principaux.

1. Données démographiques

Dans la cohorte EDMUS Nantaise, 212 patients ont reçu au moins une fois un traitement par Fingolimod ou Natalizumab entre le 01/01/2007 et 01/01/2013. Au total, 122 patients étaient éligibles pour les critères d'inclusion soit 49 (40,2%) patients dans le groupe Fingolimod et 73 (59,8%) dans le groupe Natalizumab (Figure 1). Les patients exclus avaient soit une autre forme de SEP (21 patients), un EDSS supérieur à 5,5 à l'inclusion (4 patients), soit avaient reçu un autre traitement de seconde intention (53 patients), ou n'avaient pas bénéficié d'IRM à l'inclusion (11 patients).

Les données démographiques, ainsi que les données cliniques et morphologiques sont présentées dans le tableau 1. Sur les 122 patients inclus, 90 étaient des femmes soit 74%. L'âge à l'instauration du traitement était de $37,2 \pm 9,1$ ans en moyenne avec un minimum de 19 ans pour un maximum de 59 ans. La durée de la maladie était de $8,1 \pm 6,9$ ans en moyenne avant l'introduction du traitement d'intérêt. 109 patients avaient reçu un traitement immunosuppresseur avant, soit 89,3%.

Concernant les données cliniques, le score EDSS à l'inclusion était de $2,70 \pm 1,3$. Le pourcentage de patients ayant un score EDSS compris entre 3,0 et 5,5 était de 47,5%. Le nombre de patients ayant fait au moins une poussée de SEP dans l'année, avant

l'instauration du traitement était de 97 (79,5%), il était de 57 (46,7%) pour deux poussées ou plus. Pour les données morphologiques, 45 patients (36,9%) avaient au moins une lésion positive en séquence T1 après injection de produit de contraste sur l'IRM.

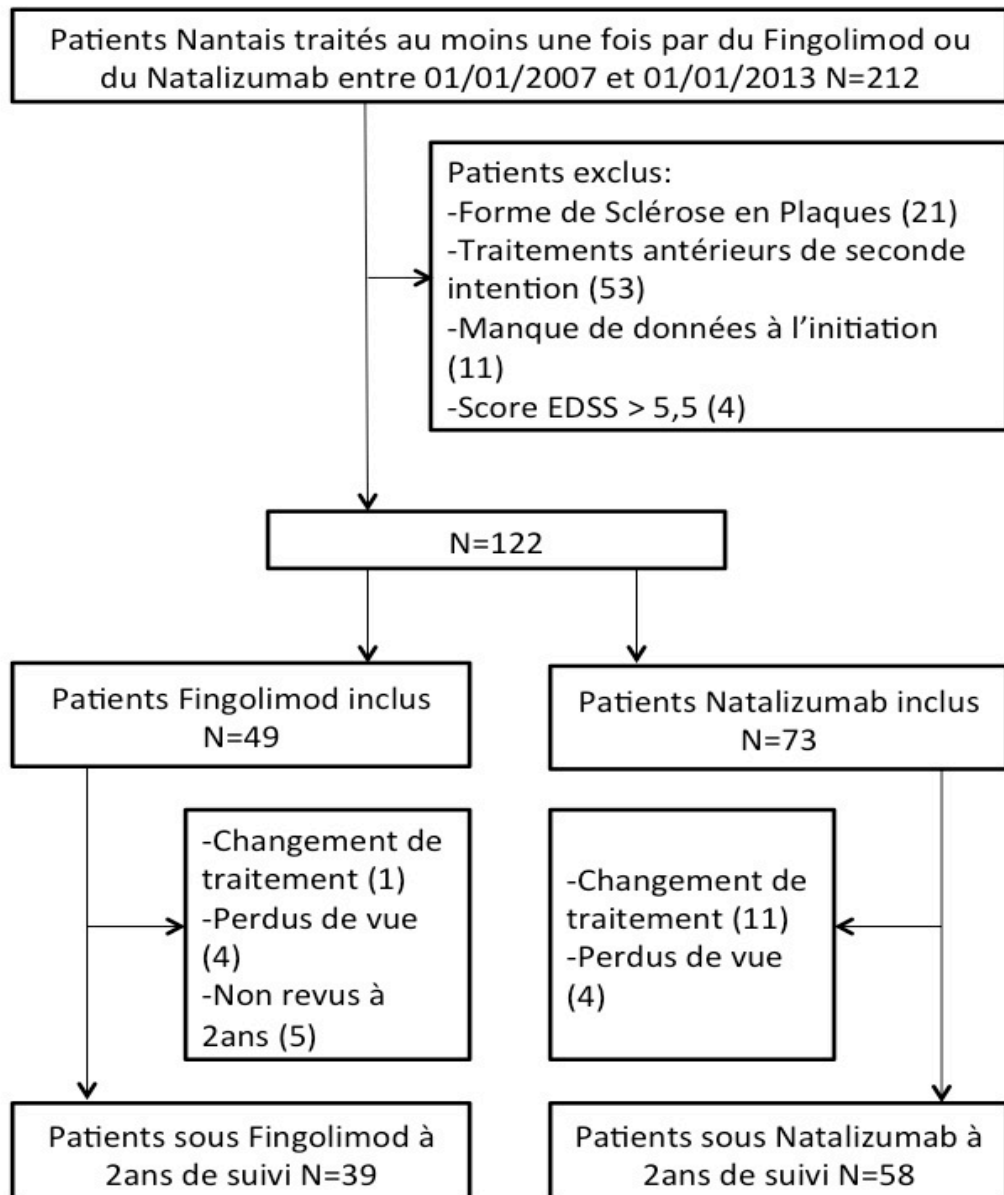


Figure 1 : Organigramme de l'étude

Dans le groupe Fingolimod, il y avait 33 femmes (67,3%) et 57 (78,1%) dans le groupe Natalizumab. On ne notait pas de différence significative entre ces deux groupes ($p=0,186$), malgré une proportion distincte. Ce résultat reste cliniquement intéressant puisque les hommes touchés par la maladie ont souvent un pronostic plus défavorable. L'âge du patient et la durée d'évolution de la maladie avant l'instauration du traitement étaient sensiblement comparables sans qu'une différence significative ne soit mise en évidence ($p=0,559$ et $p=0,956$ respectivement). Il en était de même pour la prise d'un traitement immunosuppresseur antérieur ($p=0,641$).

La comparaison des données cliniques à l'initiation entre les deux groupes mettait en évidence de manière significative une différence entre les scores EDSS qui étaient plus élevés dans le groupe Natalizumab ($2,35\pm 1,26$ vs $2,94\pm 1,28$, $p=0,015$) (Figure 2) et avec un pourcentage de patient avec un score compris entre 3,0 et 5,5 plus important (34,6% vs 56,1%, $p=0,019$). On notait également une différence significative entre le nombre de patients des deux groupes ayant présenté au moins une poussée de SEP dans l'année qui précède le traitement. Ce nombre était là encore plus élevé dans le groupe Natalizumab (34 soit 69,3% vs 63 soit 86,3%, $p=0,023$). Le nombre de patients ayant présenté au moins deux poussées dans l'année qui précède l'instauration n'était pas significativement différent entre les deux groupes.

Pour les données IRM, le nombre de patients avec une lésion positive après injection de produit de contraste en séquence T1, était de 15 (30,6%) dans le groupe Fingolimod et de 30 (42%) dans le groupe Natalizumab. Cette différence même si elle n'est pas significative ($p=0,239$) restait intéressante à signaler et à prendre compte puisqu'elle témoignait directement de l'activité de la maladie.

Au total, l'analyse de ces données montrait donc des données démographiques sensiblement identiques (âge à l'instauration, durée de la maladie, traitement antérieur), mais suggérait également que les critères cliniques et morphologiques étaient plus sévères dans le groupe Natalizumab (score EDSS, lésion active, poussées antérieures), avec des patients qui étaient donc probablement plus handicapés par la maladie.

Tableau 1 : Données démographiques à l'instauration du traitement

| Données démographiques | Total | Fingolimod | Natalizumab | p value |
|--|-------------|--------------|-------------|---------|
| Patients inclus | 122 | 49 | 73 | |
| Femmes en nombre (%) | 90 (73,7) | 33 (67,3) | 57 (78,1) | 0,186 |
| Age à l'instauration du traitement en moyenne d'année (SD) | 37,23 (9,1) | 36,64 (8,17) | 37,62 (9,6) | 0,5489 |
| Durée de la maladie à l'instauration en moyenne d'année (SD) | 8,16 (6,9) | 8,11 (7,39) | 8,19 (6,6) | 0,9566 |
| Score EDSS en moyenne (SD) | 2,7 (1,3) | 2,35 (1,26) | 2,93 (1,28) | 0,015 |
| Score EDSS compris entre 3,0 et 5,5 inclus en nombre (%) | 58 (47,5) | 17 (34,7) | 41 (56,1) | 0,019 |
| Traitement antérieur immunomodulateur en nombre (%) | 109 (89,3) | 43 (87,7) | 66 (90,4) | 0,641 |
| Poussée dans l'année avant l'initiation en nombre de patient : | | | | |
| Au moins une poussée dans l'année qui précède le traitement (%) | 97 (79,5) | 34 (69,3) | 63 (86,3) | 0,023 |
| Au moins deux poussées dans l'année qui précède le traitement (%) | 57 (46,7) | 20 (40,8) | 37 (50,6) | 0,284 |
| Lésion gadolinium positive sur l'IRM à l'instauration en nombre (%) | 45 (36,9) | 15 (30,6) | 30 (42) | 0,239 |

Les variables quantitatives sont données avec leurs Ecart-types (ET) et sont analysées avec un T-test. Les variables qualitatives sont données avec leurs pourcentages et sont analysées avec un test de Chi2.

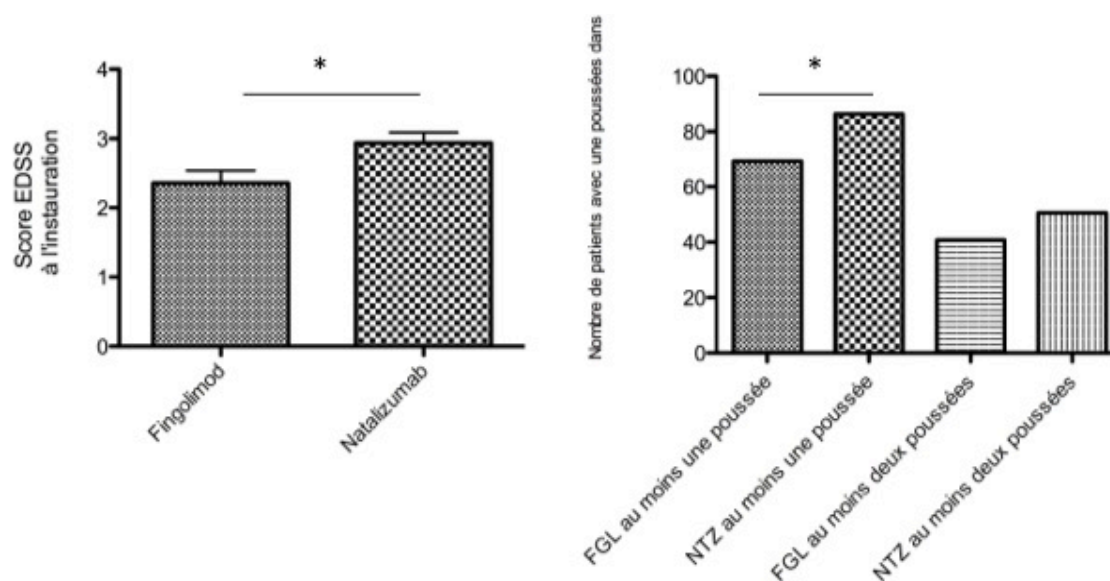


Figure 2 : Données cliniques à l'instauration du traitement

A gauche, il existe une différence significative du score EDSS à l'instauration du traitement entre les deux groupes (2,35±1,26 vs 2,93±1,28, p=0,015). A droite, le nombre de patients ayant fait au moins une poussée dans l'année avant l'instauration du traitement, résultats significatifs (69,3% vs 86,3%, p=0,023).

2. Etude de l'évolution des patients dans les deux groupes

Sur les 122 patients inclus, 112 étaient toujours traités à 1 an, soit 46 (93,9%) dans le groupe Fingolimod et 66 (90,4%) dans le groupe Natalizumab. A 2 ans, 97 patients étaient toujours traités, 39 (79,6%) et 58 (79,5%) respectivement. Les analyses des critères principaux et secondaires cliniques et morphologiques ont été réalisées sur des sous-groupes de totaux de patients différents du fait de données manquantes. Ces différents sous-groupes sont récapitulés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Récapitulatif des sous groupes utilisés pour les différentes analyses

| Sous groupes en fonction des données manquantes | Total | Fingolimod | Natalizumab |
|--|--------------|-------------------|--------------------|
| Nombre de patients toujours traités à 1 an (%) | 112 (91,8) | 46 (93,8) | 66 (90,4) |
| Nombre de patients toujours traités à 2 ans (%) | 97 (79,5) | 39 (79,5) | 58 (79,4) |
| Nombre de patients pour l'EDSS à 1 an (%) | 122 (100) | 49 (100) | 73 (100) |
| Nombre de patients pour l'EDSS à 2 ans (%) | 112 (91,8) | 42 (85,7) | 70 (95,8) |
| Nombre de patients pour au moins une poussée à 1 an (%) | 120 (98,3) | 49 (100) | 71 (97,2) |
| Nombre de patients pour au moins une poussée à 2 ans (%) | 113 (92,6) | 43 (87,7) | 70 (95,8) |
| Nombre de patients pour l'IRM à 1 an (%) | 118 (96,7) | 47 (95,9) | 71 (97,2) |
| Nombre de patients pour IRM à 2 ans (%) | 100 (96,7) | 35 (71,4) | 65 (89) |

Critère clinique sur le score EDSS :

Dans le groupe Fingolimod, la moyenne du score EDSS à l'instauration du traitement était de $2,35 \pm 1,26$ puis $2,27 \pm 1,36$ à 1 an et enfin $2,04 \pm 1,36$ sur le suivi à 2 ans. La comparaison des moyennes des scores EDSS de l'initiation et à 1 an de suivi, ainsi que la comparaison entre l'initiation et 2 ans de suivi, ne montrait pas de différence significative dans ces moyennes. On observait néanmoins une tendance à la diminution du score EDSS au fil des mois, passant de 2,35 à 2,04 (Figure 3).

Dans le groupe Natalizumab, les moyennes étaient respectivement de $2,94 \pm 1,28$, $2,94 \pm 1,23$ et $2,87 \pm 1,54$. La comparaison de ces moyennes ne montrait pas de différence significative entre celles-ci.

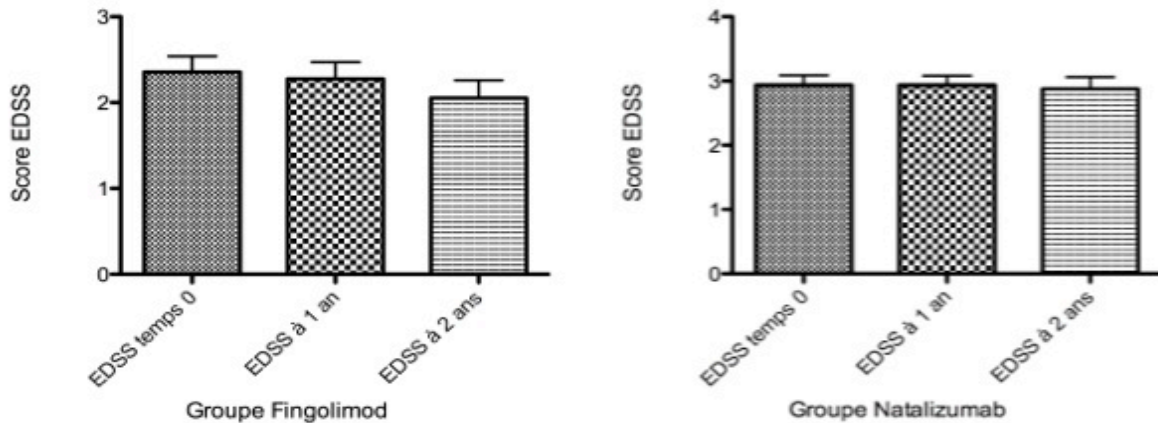


Figure 3 : Evolution du score EDSS de l'instauration du traitement jusqu'à 2 ans de suivi.
A gauche, on observait le score EDSS exprimé en moyenne à l'instauration (temps 0), à 1 an puis 2 ans pour le groupe de patients traités par Fingolimod. Ces moyennes ont été analysées par T-test pour données appariées. A droite, résultats pour le groupe Natalizumab. Ces résultats ne mettaient pas en évidence de différence significative entre les temps de suivi.

Critère clinique sur le nombre de poussées :

Dans le groupe Fingolimod, on notait que 69,3% des patients suivis avaient fait au moins une poussée de SEP dans l'année qui précédait l'instauration du traitement, 30,6% à 1 an et 46,5% à 2 ans. L'analyse statistique montrait une diminution significative entre le nombre de patients ayant fait une poussée avant l'instauration et entre la première année ($p=0,031$), mais pas pour la deuxième année (Figure 4). De même dans le groupe Natalizumab, on notait que 86,3% des patients avaient fait au moins une poussée de SEP dans l'année avant l'instauration, 30,9% à 1 an et 40% à 2 ans. On retrouvait une diminution significative de patients ayant fait une poussée entre l'instauration et le suivi à 1 an ($p=0,0005$) mais aussi entre l'instauration et le suivi à 2 ans ($p=0,0066$) (Figure 4).

L'analyse du nombre de patients ayant fait une poussée de SEP dans la première année de suivi contre la deuxième année de suivi, 30,6% vs 20,9% dans le groupe Fingolimod et 30,9% vs 18,5% dans le groupe Natalizumab, n'avait pas permis de montrer une différence significative entre les deux années de suivi ($p=0,495$ et $p=0,25$ respectivement) (Figure 5)

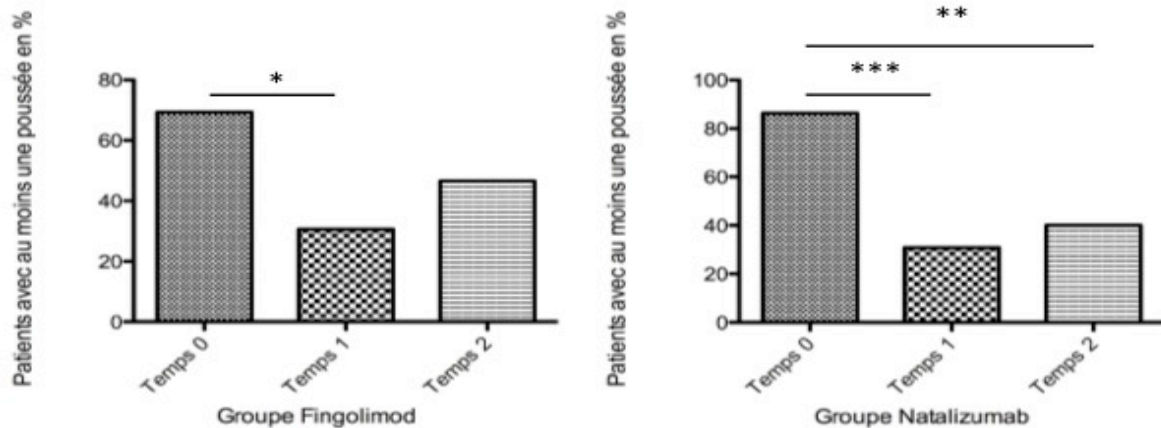


Figure 4 : Evolution du pourcentage de patients ayant fait au moins une poussée de SEP. Les résultats sont présentés en pourcentages car les sous-groupes ne sont pas du même nombre d'échantillons. Temps 0 représentait le nombre de patients ayant fait une poussée dans l'année qui précédait l'instauration du traitement, Temps 1 le suivi à 1 an et Temps 2 le suivi à 2 ans. A gauche groupe Fingolimod, il existait une diminution significative du nombre de patients ayant subi une poussée entre le Temps 0 et le Temps 1 (69,3% vs 30,6% $p=0,031$). A droite groupe Natalizumab, on notait une diminution significative entre Temps 0 et Temps 1 (86,3% vs 30,9%, $p=0,0005$) mais aussi entre Temps 0 et Temps 2 (86,3% vs 40%, $p=0,006$).

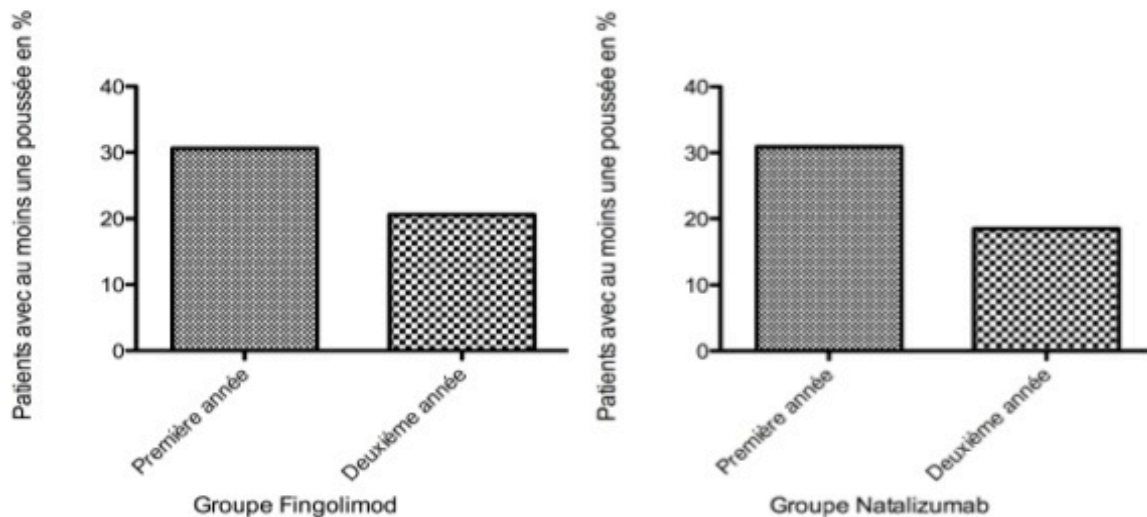


Figure 5 : Comparaison du nombre de patients ayant fait une poussée entre la première et la deuxième année de suivi. Les résultats sont présentés en pourcentages. Quelque soit le soit le groupe, on ne constatait pas de différence significative entre le nombre de patients ayant fait une poussée dans la première année ou dans la deuxième année de suivi.

Critères morphologiques IRM :

Seul le critère « nouvelle lésion IRM après injection de produit de contraste » a été analysé dans cette partie, puisque le critère « nouvelle lésion IRM en séquence T2 » ne faisait pas partie des données morphologiques initiales.

Dans le groupe Fingolimod, 30,6% des patients avaient une lésion prenant le contraste en séquence T1 sur l'IRM avant l'instauration du traitement, 10,6% au suivi à 1 an et 20,0% à 2 ans. On ne notait pas de différence significative sur ce pourcentage de patients entre l'IRM à l'instauration et l'IRM à 1 an ($p=0,08$) et de même entre l'IRM à l'instauration et celle à 2 ans de suivi ($p=0,47$). Dans le groupe Natalizumab, on retrouvait 41,1% des patients sur l'IRM à l'instauration, 7,0% à 1 an et 4,6% à 2 ans. La comparaison des deux IRM de suivi avec celle de l'instauration montrait une très nette diminution du pourcentage de patients avec une lésion gadolinium ($p<0,0001$ à 1 an et à 2 ans) (Figure 6).

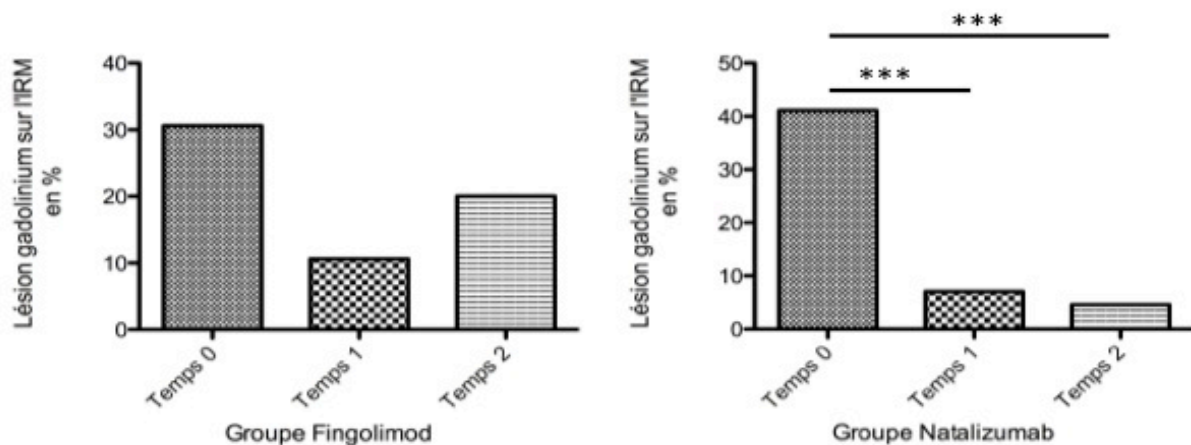


Figure 6 : Evolution du pourcentage de patients avec une lésion gadolinium positive pour chaque traitement. Les résultats sont exprimés en pourcentages. Le Temps 0 correspondait à l'IRM à l'instauration du traitement, le Temps 1 à l'IRM réalisée à 1 an de suivi et le Temps 2 à 2 ans de suivi. A gauche dans le groupe Fingolimod, on ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes comparés. A droite dans le groupe Natalizumab, il existait une diminution du pourcentage de patients avec une lésion IRM gadolinium entre l'instauration et le Temps 1 (41,1% vs 7,0%, $p<0,0001$) et entre l'instauration et le Temps 2 (41,1% vs 4,6%, $p<0,0001$).

La comparaison du pourcentage de patients avec une lésion gadolinium positive sur l'IRM, entre la première année de suivi et la deuxième année de suivi, ne montrait pas de différence significative entre les traitements. On constatait tout de même une certaine tendance à la diminution de ce pourcentage au profit de la seconde année de suivi (Figure 7).

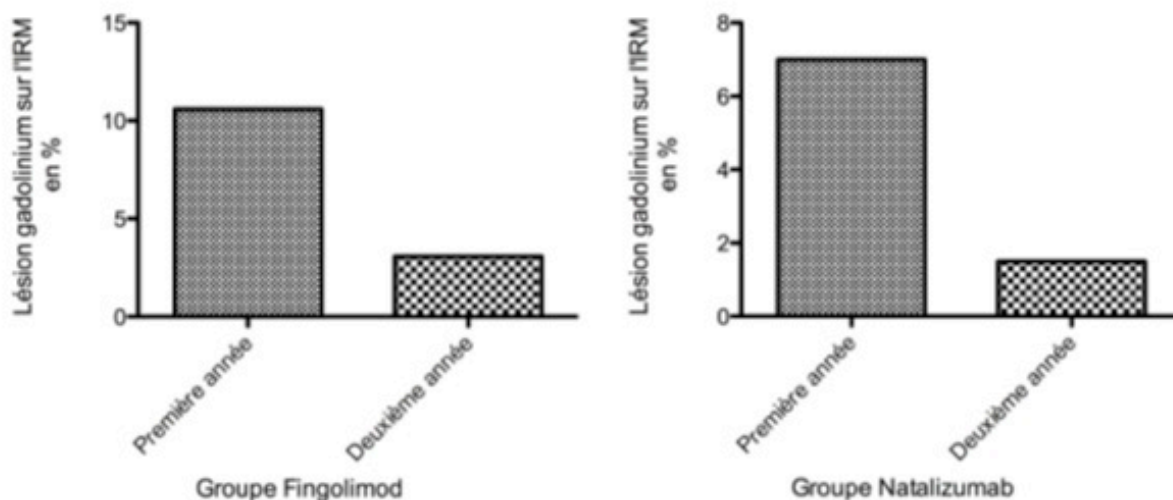


Figure 7 : Comparaison du nombre patients ayant une lésion gadolinium sur l'IRM entre les deux années de suivi. Les résultats sont exprimés en pourcentages. Quelque soit le groupe, on n'observait pas de différence significative entre les deux années de suivi.

Pour résumer, l'initiation des deux traitements était responsable d'un meilleur contrôle de la maladie, que ce soit sur le plan clinique avec une diminution du pourcentage de patients ayant réalisé une poussée de SEP, mais aussi sur le plan morphologique principalement dans le groupe Natalizumab, qui montrait une franche diminution du pourcentage de patients avec une lésion gadolinium sur l'IRM à 1 an et 2 ans de suivi.

3. Comparaison des critères de jugement principaux et secondaires entre les deux groupes de traitement

Cette analyse reprenait les différents critères de jugement primaires et secondaires pour les comparer entre eux, afin de déterminer une éventuelle supériorité d'un des deux traitements sur le contrôle de la maladie.

Critères de jugement cliniques :

La comparaison du pourcentage de patients ayant fait au moins une poussée de SEP dans les deux ans de suivi entre chaque traitement, ne mettait pas en évidence de différence significative (46,5% pour le groupe Fingolimod vs 40,0% pour le groupe Natalizumab, $p=0,496$). La comparaison du pourcentage de poussées entre les deux groupes de traitements dans la première année de suivi (30,6% vs 30,9%, $p=0,965$) et dans la deuxième année de suivi (20,9% vs 18,57%, $p=0,518$) ne permettait pas de conclure à une différence significative. Ces données sont résumées dans le tableau 3.

Concernant le score EDSS, la comparaison des moyennes des scores à deux ans de suivi entre les deux traitements montrait un résultat significativement plus élevé dans le groupe Natalizumab ($2,04\pm 1,36$ vs $2,87\pm 1,54$, $p=0,004$). Cette différence significative existait déjà sur la comparaison des scores à 1 an de suivi ($2,27\pm 1,36$ vs $2,94\pm 1,23$, $p=0,007$). Pour tenter de s'affranchir d'un nombre trop important de patients avec un score EDSS élevé à l'initiation dans le groupe Natalizumab, le critère « aggravation de l'EDSS » comparant l'évolution de l'EDSS entre l'initiation et le suivi a été utilisé. Cette comparaison de patients qui ont aggravé leur score EDSS à 2 ans de suivi, ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes de traitements (26,2% groupe Fingolimod vs 34,3% groupe Natalizumab, $p=0,371$) (Tableau 3).

Tableau 3 : Comparaison des critères de jugement cliniques

| Critères de jugement cliniques à 1 an et 2 ans | Total | Fingolimod | Natalizumab | p value |
|--|-------------|-------------|--------------|---------|
| Nombre de patients étudiés pour l'EDSS à 1 an | 122 | 49 | 73 | |
| Comparaison des moyennes d'EDSS à 1 an (ET) | 2,67 (1,32) | 2,27 (1,36) | 2,938 (1,23) | 0,007 |
| Aggravation de l'EDSS à 1 an (%) | 31 (25,4) | 8 (16,3) | 23 (31,5) | 0,059 |
| Nombre de patients étudiés pour l'EDSS à 2 ans | 112 | 42 | 70 | |
| Comparaison des moyennes d'EDSS à 2 ans (ET) | 2,57 (1,53) | 2,04 (1,37) | 2,87 (1,54) | 0,004 |
| Aggravation de l'EDSS entre 1 et 2 ans (%) | 27 (24,1) | 9 (21,4) | 18 (25,7) | 0,607 |
| Aggravation de l'EDSS à 2 ans (%) | 35 (31,2) | 11 (26,2) | 24 (34,3) | 0,371 |
| Nombre de patients étudiés pour poussées à 1 an | 120 | 49 | 71 | |
| Au moins une poussée dans l'année après l'instauration (%) | 37 (30,8) | 15 (30,6) | 22 (31) | 0,965 |
| Au moins deux poussées dans l'année après l'instauration (%) | 6 (5,0) | 2 (4,1) | 4 (5,6) | 0,966 |
| Nombre de patients étudiés pour poussées à 2 ans | 113 | 43 | 70 | |
| Au moins une poussée dans la deuxième année après l'instauration (%) | 22 (19,4) | 9 (20,9) | 13 (18,5) | 0,518 |
| Au moins deux poussées dans la deuxième année après l'instauration (%) | 5 (4,4) | 1 (2,32) | 4 (5,7) | 0,704 |
| Au moins une poussée dans les deux ans après l'instauration (%) | 48 (42,5) | 20 (46,5) | 28 (40,0) | 0,495 |
| Au moins deux poussées dans les deux ans après l'instauration (%) | 17 (15,0) | 7 (16,2) | 10 (14,3) | 0,773 |

Les variables quantitatives sont données avec leurs Ecart-types (ET) et sont analysées avec un T-test. Les variables qualitatives sont données avec leurs pourcentages et sont analysées avec un test de Chi2.

Critères de jugement IRM :

La comparaison des pourcentages de patients ayant une lésion, prenant le produit de contraste en séquence T1 sur l'IRM entre le groupe Fingolimod et le groupe Natalizumab sur les 2 ans de suivi, retrouvait une différence significative en défaveur du groupe Fingolimod (20,0% vs 4,62%, $p=0,036$). On ne notait par contre pas de différence significative entre le pourcentage de patients avec une lésion gadolinium positive sur l'IRM à 1 an et à 2 ans de suivi, entre les deux groupes (Tableau 4).

Concernant l'apparition de nouvelles lésions T2 sur le suivi de 2 ans, on notait une augmentation significative de lésions dans le groupe Fingolimod (40,6% vs 7,69%, $p=0,001$). La comparaison de l'apparition de lésion T2 sur l'IRM à 1 an retrouvait le même résultat (29,8% vs 5,6%, $p=0,001$). Sur l'IRM à 2 ans les résultats ne sont pas significatifs (12,5% vs 3,1%, $p=0,216$) (Tableau 4)

Les résultats concernant les critères de jugement principaux sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 4 : Comparaison des critères de jugement IRM

| Critères de jugement sur l'IRM | Total | Fingolimod | Natalizumab | p value |
|---|-----------|------------|-------------|---------|
| Nombre de patients étudiés pour l'IRM à 1 an | 118 | 47 | 71 | |
| Lésion gadolinium positive à 1 an (%) | 10 (8,4) | 5 (10,6) | 5 (7,0) | 0,492 |
| Nouvelle lésion T2 à 1 an (%) | 18 (15,3) | 14 (29,8) | 4 (5,6) | 0,001 |
| Nombre de patients étudiés pour IRM à 2 ans | 100 | 35 | 65 (89,0) | |
| Lésion gadolinium positive dans la deuxième année (%) | 2 (2,0%) | 2 (6,2) | 1 (1,5) | 0,295 |
| Lésion gadolinium positive dans les deux ans (%) | 9 (9,0) | 7 (20,0) | 3 (4,6) | 0,036 |
| Nouvelle lésion T2 dans la deuxième année (%) | 6 (6,0) | 4 (12,5) | 2 (3,0) | 0,216 |
| Nouvelle lésion T2 dans les deux ans (%) | 18 (18,0) | 13 (40,6) | 5 (7,7) | 0,001 |

Les variables quantitatives sont données avec leurs Ecart-types (ET) et sont analysées avec un T-test. Les variables qualitatives sont données avec leurs pourcentages et sont analysées avec un test de Chi2.

La comparaison des deux groupes de traitement avec une méthode statistique simple a permis de montrer la supériorité du groupe Natalizumab dans le contrôle de la maladie d'un point de vue morphologique, sur le suivi à 2 ans. D'un point de vue clinique, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence.

Tableau 5 : Résumé des critères de jugement principaux cliniques et IRM

| Critères de jugement principaux | Total | Fingolimod | Natalizumab | p value |
|---|-----------|------------|-------------|---------|
| Aggravation de l'EDSS à 2 ans (%) | 35 (31,2) | 11 (26,2) | 24 (34,3) | 0,371 |
| Au moins une poussée dans les deux ans après l'instauration (%) | 48 (42,5) | 20 (46,5) | 28 (40,0) | 0,495 |
| Lésion gadolinium positive dans les deux ans (%) | 9 (9,0) | 7 (20,0) | 3 (4,6) | 0,036 |
| Nouvelle lésion T2 dans les deux ans (%) | 18 (18,0) | 13 (40,6) | 5 (7,7) | 0,001 |

Les variables qualitatives sont données avec leurs pourcentages et sont analysées avec un test de Chi2.

6. Comparaison des deux groupes de traitements avec une analyse multivariée

Un travail de régression logistique a également été réalisé sur les critères de jugement principaux pour essayer de diminuer les biais avec l'analyse des facteurs potentiellement confondants précédemment identifiés, à savoir le sexe des patients, le score EDSS à l'initiation, la présence de lésion gadolinium positive sur l'IRM à l'instauration du traitement, ou la présence d'une poussée dans l'année précédant l'instauration.

Tableau 6 : Analyse multivariée sur les critères de jugement cliniques en fonction des sous-groupes.

Tableau 6A : Analyse multivariée sur le critère « au moins une poussée dans les deux ans de suivi »

| Sous-groupes | Variables | OR ajusté (IC95%) | p value |
|---|-------------|-------------------|---------|
| Traitement | Fingolimod | 1 | - |
| | Natalizumab | 0,77 (0,34-1,75) | 0,536 |
| Sexe | Homme | 1 | - |
| | Femme | 0,93 (0,37-2,32) | 0,879 |
| Au moins une poussée avant l'instauration | Non | 1 | - |
| | Oui | 2,88 (0,93-8,9) | 0,067 |
| Lésion gadolinium positive avant l'instauration | Non | 1 | - |
| | Oui | 0,95 (0,42-2,12) | 0,896 |
| Score EDSS à l'instauration entre 3 et 5,5 | Non | 1 | - |
| | Oui | 1,09 (0,41-2,9) | 0,864 |

Tableau 6B : Analyse multivariée sur le critère « détérioration du score EDSS à deux ans de suivi »

| Sous-groupes | Variables | OR ajusté (IC95%) | p value |
|---|-------------|-------------------|---------|
| Traitement | Fingolimod | 1 | - |
| | Natalizumab | 2,02 (0,88-4,64) | 0,098 |
| Sexe | Homme | 1 | - |
| | Femme | 0,83 (0,33-2,05) | 0,683 |
| Au moins une poussée avant l'instauration | Non | 1 | - |
| | Oui | 1,09 (0,39-3,01) | 0,874 |
| Lésion gadolinium positive avant l'instauration | Non | 1 | - |
| | Oui | 0,39 (0,17-0,89) | 0,025 |
| Score EDSS à l'instauration entre 3 et 5,5 | Non | 1 | - |
| | Oui | 0,38 (0,13-1,1) | 0,074 |

Les Odds ratios (OR) sont exprimés avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95%

D'un point de vue clinique, après l'ajustement de l'odds ratio (OR), on n'observait pas de différence significative entre les deux traitements sur les deux critères de jugement à deux ans de suivi (Tableau 6).

L'analyse du critère « lésion gadolinium positive » sur une des deux IRM du suivi de 2 ans, retrouvait un OR très favorable dans le groupe Natalizumab, 0,11 (IC 0,02-0,61 et $p=0,011$). Les autres données pour ce critère n'étaient pas liées à un OR significatif. De même le critère « nouvelle lésion T2 sur l'IRM » mettait en évidence un OR très protecteur du Natalizumab à 0,11 (IC 0,03-0,38 et $p<0,001$). Le fait d'avoir réalisé au moins une poussée avant l'instauration était lié à un OR élevé à 4,46 (IC 0,79-25,14), mais ce résultat n'est pas significatif avec un petit p à 0,09 (Tableau 7).

Tableau 7 : Analyse multivariée sur les critères de jugement morphologiques en fonction des sous-groupes.

Tableau 7A : Analyse multivariée sur le critère « une lésion gadolinium sur l'IRM »

| Sous-groupes | Variables | OR ajusté (IC95%) | p value |
|---|-------------|-------------------|---------|
| Traitement | Fingolimod | 1 | - |
| | Natalizumab | 0,11 (0,02-0,61) | 0,011 |
| Sexe | Homme | 1 | - |
| | Femme | 0,38 (0,08-1,82) | 0,228 |
| Au moins une poussée avant l'instauration | Non | 1 | - |
| | Oui | 1,5 (0,25-9,09) | 0,656 |
| Lésion gadolinium positive avant l'instauration | Non | 1 | - |
| | Oui | 1,11 (0,22-5,51) | 0,897 |
| Score EDSS à l'instauration entre 3 et 5,5 | Non | 1 | - |
| | Oui | 2,8 (0,54-14,65) | 0,222 |

Tableau 7B : Analyse multivariée sur le critère « une nouvelle lésion T2 sur l'IRM »

| Sous-groupes | Variables | OR ajusté (IC95%) | p value |
|---|-------------|-------------------|---------|
| Traitement | Fingolimod | 1 | - |
| | Natalizumab | 0,11 (0,03-0,38) | <0,001 |
| Sexe | Homme | 1 | - |
| | Femme | 0,53 (0,15-1,9) | 0,330 |
| Au moins une poussée avant l'instauration | Non | 1 | - |
| | Oui | 4,46 (0,79-25,14) | 0,09 |
| Lésion gadolinium positive avant l'instauration | Non | 1 | - |
| | Oui | 1,04 (0,3-3,54) | 0,952 |
| Score EDSS à l'instauration entre 3 et 5,5 | Non | 1 | - |
| | Oui | 1,28 (0,32-5,14) | 0,727 |

Les Odds ratios (OR) sont exprimés avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95% et les analyses statistiques sont réalisées avec un test de Wald

7. Comparaison des deux groupes avec un score de propension

Toujours dans la même optique de diminuer les facteurs de confusion et pour augmenter la comparabilité des deux groupes, nous avons utilisé une deuxième méthode statistique basée sur la réalisation d'un score de propension ou méthode IPTW (pondération inverse sur le score de propension). Seuls les critères de jugement principaux ont été analysés (Tableau 8), car il n'y avait pas assez d'effectifs de patients dans les sous-groupes des critères secondaires à 1 an et pour la deuxième année seule, pour réaliser les analyses.

Pour le critère « au moins une poussée sur les deux ans de suivi », on retrouvait un odds ratio (OR) à 0,74 avec un intervalle de confiance (IC) entre 0,43 et 1,26 en faveur d'un effet protecteur de Natalizumab. Ce résultat n'était pas significatif avec un petit p à 0,268. Le deuxième critère clinique qui portait sur la dégradation de l'EDSS après 2 ans de suivi montrait un OR à 1,92, significativement en défaveur du Natalizumab (IC 1,13-3,28 et p=0,016).

Pour les critères morphologiques IRM « lésion gadolinium » et « nouvelle lésion T2 », on retrouvait respectivement des OR en faveur d'une franche protection du Natalizumab, 0,11 (IC 0,03-0,37 et p<0,001) et 0,12 (IC 0,05-0,27 et p<0,001).

Tableau 8 : Critères de jugement principaux analysés avec un score de propension IPTW

| Critères de jugement principaux | Traitement | OR (95%IC) | p value |
|---|-------------|------------------|---------|
| Au moins une poussée sur deux ans de suivi | Fingolimod | 1 | - |
| - | Natalizumab | 0,74 (0,43-1,26) | 0,268 |
| Déterioration de l'EDSS sur les deux ans de suivi | Fingolimod | 1 | - |
| - | Natalizumab | 1,92 (1,13-3,28) | 0,016 |
| Lésion gadolinium sur IRM | Fingolimod | 1 | - |
| - | Natalizumab | 0,11 (0,03-0,37) | <0,001 |
| Nouvelle lésion T2 sur IRM | Fingolimod | 1 | - |
| - | Natalizumab | 0,12 (0,05-0,27) | <0,001 |

Les odds ratios (OR) sont exprimés avec leurs intervalles de confiance (IC) et les analyses statistiques sont réalisées avec un test Wald.

8. Analyse de survie

Une analyse de survie a été réalisée, à l'aide d'un modèle de Cox, pour intégrer les éventuelles censures pendant la durée du suivi. Le critère d'analyse était la survenue d'une première poussée pour chaque patient suivi entre les deux groupes.

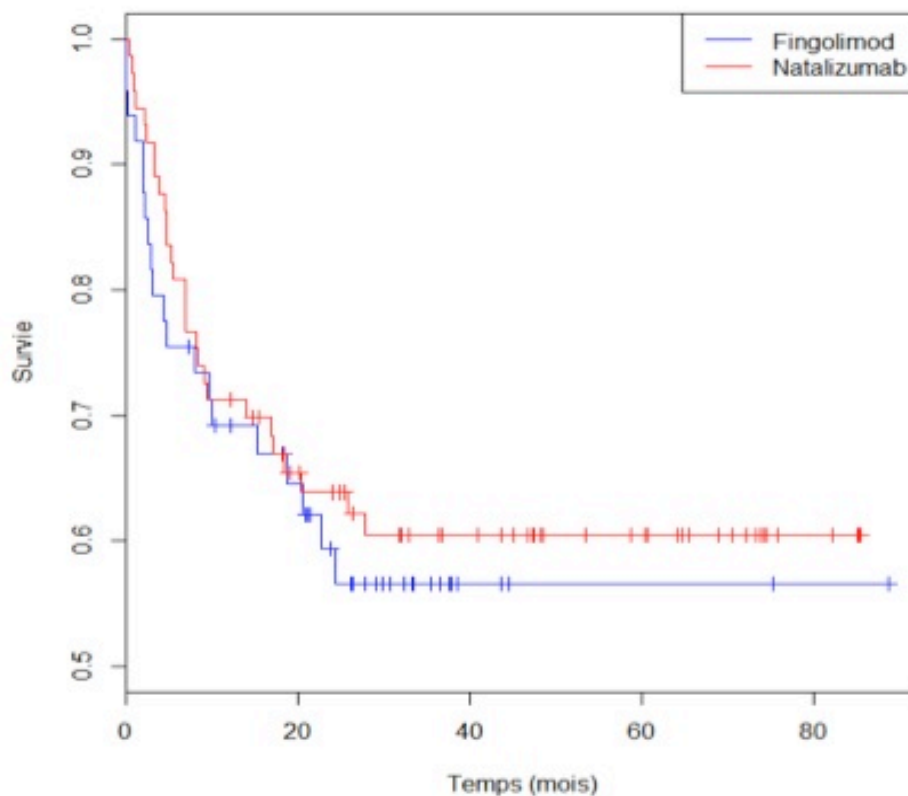


Figure 8 : Courbe de survie basée sur la réalisation d'une première poussée en fonction du temps en mois : Absence de différence significative entre la progression des deux courbes. Les traits verticaux représentent les censures.

La réalisation du modèle de Cox n'avait pas permis de mettre en évidence de différence significative sur le temps de survenue d'une première poussée entre le Fingolimod et le Natalizumab (Hazard Ratio ajusté en faveur du Natalizumab 0,74 mais petit p égale 0,319 non significatif) (Figure 8).

L'analyse du Modèle de Cox multivarié sur le délai d'apparition d'une poussée retrouve un résultat significatif pour la variable « au moins une poussée avant l'instauration du traitement », avec un risque accru de faire une poussée sur 2 ans (HR 2,65 et petit p 0,046) (Tableau 9).

Tableau 9 : Modèle de Cox multivarié sur le délai d'apparition d'une poussée

| Sous-groupes | Variables | HR ajusté (IC95%) | p value |
|--|-------------|-------------------|---------|
| Traitement | Fingolimod | 1 | - |
| | Natalizumab | 0,7403 | 0,319 |
| Sexe | Homme | 1 | - |
| | Femme | 1,0649 | 0,859 |
| Au moins une poussée avant l'instauration | Non | 1 | - |
| | Oui | 2,6513 | 0,046 |
| Lésion gadolinium positive avant l'instauration | Non | 1 | - |
| | Oui | 1,001 | 0,998 |
| Score EDSS à l'instauration entre 3 et 5,5 | Non | 1 | - |
| | Oui | 1,0693 | 0,858 |

Discussion

Notre étude observationnelle sur la cohorte de patients Nantais atteints de SEP, confirme l'efficacité du Fingolimod et du Natalizumab dans le contrôle de la maladie sur le critère clinique le plus pertinent, à savoir le pourcentage de patients subissant une nouvelle poussée dans l'année et dans les deux ans qui suivent l'instauration du traitement. Elle montre également l'efficacité du Natalizumab sur l'apparition de nouvelles lésions inflammatoires visibles sur l'IRM en séquence T1 avec injection de produit de contraste. La comparaison des deux molécules dans cette cohorte a permis de mettre en évidence une différence d'efficacité sur le plan morphologique avec une diminution de la fréquence des nouvelles lésions inflammatoires et une diminution de la charge lésionnelle en séquence T2 sur l'IRM, toujours en faveur du Natalizumab.

Les données démographiques de notre étude retrouvaient un pourcentage global de femmes de 73,7%, un âge d'instauration du traitement à 37 ans, avec une maladie qui évoluait depuis environ 8 ans. 89% des patients avaient reçu un traitement de première intention. Confavreux dans une étude de 2006, retrouve dans sa cohorte de 1800 patients, 76% de femmes et un début moyen de la maladie à l'âge de 30 ans (Confavreux & Vukusic, 2006). La cohorte nationale Française de patients atteints de SEP RR de l'étude « CEFNA » (Comparaison de l'efficacité Fingolimod vs Natalizumab) du Pr Laplaud retrouve sur les 629 patients étudiés, une proportion de 76% de femmes, avec un âge d'instauration du traitement à 37 ans, pour une durée de la maladie de 8,5 ans en moyenne. 88% des patients ont reçu un traitement antérieur. Les données démographiques de notre cohorte Nantaise étaient donc assez proches et représentatives des données récentes disponibles dans la SEP RR en France et notamment sur l'âge moyen de l'évolution de la maladie, qui est un critère important à prendre en compte lorsque l'on veut étudier l'efficacité d'un médicament. Concernant les données cliniques avant l'instauration des traitements, nous retrouvions un score EDSS en moyenne à 2,70 pour l'ensemble des patients, avec respectivement 2,35 pour le groupe de Fingolimod et 2,93 pour le groupe Natalizumab.

La proportion de patients avec un score EDSS compris entre 3,0 et 5,5 était de 34,7% dans le groupe Fingolimod et de 56,1% dans le groupe Natalizumab. Le pourcentage de patients ayant fait au moins une poussée dans l'année avant l'instauration du traitement, était respectivement de 69% et 86%. L'étude CEFNA montre des scores EDSS à 2,4 pour le Fingolimod et 2,8 pour le Natalizumab avec une proportion similaire de patients avec un score EDSS entre 3,0 et 5,5. Le taux de patients avec au moins une poussée dans l'année avant le début de l'étude est par contre légèrement plus élevé avec respectivement 77% et 90%. Le taux de lésions avec prise de gadolinium sur l'IRM est également plus élevé avec 42% dans le groupe Fingolimod et 57% dans le groupe Natalizumab. Il était de 31% vs 42% dans notre étude. On note donc un score EDSS moyen plus élevé dans le groupe Natalizumab, en comparaison avec la cohorte nationale. Le taux de poussées clinique précédant l'instauration et le taux de lésions gadolinium sur l'IRM est donc globalement un peu plus faible dans notre étude.

Notre étude montrait également une bonne efficacité de ces deux molécules sur la réduction du taux de poussées annuelles à 1 an, mais aussi à 2 ans. Dans le groupe Fingolimod, on retrouvait 69,3% de patients ayant fait une poussée dans l'année avant l'instauration de la molécule, puis une réduction significative à 1 an avec un taux de 30,6% et 46,5% à 2 ans (non significatif). L'étude FREEDOMS obtient de meilleurs résultats avec un taux de poussées à 24 mois évalué à 30% vs 55% pour le groupe placebo (Kappos et al., 2010). L'étude CEFNA retrouve également des taux de poussées annuels plus bas avec 27% à 1 an et 38% à 2 ans. Dans le groupe Natalizumab, on obtenait également un taux annuel de poussées significativement inférieur au taux de l'année avant l'instauration (86,3%) avec 30,9% à 1 an et 40% à deux ans (Barbin et al., 2015). Point différent entre les deux molécules, le taux de lésions T1 gadolinium sur l'IRM était significativement plus faible avec 7% à 1 an et 4,6% à 2 ans vs 42% à l'instauration, alors que l'on notait uniquement une tendance à la réduction du nombre de lésions dans le groupe Fingolimod. L'étude AFFIRM table sur un taux de patients ayant fait au moins une poussée à 23% la première année et 33% à deux ans. Le taux de lésions gadolinium est diminué drastiquement avec seulement 8% à 1 an et 3% à deux ans (Polman et al., 2006). L'étude CEFNA met en évidence une diminution du taux de patients ayant fait au moins une poussée également plus forte que dans notre étude en

passant de 89,9% l'année avant l'introduction vs 21,2% à 1 an et 31% à 2 an. Concernant les lésions gadolinium positives, les résultats sont relativement comparables avec 8,2% la première année et 9% la deuxième année.

Les différences d'efficacité entre notre étude et les études de référence FREEDOMS et AFFIRM peuvent en partie être expliquées par la composition de groupes plus homogènes, puisque ce sont des études randomisées. L'analyse est également différente puisque dans notre étude le patient est son propre témoin, ce qui n'est évidemment pas le cas dans ces études. De plus, la comparaison des IRM à 1 an et 2 ans dans les deux groupes, est aussi intéressante puisqu'elle montrait une tendance à la diminution du nombre de lésions inflammatoires la deuxième année de traitement, 10,6% vs 6,2% pour le Fingolimod et 7% vs 1,5% pour le Natalizumab. Ces résultats sont à considérer prudemment puisque d'une part, ils ne sont pas significatifs et d'autre part, ils ne concernent qu'un trop petit nombre d'IRM, surtout pour l'étude de la deuxième année, mais ils tendent à nous faire penser que ces deux molécules seraient encore plus efficaces sur l'inflammation à moyen terme.

Il n'y a encore que peu d'études comparant l'efficacité de ces deux molécules sur des critères cliniques et IRM. Elles sont de plus toutes observationnelles du fait probablement de l'AMM assez récent du Fingolimod et des difficultés méthodologiques et éthiques de la réalisation d'une étude comparative randomisée sur des molécules de galéniques opposées, avec des effets secondaires distincts. L'étude CEFNA est probablement la plus conséquente et démontre de manière robuste une supériorité du Natalizumab sur le contrôle clinique et morphologique de la maladie. Dans notre étude, la comparaison des deux groupes de traitements avec des méthodes statistiques simples (t-test et chi²) ont permis de démontrer une supériorité du Natalizumab sur le contrôle des critères IRM, nouvelles lésions gadolinium positives à 2 ans et nouvelles lésions T2 à 1 an et 2 ans. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de traitements pour les critères cliniques. Pour diminuer les biais de confusion éventuels, des facteurs de confusion ont été sélectionnés (sexe, poussées dans l'année avant l'instauration, lésion gadolinium dans l'année avant l'instauration, score EDSS entre 3,0 et 5,5), en accord avec les données de la littérature. Ces données ont été analysées en

plus des deux traitements dans une analyse multivariée et un score de propension IPTW, toujours pour diminuer les biais de confusion et de « données manquantes ».

Les OR ajustés de l'analyse multivariée et du score de propension renforçaient les résultats des données brutes avec un facteur très protecteur du Natalizumab sur les critères IRM, nouvelles lésion T2 OR 0,11 ($p < 0,001$) et nouvelles lésion gadolinium positives OR 0,11 ($p = 0,011$) (résultats globalement similaires avec le score de propension). Malgré l'ajustement des biais, l'analyse multivariée ne permettait pas de mettre en évidence de différence clinique sur le taux de poussées et la détérioration du score EDSS entre les deux groupes. Le score de propension retrouvait une légère tendance protectrice sur le nombre de patients ayant fait une poussée dans les deux ans dans le groupe Natalizumab avec un OR ajusté à 0,77 ($p = 0,27$) et de manière paradoxale une détérioration significative de l'EDSS dans le groupe Natalizumab. Ce dernier résultat est assez difficile à expliquer, puisque le nombre de poussées semble moindre et qu'il y a d'autre part beaucoup moins de lésions inflammatoires sur l'IRM et de majoration de la charge lésionnelle. L'explication la plus probable est celle d'un score EDSS à l'inclusion plus élevé dans le groupe Natalizumab. Les patients avaient donc potentiellement une maladie plus grave et plus évolutive. La limite en SEP RR et SEP secondairement progressive était peut être plus tenue. En comparaison, l'étude de Braune et al en 2013, ne montre pas de différence pour les critères de jugement cliniques des deux groupes, avec une efficacité commune, que ce soit pour la progression de la maladie ou le taux de poussées annuel (Braune et al., 2013). Kalincik pour sa part a mis en évidence en utilisant un score de propension une réduction du risque de poussées annuelles, en passant de 1,3 à 0,4 dans le groupe Fingolimod et de 1,5 à 0,2 dans le groupe Natalizumab à 1 an de suivi. Il montre une efficacité supérieure du Natalizumab de 50% par rapport au Fingolimod dans sa cohorte. Il montre également une diminution de la progression du handicap à court terme en faveur du Natalizumab (Kalincik et al., 2015). L'étude CEFNA quant à elle, a mis en évidence avec une analyse multivariée et un score de propension une efficacité significativement supérieure du Natalizumab sur le taux de patients, avec au moins une poussée durant le suivi 30,4% vs 21,1% ($p = 0,0092$) à 1 an et 41,7% vs 30,9% ($p = 0,0059$) à 2 ans, mais pas sur la progression du handicap avec des résultats non significatifs. Le Natalizumab est également plus efficace sur les critères

morphologiques avec significativement moins de lésions gadoliniums positives et T2 à 1 an et 2 ans de suivi (Barbin et al., 2015).

Bien sûr, notre étude comporte des biais. Premièrement le choix d'une étude observationnelle est pourvoyeur de biais de sélection qu'il est difficile d'éviter, tant ils reflètent les pratiques cliniques du centre de l'étude. Le choix du traitement n'était donc pas uniquement lié à l'efficacité de celui-ci, mais plutôt à une association de facteurs cliniques, paracliniques et démographiques du patient. Nous avons également choisi d'inclure tous les patients Nantais avec une SEP RR qui avaient reçu au moins une fois du Fingolimod ou du Natalizumab, en s'affranchissant de la date d'inclusion des patients, pour ainsi bénéficier d'une cohorte plus grande. 40 patients ont été inclus dans le groupe Natalizumab entre 2007 et 2010. Il n'y avait alors pas d'alternative possible en terme de choix du traitement puisque le Fingolimod n'avait pas encore l'AMM. Seuls 3 patients sous Fingolimod ont été inclus dans ce groupe pendant cette période. Ce biais de sélection pose un problème pour la comparaison des deux groupes. Néanmoins, la comparaison de nos données démographiques diffère peu de la cohorte nationale et des autres études françaises. Une analyse réalisée en excluant ces patients traités entre 2007 et 2009 aurait pu être intéressante mais nécessitait de réduire drastiquement le nombre de patients dans chaque groupe, diminuant d'autant plus la puissance de l'étude. Dans un second temps, l'analyse de données IRM peut également poser problème. En effet, il n'y avait pas de codification, de standardisation de la lecture et de l'interprétation de l'examen pour la SEP. Les résultats pouvaient donc légèrement différer en fonction des différents neuro-radiologues, des années et des machines. Des travaux récents sont actuellement réalisés dans ce sens pour plus de standardisation dans le cadre de la base de data OFSEP (Cotton et al., 2015). Enfin, les données manquantes au cours du suivi à 2 ans ont été assez récurrentes, surtout pour les critères morphologiques avec l'absence d'examen IRM. Ceci est d'autant plus vrai pour le groupe Fingolimod qui ne relevait pas obligatoirement d'un suivi hospitalier aussi régulier que dans le groupe Natalizumab. On peut logiquement penser que les patients qui n'ont pas eu d'IRM strictement à 2 ans de suivi étaient des patients moins graves, ou avec une évolution moins agressive de la maladie. Se pose également la question du plus grand nombre de poussées comptabilisées dans nos deux groupes par rapport à la cohorte nationale, alors que les

patients semblent assez comparables à première vue. Une explication pourrait être la prise en compte de poussées pour des signes cliniques trop frustes, ou pas assez pertinents, augmentant de ce fait le nombre de poussées dans les groupes.

Nos résultats rentrent donc dans le cadre d'une étude observationnelle, monocentrique sur un effectif limité. Néanmoins, ils vont dans le même sens que les autres études de plus grande envergure, notamment sur les critères de jugement morphologiques qui restent significatifs, avec des méthodes statistiques solides. Il apparaît donc que le Natalizumab est un traitement plus efficace que le Fingolimod et serait donc le traitement de choix pour les malades atteints d'une SEP RR plus sévère. Cependant, d'autres facteurs que l'efficacité directe sont à prendre en compte dans le choix du traitement. Notre étude ne s'est pas intéressée aux éventuels effets secondaires des patients de la cohorte, ni à la présence ou non d'une sérologie JC positive, qui est nécessaire à la stratification du risque de LEMP chez les patients traités par Natalizumab à long terme. Carruthers a récemment comparé dans une étude observationnelle, l'évolution de patients atteints de SEP RR chez qui le traitement avait été choisi en fonction de la sérologie du JC virus. Il ne retrouvait pas de différence significative sur le délai de première poussée, après l'instauration du Natalizumab ou du Fingolimod, mais uniquement une tendance favorable pour le Natalizumab (Carruthers et al., 2014). En terme de santé publique, le rapport coût/efficacité est également à prendre en compte. Le Fingolimod bénéficie d'une galénique plus avantageuse et d'un suivi moins strict, alors que le Natalizumab nécessite une prise en charge hospitalière de journée avec une voie d'administration intraveineuse qui représente un coût important. De même, il faudrait étudier le coût des complications et effets secondaires de chaque traitement, de l'infection bénigne à la LEMP en passant par les frais d'hospitalisation liés aux poussées de SEP. O'Day et al ont étudié en 2015 sur le modèle de santé suédois cette relation coût/efficacité pendant 2 ans. Il en résulte un coût « d'utilisation » du traitement moindre pour le Fingolimod. Cependant, lorsque toutes les données sont prises en compte (coût du traitement et coût des poussées et effets secondaires), le Natalizumab revient alors moins cher dans les SEP rapidement évolutives (O'Day, Meyer, Stafkey-Mailey, & Watson, 2015)

Un autre point à prendre en compte dans l'utilisation du Natalizumab, est la gestion du traitement d'après. A long terme, lorsque le risque de développer une LEMP est trop élevé et qu'il faut switcher de traitement, y a-t-il un risque de rebond de la maladie et cela même avec l'utilisation précoce d'immunomodulateur comme le Fingolimod? Ferrè et al montrent en 2015, une aggravation nette de la maladie sur des critères cliniques et morphologiques après l'arrêt du Natalizumab sur une petite cohorte de 15 patients et ce malgré l'utilisation d'un autre immunomodulateur (Ferrè et al., 2015). Cohen et al mettent en évidence un risque de poussées élevé à l'arrêt du Natalizumab (37% des patients de leur cohorte ont fait une poussée pendant la période de « wash-out »). Après l'introduction du Fingolimod, 30% des patients ont également fait une poussée sur une période de 6 mois. Le principal critère prédictif de la réalisation d'une poussée sous Fingolimod restait le nombre de poussées dans la période de wash-out. Ils suggèrent de réaliser une période de wash-out entre les deux traitements inférieures à 3 mois (M. Cohen et al., 2014). De manière intéressante, l'étude de Jokubaitis en 2014, montre que le switch du Natalizumab pour le Fingolimod augmente significativement le risque de poussées annuelles de 0,26 à 0,38. Ce risque restait néanmoins inférieur au risque antérieur à l'initiation du Natalizumab (1,54) (Jokubaitis et al., 2014). Enfin, dans une étude sur 18 patients en 2011, Magraner et al proposent à l'arrêt du Natalizumab, une cure de 1g de méthylprednisolone IV par mois pendant 3 mois puis un traitement quotidien par 20 mg d'acetate de glatiramer. Aucune poussée sévère ou de syndrome inflammatoire de reconstruction immune ne fut constaté à 1 an de suivi. Par contre dès 6 mois, 16,6% des patients avaient fait une nouvelle poussée et 55% avaient une lésion gadolinium positive sur l'IRM.

Conclusion

Notre étude observationnelle prospective sur la cohorte de patients nantais, rapporte donc une plus grande efficacité du Natalizumab en comparaison au Fingolimod sur le contrôle des nouvelles lésions T2 et gadolinium positives sur l'IRM cérébrale. Ces résultats abondent dans le même sens que les résultats de la cohorte nationale et confirme notre hypothèse initiale en l'absence d'étude randomisée disponible.

Annexes

Annexe 1 - Score EDSS selon Kurtzke (Kurtzke, 1983)

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

| | |
|-----|--|
| 7.0 | Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement). |
| 7.5 | Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+). |
| 8.0 | Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes). |
| 8.5 | Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes). |
| 9.0 | Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes). |
| 9.5 | Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes). |
| 10 | Décès lié à la SEP. |

Annexe 2 – Critères de McDonald 2005 (Polman et al., 2005)

| <i>Présentation clinique (SEP possible)</i> | | <i>Données supplémentaires requis pour le diagnostic (MS)</i> |
|--|-------------------------------|---|
| <i>Attaques (poussées)</i> | <i>Lésions objectives</i> | |
| 2 ou plus | 2 ou plus | Aucune, les données cliniques suffisent (éléments supplémentaires souhaitables, mais doivent être compatibles avec la SEP) |
| 2 ou plus | 1 | <i>Dissémination dans l'espace, démontrée par 1 ou plus des 3 critères suivants :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Critères IRM de dissémination dans l'espace |
| | | ou |
| | | • LCR positif et 2 lésions IRM ou plus compatibles avec SEP |
| | | ou |
| | | • Attaque clinique supplémentaire impliquant un site différent |
| 1 | 2 ou plus | <i>Dissémination dans le temps, démontrée par 1 ou plus des 2 critères suivants :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Critères IRM de dissémination dans le temps |
| | | ou |
| | | • Deuxième attaque clinique |
| 1 | 1 | <i>Dissémination dans l'espace, démontrée par 1 ou plus des 2 critères suivants :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Critères IRM de dissémination dans l'espace |
| | | ou |
| | | • LCR positif et 2 lésions IRM ou plus compatibles avec SEP |
| | | <i>ET dissémination dans le temps, démontrée par 1 ou plus des 2 critères suivants :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Critères IRM de dissémination dans le temps |
| | | ou |
| | | • Deuxième attaque clinique |
| 0 | 0 | <i>Dissémination dans le temps :</i> Une année de progression de la maladie |
| Progression neurologique insidieuse évoquant une SEP | | <i>ET dissémination dans l'espace démontrée par 2 ou plus des critères suivants :</i> <ul style="list-style-type: none"> • IRM cérébrale positive (9 lésions T2, ou 4 lésions T2 ou plus avec potentiels évoqués visuels positifs) |
| (SEP primaire progressive) | | ou |
| | | • IRM médullaire positive (2 lésions T2 focales) |
| | | ou |
| | | • LCR positif |

Bibliographie

- Arvin, A. M., Wolinsky, J. S., Kappos, L., Morris, M. I., Reder, A. T., Tornatore, C., Gershon, A., et al. (2015). Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurology*, 72(1), 31–39. doi:10.1001/jamaneurol.2014.3065
- Ascherio, A., & Munger, K. L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol*, 61(4), 288–299. doi:10.1002/ana.21117
- Barbin et al 2015 Comparative efficacy of fingolimod versusnatalizumab, a French multicenter observational study
- Bloomgren, G., Richman, S., Hotermans, C., Subramanyam, M., Goelz, S., Natarajan, A., Lee, S., et al. (2012). Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 366(20), 1870–1880. doi:10.1056/NEJMoa1107829
- Braune, S., Lang, M., Bergmann, A., NTC Study Group. (2013). Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort. *J Neurol*, 260(12), 2981–2985. doi:10.1007/s00415-013-7082-0
- Brinkmann, V., Davis, M. D., Heise, C. E., Albert, R., Cottens, S., Hof, R., Bruns, C., et al. (2002). The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem*, 277(24), 21453–21457. doi:10.1074/jbc.C200176200
- Calabresi, P. A., Giovannoni, G., Confavreux, C., Galetta, S. L., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., et al. (2007). The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology*, 69(14), 1391–1403. doi:10.1212/01.wnl.0000277457.17420.b5
- Carruthers, R. L., Rotstein, D. L., Healy, B. C., Chitnis, T., Weiner, H. L., & Buckle, G. J. (2014). An observational comparison of natalizumab vs. fingolimod using JCV serology to determine therapy. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(10), 1381–1390. doi:10.1177/1352458514535282
- Coelho, R. P., Payne, S. G., Bittman, R., Spiegel, S., & Sato-Bigbee, C. (2007). The immunomodulator FTY720 has a direct cytoprotective effect in oligodendrocyte progenitors. *J Pharmacol Exp Ther*, 323(2), 626–635. doi:10.1124/jpet.107.123927
- Cohen, J. A., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H.-P., Khatri, B. O., Montalban, X., Pelletier, J., et al. (2010). Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 362(5), 402–415. doi:10.1056/NEJMoa0907839

- Cohen, M., Maillart, E., Tourbah, A., De Sèze, J., Vukusic, S., Brassat, D., Anne, O., et al. (2014). Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. *JAMA Neurology*, *71*(4), 436–441. doi:10.1001/jamaneurol.2013.6240
- Confavreux, C., & Vukusic, S. (2006). Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, *129*(Pt 3), 606–616. doi:10.1093/brain/awl007
- Confavreux, C., Compston, D. A., Hommes, O. R., McDonald, W. I., & Thompson, A. J. (1992). EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *55*(8), 671–676.
- Cotton, F., Kremer, S., Hannoun, S., Vukusic, S., Dousset, V., Imaging Working Group of the “Observatoire français de la sclérose en plaques” (OFSEP). (2015). OFSEP, a nationwide cohort of people with multiple sclerosis: Consensus minimal MRI protocol. *Journal of neuroradiology. Journal de neuroradiologie*, *42*(3), 133–140. doi:10.1016/j.neurad.2014.12.001
- Di Pauli, F., Reindl, M., Ehling, R., Schautzer, F., Gneiss, C., Lutterotti, A., O'Reilly, E., et al. (2008). Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *14*(8), 1026–1030. doi:10.1177/1352458508093679
- Farez, M. F., Fiol, M. P., Gaitán, M. I., Quintana, F. J., & Correale, J. (2015). Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *86*(1), 26–31. doi:10.1136/jnnp-2014-307928
- Ferrè, L., Moiola, L., Sangalli, F., Radaelli, M., Barcella, V., Comi, G., & Martinelli, V. (2015). Recurrence of disease activity after repeated Natalizumab withdrawals. *Neurol Sci*, *36*(3), 465–467. doi:10.1007/s10072-014-1960-9
- Foster, C. A., Howard, L. M., Schweitzer, A., Persohn, E., Hiestand, P. C., Balatoni, B., Reuschel, R., et al. (2007). Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther*, *323*(2), 469–475. doi:10.1124/jpet.107.127183
- Fromont, A., Binguet, C., Sauleau, E. A., Fournel, I., Bellisario, A., Adnet, J., Weill, A., et al. (2010). Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain*, *133*(Pt 7), 1889–1899. doi:10.1093/brain/awq134
- Fromont, A., Binguet, C., Sauleau, E., Fournel, I., Despalins, R., Rollot, F., Weill, A., et al. (2012). National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001–2007). *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *18*(8), 1108–1115. doi:10.1177/1352458511433305
- Gajofatto, A., Bianchi, M. R., Deotto, L., & Benedetti, M. D. (2014). Are natalizumab and

fingolimod analogous second-line options for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis? A clinical practice observational study. *Eur Neurol*, 72(3-4), 173–180. doi:10.1159/000361044

Ghadirian, P., Dadgostar, B., Azani, R., & Maisonneuve, P. (2001). A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de santé publique*, 92(4), 281–285.

Hawkes, C. H. (2007). Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 13(5), 610–615. doi:10.1177/1352458506073501

Hawkes, C. H., & Macgregor, A. J. (2009). Twin studies and the heritability of MS: a conclusion. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(6), 661–667. doi:10.1177/1352458509104592

Jain, N., & Bhatti, M. T. (2012). Fingolimod-associated macular edema: incidence, detection, and management. *Neurology*, 78(9), 672–680. doi:10.1212/WNL.0b013e318248deea

Jokubaitis, V. G., Li, V., Kalincik, T., Izquierdo, G., Hodgkinson, S., Alroughani, R., Lechner-Scott, J., et al. (2014). Fingolimod after natalizumab and the risk of short-term relapse. *Neurology*, 82(14), 1204–1211. doi:10.1212/WNL.0000000000000283

Kalincik, T., Horakova, D., Spelman, T., Jokubaitis, V., Trojano, M., Lugaresi, A., Izquierdo, G., et al. (2015). Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 77(3), 425–435. doi:10.1002/ana.24339

Kappos, L., Radue, E.-W., O'Connor, P., Polman, C., Hohlfeld, R., Calabresi, P., Selmaj, K., et al. (2010). A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 362(5), 387–401. doi:10.1056/NEJMoa0909494

Khatri, B., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H.-P., Kappos, L., Montalban, X., Pelletier, J., et al. (2011). Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *The Lancet Neurology*, 10(6), 520–529. doi:10.1016/S1474-4422(11)70099-0

Kleinewietfeld, M., Manzel, A., Titze, J., Kvakana, H., Yosef, N., Linker, R. A., Muller, D. N., et al. (2013). Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*, 496(7446), 518–522. doi:10.1038/nature11868

Kurtzke, J. F. (1975). A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 51(2), 137–157.

Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444–1452.

- Lassmann, H., Brück, W., & Lucchinetti, C. F. (2007). The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*, *17*(2), 210–218. doi:10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x
- Leray, E., Vukusic, S., Debouverie, M., Clanet, M., Brochet, B., Sèze, J. de, Zephir, H., et al. (2015). Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PLoS ONE*, *10*(7), e0132033. doi:10.1371/journal.pone.0132033
- Lucchinetti, C. F., Popescu, B. F. G., Bunyan, R. F., Moll, N. M., Roemer, S. F., Lassmann, H., Brück, W., et al. (2011). Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, *365*(23), 2188–2197. doi:10.1056/NEJMoa1100648
- Mandala, S., Hajdu, R., Bergstrom, J., Quackenbush, E., Xie, J., Milligan, J., Thornton, R., et al. (2002). Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science*, *296*(5566), 346–349. doi:10.1126/science.1070238
- Niino, M., Bodner, C., Simard, M.-L., Alatab, S., Gano, D., Kim, H. J., Trigueiro, M., et al. (2006). Natalizumab effects on immune cell responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, *59*(5), 748–754. doi:10.1002/ana.20859
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., & Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, *343*(13), 938–952. doi:10.1056/NEJM200009283431307
- O'Day, K., Meyer, K., Stafkey-Mailey, D., & Watson, C. (2015). Cost-effectiveness of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden. *Journal of medical economics*, *18*(4), 295–302. doi:10.3111/13696998.2014.991786
- Pender, M. P. (2011). The essential role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neuroscientist*, *17*(4), 351–367. doi:10.1177/1073858410381531
- Pierrot-Deseilligny, C., & Souberbielle, J.-C. (2010). Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*, *133*(Pt 7), 1869–1888. doi:10.1093/brain/awq147
- Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D. H., Phillips, J. T., et al. (2006). A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, *354*(9), 899–910. doi:10.1056/NEJMoa044397
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.-P., Kappos, L., Lublin, F. D., et al. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, *58*(6), 840–846. doi:10.1002/ana.20703

- Pugliatti, M., Rosati, G., Carton, H., Riise, T., Drulovic, J., Vecsei, L., & Milanov, I. (2006). The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*, *13*(7), 700–722. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x
- Robertson, N. P., Fraser, M., Deans, J., Clayton, D., Walker, N., & Compston, D. A. (1996). Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain*, *119* (Pt 2), 449–455.
- Rudick, R. A., & Sandrock, A. (2004). Natalizumab: alpha 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert review of neurotherapeutics*, *4*(4), 571–580. doi:10.1586/14737175.4.4.571
- Rudick, R. A., Stuart, W. H., Calabresi, P. A., Confavreux, C., Galetta, S. L., Radue, E.-W., Lublin, F. D., et al. (2006). Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, *354*(9), 911–923. doi:10.1056/NEJMoa044396
- Simpson, S., Blizzard, L., Otahal, P., Van der Mei, I., & Taylor, B. (2011). Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *82*(10), 1132–1141. doi:10.1136/jnnp.2011.240432

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

NOM : PEYRE PRENOM : Arnaud

Titre de Thèse : **Comparaison de l'efficacité du Fingolimod vs Natalizumab dans la cohorte Nantaise de patients atteints de sclérose en plaques rémittente récessive.**

RESUME (10 lignes)

Le Fingolimod et le Natalizumab sont deux traitements immunosuppresseurs de deuxième intention dans la sclérose en plaques (SEP) rémittente récessive (RR). Notre étude observationnelle prospective compare l'efficacité de ces deux molécules sur la cohorte Nantaise de patients atteints de SEP RR sur des critères cliniques et morphologiques à deux ans de suivi. L'analyse de la comparaison des deux groupes, réalisée avec des tests statistiques simples retrouve une plus grande efficacité du Natalizumab sur les critères IRM avec significativement moins de nouvelles lésions T2 et de lésions gadolinium positives sur l'IRM cérébrale à deux ans de suivi. Ces résultats sont confortés par une analyse multivariée et un score de propension. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes sur le contrôle clinique du nombre de poussées.

MOTS-CLES : Sclérose en Plaques, Rémittentes, Natalizumab, Fingolimod, Efficacité.