

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 170

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

De Neurologie

par

Fanny Géneau Bodis
née le 19/01/86 à Marcq en Baroeul

Présentée et soutenue publiquement le 3 octobre 2014

**SEP rémittentes optico-spinales ou classiques : aspects
thérapeutiques sur une cohorte rétrospective de 79 patients.**

Président : Monsieur le Professeur Pascal Derkinderen

Directrice de thèse : Madame le Docteur Sandrine Wiertlewski

PLAN

Introduction.....	6
Matériels et méthodes.....	11
<u>1. Définition des formes optico-spinales et classiques de SEP.....</u>	11
<u>2. Design de l'étude.....</u>	13
<u>3. Description des cohortes.....</u>	14
<u>4. Patients.....</u>	16
<u>5. Analyses statistiques.....</u>	16
Résultats.....	20
<u>1. Les cohortes de patients.....</u>	20
<u>2. Efficacité clinique : le nombre de poussées.....</u>	24
- <i>groupe Natalizumab.....</i>	24
- <i>groupe Mitoxantrone.....</i>	25
- <i>comparaison entre la MTX et le NTZ pour chaque forme.....</i>	27
<u>3. Efficacité radiologique.....</u>	28
- <i>groupe Natalizumab.....</i>	28
- <i>groupe Mitoxantrone.....</i>	29
<u>4. Les effets indésirables.....</u>	29
- <i>groupe Natalizumab.....</i>	29
- <i>groupe Mitoxantrone.....</i>	31
<u>5. Les données biologiques.....</u>	32
Discussion.....	33
Annexes.....	41
Bibliographie.....	47

Remerciements

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

Je te remercie d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, pour ton enseignement, pour tes conseils avisés et pour ton écoute lors de ces années d'internat. Avec mon grand respect et mes sincères remerciements.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Sandrine Wiertlewski,

Je te remercie de m'avoir fait confiance pour ce travail de thèse, de m'avoir conseillée et accompagnée tout au long de mon internat, pour ton enseignement, pour tes encouragements, pour ta disponibilité, pour ton soutien et pour ton écoute. Sois assurée de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

A Monsieur le Professeur David Laplaud,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail, pour ton encadrement, pour tes conseils et pour ton enseignement tout au long de mon internat. Avec toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Hubert Desal,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, pour le partage de vos connaissances, pour vos réponses à mes questions. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Elisabeth Auffray-Calvier,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, pour votre disponibilité, pour votre gentillesse et pour votre enseignement. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Laure Michel,

Je te remercie de m'avoir aidé à réaliser ce travail, pour tes conseils et pour ta gentillesse. Un grand merci.

A l'ensemble des médecins du service de neurologie et des explorations fonctionnelles neurologiques du CHU de Nantes, à mes chefs de cliniques, à mes co-internes, et à l'ensemble de l'équipe paramédicale de neurologie.

A Bastien, pour ton soutien pendant ces années d'externat et d'internat, pour ton aide pendant les révisions de l'ECN, pour tes relectures de ma thèse, pour tes attentions et tes encouragements dans les moments difficiles.

A ma mère, qui m'a permis d'être la personne que je suis aujourd'hui et pour ton soutien pendant toutes mes études.

A ma grand-mère, qui m'a toujours soutenue pendant mes études, j'aurai aimé que tu sois là aujourd'hui.

A ma famille et belle famille, à mes amis, pour votre soutien et votre amour.

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

ADN : Acide DesoxyriboNucléique

BOC : Bandes Oligo-Clonales

C : classique

CIS : ClinicalisolatedSyndrom

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRION : Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy

EDMUS : European Database for Multiple Sclerosis

EDSS : Expanded Disability Status Scale

HLA : Human Leukocyte antigen

G+ : réhaussé par le Gadolinium

IFN : Interféron

IgG : Immunoglobuline G

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

JCV : virus John Cunningham

LCR : Liquide Céphalo Rachidien

mg : milligrammes

MTX : Mitoxantrone

Nb : Nombre

NMO : Neuro-Myélite Optique

NORB Névrite Optique Rétrobulbaire

NTZ : Natalizumab

OS : Optico-spinale

SEP : Sclérose En Plaques

SNC : Système Nerveux Central

VCAM-1 : Vascularcelladhesion molecule-1

Vs : versus

Introduction

La Sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique invalidante du système nerveux central prédominant dans les pays occidentaux. C'est la première cause de handicap d'origine non traumatique chez les adultes jeunes (20 à 40 ans) (1, 2). La prévalence en Europe est de 83 pour 100 000 habitants et l'incidence moyenne annuelle de 4,3 pour 100 000 habitants (2). En France, 60 000 à 80 000 personnes sont atteintes de SEP et 2 000 à 3 000 nouveaux cas par an sont découverts. Cette maladie atteint les deux sexes, avec une fréquence plus importante dans la population féminine : 3/5 à 2/3 des malades atteints sont des femmes (2).

La cause de cette maladie reste inconnue aujourd'hui. Les foyers de démyélinisation se succèdent dans le temps et se situent en de multiples points du système nerveux central, ce qui entraîne des atteintes variées et multiples chez le patient ainsi qu'un handicap progressif.

Il existe une grande hétérogénéité de la maladie, tant au niveau clinique qu'au niveau anatomo-pathologique. Des formes frontières de SEP avec des présentations cliniques différentes, de prévalence plus rare, sont décrites : (3)

- Les formes pseudo-tumorales se caractérisent par la présence d'une lésion démyélinisante extensive à l'IRM, supérieure à 2 cm de diamètre, pouvant être confondue avec une lésion tumorale. Le tableau clinique est souvent aigu, avec un déficit moteur sévère et atteinte de la face le plus souvent, parfois une atteinte cognitive. 50% de ces formes ont un bon pronostic. (4)
- Les myélites aiguës transverses idiopathiques se définissent par une inflammation focale de la moelle épinière sans atteinte cérébrale ni d'atteinte des nerfs optiques. Elles peuvent être récurrentes, ou bien être les prémisses d'une SEP ou d'une Neuro-myélite optique (NMO)(5).

- Les névrites optiques inflammatoires récurrentes chroniques (CRION) sont définies par une neuropathie optique isolée récurrente corticosensible avec une IRM encéphalique normale, sans évolution vers une SEP ou NMO (6).
- La Neuro-myélite optique (NMO) est caractérisée par la présence de myélites extensives transverses longitudinales et d'une atteinte des nerfs optiques. Ces manifestations sont sévères et entraînent un handicap plus important que dans la SEP(7). La NMO a longtemps été considérée comme une forme particulière de SEP. La découverte des anticorps anti-NMO/Aquaporine 4 a été un facteur déterminant pour la compréhension de sa physiopathologie(8). Des critères diagnostiques de NMO ont été posés en 2006 par Wingerchuk et al (9) (annexe 1). Des lésions au niveau de l'IRM encéphalique peuvent être retrouvées, mais sont rares et ne remplissent pas les critères de Barkhof. Les bandes oligoclonales (BOC) sont moins fréquentes que dans la SEP. Il est maintenant admis que c'est une maladie inflammatoire du SNC différente de la SEP de par sa physiopathologie, son évolution et sa réponse aux traitements. Certains auteurs parlent du spectre des NMO regroupant des formes à haut risque de NMO, mais ne remplissant pas l'ensemble des critères de Wingerchuck et al. (10, 11)
- Les formes optico-spinales de sclérose en plaques au cours desquelles les patients ont une expression clinique exclusive sur la moelle épinière et le nerf optique.

Ces formes frontières de SEP ont une réponse variable aux traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs de la SEP. Cette information prend toute son

importance lors de la prise en charge des patients (par exemple, les Interférons et le Natalizumab sont inefficaces dans la NMO, voire les aggravent).

La SEP est une pathologie auto-immune principalement médiée par les lymphocytes T, et qui est responsable de lésions de démyélinisation de la substance blanche. La Mitoxantrone (MTX) (Elsep®) est le seul immunosuppresseur ayant l'AMM dans le traitement de la sclérose en plaques. C'est le premier traitement immunosuppresseur autorisé en 2000 pour les formes agressives de SEP (15). C'est un agent cytotoxique, une anthracènedione synthétique, qui inhibe l'activité de la topoisomérase II pour la réparation de l'ADN. Cet agent intercalant inhibe la synthèse d'ADN et d'ARN. Il en résulte un effet immunosuppresseur sur l'immunité humorale (lymphocytes B) et cellulaire (macrophages et lymphocytes T). Elle exerce également un effet immunomodulateur en diminuant la sécrétion de certaines cytokines pro-inflammatoires. La MTX augmente l'activité des lymphocytes T suppresseurs et inhibe la fonction des lymphocytes B et la production des anticorps. Enfin, la MTX inhibe la dégradation de la myéline par les macrophages (16).

Un deuxième immunosuppresseur a ensuite été développé dans la SEP. Le Natalizumab (NTZ) est un anticorps monoclonal anti- α 4-intégrine humanisé recombinant. C'est un agent immunosuppresseur sélectif et un inhibiteur sélectif de molécules d'adhésion. Il se lie à la sous-unité α 4 de la molécule d'adhésion de surface qu'est l'intégrine α 4 β 1 (protéine transmembranaire fortement exprimée à la surface de tous les leucocytes, excepté les polynucléaires neutrophiles). De ce fait, l'adhésion cellulaire au récepteur endothélial VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), qui est nécessaire pour la migration des lymphocytes périphériques dans le système nerveux central à travers la barrière hémato-encéphalique, est bloquée (17). Le NTZ module également les réactions inflammatoires en inhibant la liaison aux leucocytes α 4-positifs avec la fibronectine et l'ostéopontine.

Chez les patients souffrant de SEP, l'interaction de l'intégrine α 4 β 1 avec la VCAM-1,

les ligands ostéopontine et la fibronectine, sert de médiateur à l'adhésion et à la transmigration des leucocytes dans le parenchyme cérébral, contribuant à perpétuer la cascade inflammatoire dans le tissu du système nerveux central (SNC), dans un contexte inflammatoire déjà présent du fait de la SEP.

Le blocage de ces interactions par le natalizumab permet donc d'une part de diminuer l'activité inflammatoire chez le sujet atteint de SEP, et d'autre part, d'inhiber le recrutement ultérieur de leucocytes dans les tissus inflammatoires, en inhibant leur migration à travers la BHE. Ces mécanismes diminuent donc la formation ou l'extension des lésions de sclérose en plaques.

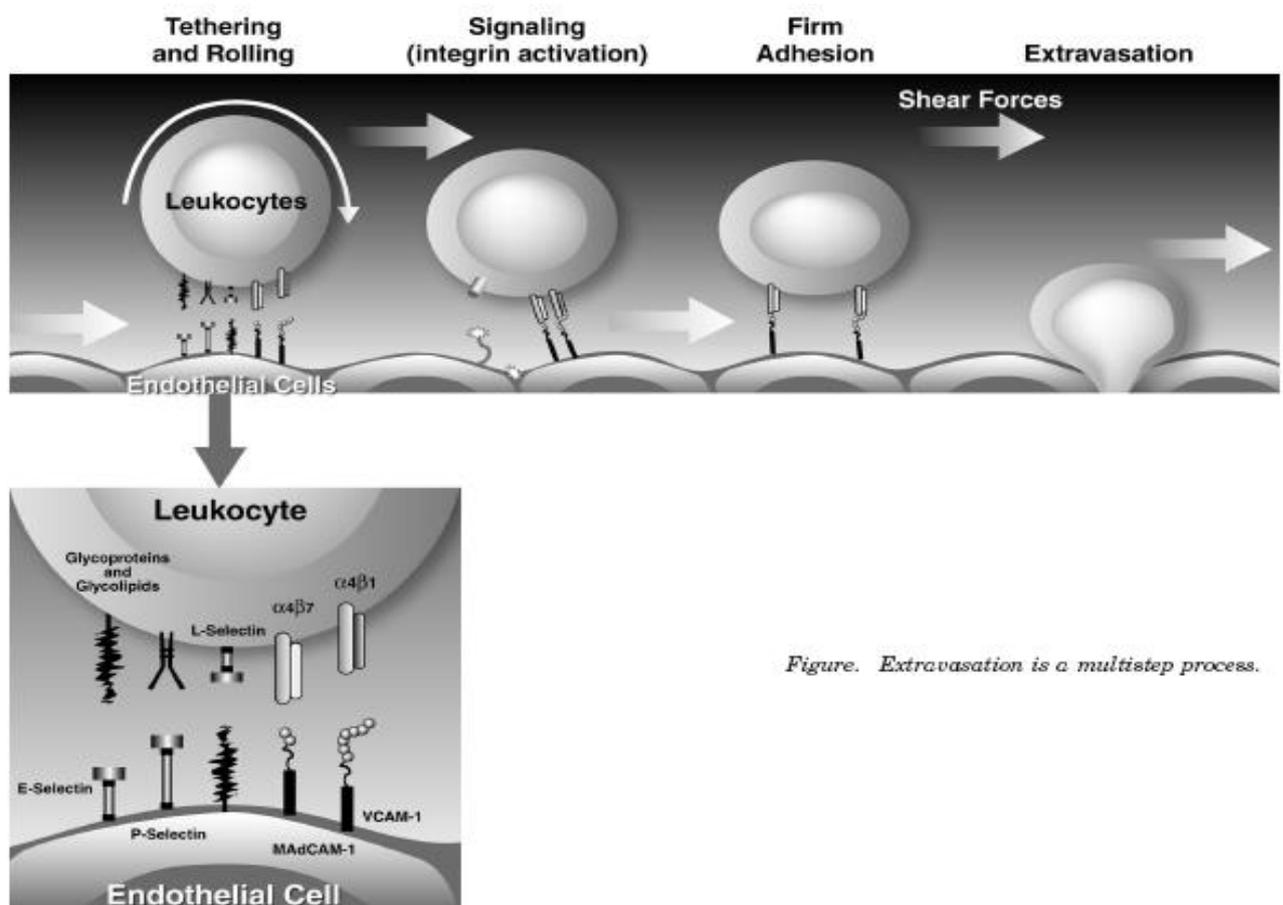


Figure. Extravasation is a multistep process.

Figure 1. Migration des leucocytes à travers la barrière hémato-encéphalique. Rice and al, Neurology, 2005

La spécialité Tysabri® est la seule contenant du Natalizumab, elle a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché européenne le 27 juin 2006 et est commercialisée depuis avril 2007 en France. Elle est uniquement disponible à l'hôpital, sa prescription est limitée aux spécialistes en neurologie pour les formes rémittentes de SEP très actives.

Les formes optico-spinales (OS) de SEP sont décrites surtout en Asie (15 à 40 % des SEP selon les études) (12, 13, 14). Sur ce continent, la SEP a une prévalence bien plus faible (de 0,2 à 8,6 pour 100 000 habitants) (12). Ces formes OS sont caractérisées par des névrites optiques récidivantes, des myélites récidivantes et une rare et mineur expression cérébrale clinique (12, 13). Les études Japonaises ont noté les caractéristiques de ce type de SEP : âge de début plus tardif, prédominance féminine plus importante, une fréquence moins importante de BOC, moins de lésions cérébrales à l'IRM, et une forte association avec HLA-DPB1 (12) et suggèrent des mécanismes physiopathologiques légèrement différents de la SEP classique.

Dans nos pays occidentaux, certains patients ont également une forme optico-spinale de SEP. Ces formes particulières de SEP ont été peu étudiées dans nos pays occidentaux.

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur une cohorte de patients présentant une SEP de forme rémittente suivis au CHU de Nantes afin d'évaluer si les formes OS cliniques de patients occidentaux avaient une réponse aux traitements immunosuppresseurs comparable aux formes classiques de SEP.

Patients et méthodes

1. Définition des formes optico-spinales et classiques de SEP

- *Formes optico-spinales*

Les formes optico-spinales de sclérose en plaques ont été définies d'après les études japonaises sur les formes optico-spinales cliniques de SEP (12,13,14,18) (annexe 2).

D'après Kira et al, les critères des formes OS de SEP sont :

- Des lésions estimées cliniquement confinées au nerf optique et à la moelle épinière
- Des signes mineurs du tronc cérébral sont acceptés
- Au moins une rechute (au moins 2 poussées)

Nous avons inclus dans le groupe de formes optico-spinales les patients ayant présenté des poussées médullaires et des NORB uniquement. Radiologiquement, nous avons inclus les patients avec des hypersignaux médullaires de moins de 3 métamères et la présence des critères de Barkhof (19) (annexe 3), afin d'exclure les cas de NMO. Nous n'avons pas exclu les patients avec des lésions cérébrales à l'IRM. La définition des formes OS de notre étude était donc clinique. Les patients avaient les critères diagnostiques de SEP révisés selon MacDonald de 2005 (20) (annexe 4).

Les critères d'exclusion étaient la survenue d'une myélite aiguë transverse et la survenue de poussées encéphaliques cliniques.

Les signes cliniques d'une poussée médullaire comprenaient : un trouble sensitif (tactile, thermo-algique ou proprioceptif), moteur ou sensitivo-moteur des 2 membres inférieurs, des 2 membres supérieurs, de 3 ou 4 membres ou d'un des 2 membres inférieurs, une atteinte sensitive du tronc, des troubles vésico-sphinctériens.

Lorsqu'il existait un doute clinique sur une poussée médullaire (notamment trouble sensitif ou moteur d'un membre supérieur ou d'un hémicorps par exemple), le patient était exclu.

Pour la névrite optique rétro-bulbaire (NORB), il s'agissait des signes classiques : baisse d'acuité visuelle, douleur rétro-orbitaire, altération du champ visuel. L'examen ophtalmologique pouvait retrouver des anomalies centrales du champ visuel, à type de scotome surtout, une dyschromatopsie, une diminution du réflexe photomoteur direct avec un réflexe consensuel conservé. Le fond d'œil pouvait être normal ou montrer un œdème papillaire modéré.(21)

- *Formes classiques*

Les formes classiques de SEP étaient définies cliniquement par la survenue de poussées encéphaliques associées ou non à des poussées médullaires, et radiologiquement par les critères de Barkhof. Les signes cliniques des poussées encéphaliques comprenaient : une atteinte des paires crâniennes (NORB, névralgie du trijumeau, troubles oculo-moteurs, paralysie faciale, troubles de déglutition, syndrome vestibulaire), un syndrome cérébelleux statique ou cinétique, une hémiparésie à prédominance brachio-faciale, des troubles cognitifs, des troubles phasiques, une dysarthrie.

Nous avons donc classé les patients dans les formes optico-spinales ou classiques de SEP, grâce essentiellement à la sémiologie des poussées. Lorsqu'il existait un doute clinique sur la forme de sclérose en plaques, l'aide du clinicien connaissant le patient était demandée. Si un doute persistait, le patient était exclu.

2. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur des patients souffrant de sclérose en plaques de forme rémittente qui ont été sélectionnés à partir de la base de données EDMUS du CHU de Nantes, qui comporte les données de 1311 patients ayant présenté un syndrome cliniquement isolé (CIS) ou souffrant d'une SEP. Il s'agit d'une étude de cohorte, visant à analyser l'efficacité clinique et radiologique du Natalizumab et de la Mitoxantrone sur les formes optico-médullaires de SEP, et de la comparer à l'efficacité clinique et radiologique de ces mêmes traitements à des formes dites classiques de SEP.

Les critères d'inclusion pour le groupe 1 (Natalizumab) étaient :

- avoir une sclérose en plaques de forme rémittente, diagnostiquée selon les critères de McDonald 2005 (20) (annexe 5).
- un âge de début de la maladie de moins de 45 ans.
- n'avoir jamais reçu de traitement immunosuppresseur ;
- avoir reçu un traitement par Natalizumab pendant au moins un an, avec une date de début du traitement comprise entre juin 2006 et juin 2011 ;

Les critères d'inclusion pour le groupe 2 (Mitoxantrone) étaient :

- avoir une sclérose en plaques de forme rémittente, diagnostiquée selon les critères de McDonald 2005 (20) (annexe 5).
- un âge de début de la maladie de moins de 45 ans.
- n'avoir jamais reçu de traitement immunosuppresseur ;
- avoir reçu au moins 3 cures de Mitoxantrone, depuis 1996 jusqu'à juin 2011.

Les patients traités par NTZ ont reçu 1 cure de 300mg par mois et les patients traités par MTX ont reçu 1 cure de 20 mg par mois pendant 3 mois, qui pouvait être prolongée de 3 cures à 20mg 1 fois par mois ou 1 fois par trimestre selon la réponse thérapeutique. S'il existait une neutropénie post-cure, la dose suivante était diminuée à 10mg (pour 2 patients dans le groupe classique). De plus, 1 patient a reçu 6 cures de 20 mg de MTX, puis 3 cures de 10 mg sur 3 mois du fait d'une réponse thérapeutique incomplète.

3. Description des cohortes

43 patients ont été sélectionnés à partir du fichier EDMUS pour le groupe de patients traité par Natalizumab (groupe 1), mais 37 patients ont été inclus uniquement, du fait de données manquantes **ne permettant pas une analyse correcte pour 6 patients**. Parmi les 6 patients exclus, 4 patients venaient d'une autre région et la totalité du dossier initial n'a pas pu être récupérée. Nous n'avons donc pas pu classer ces patients dans le groupe optico-spinal ou classique. Pour les 2 autres patients exclus, il manquait la sémiologie de certaines poussées pour les classer dans les groupes.

45 patients ont été sélectionnés pour le groupe Mitoxantrone (groupe 2), avec 42 patients qui ont été inclus, toujours du fait de données manquantes **ne permettant pas une analyse correcte pour 3 patients**. Pour les 3 patients exclus, 2 patients venaient d'une autre région et un autre patient été suivi par un neurologue de ville ; la sémiologie des poussées n'a pas pu être récupérée pour ces patients.

Nous avons donc créé 4 **groupes**(figure 2):

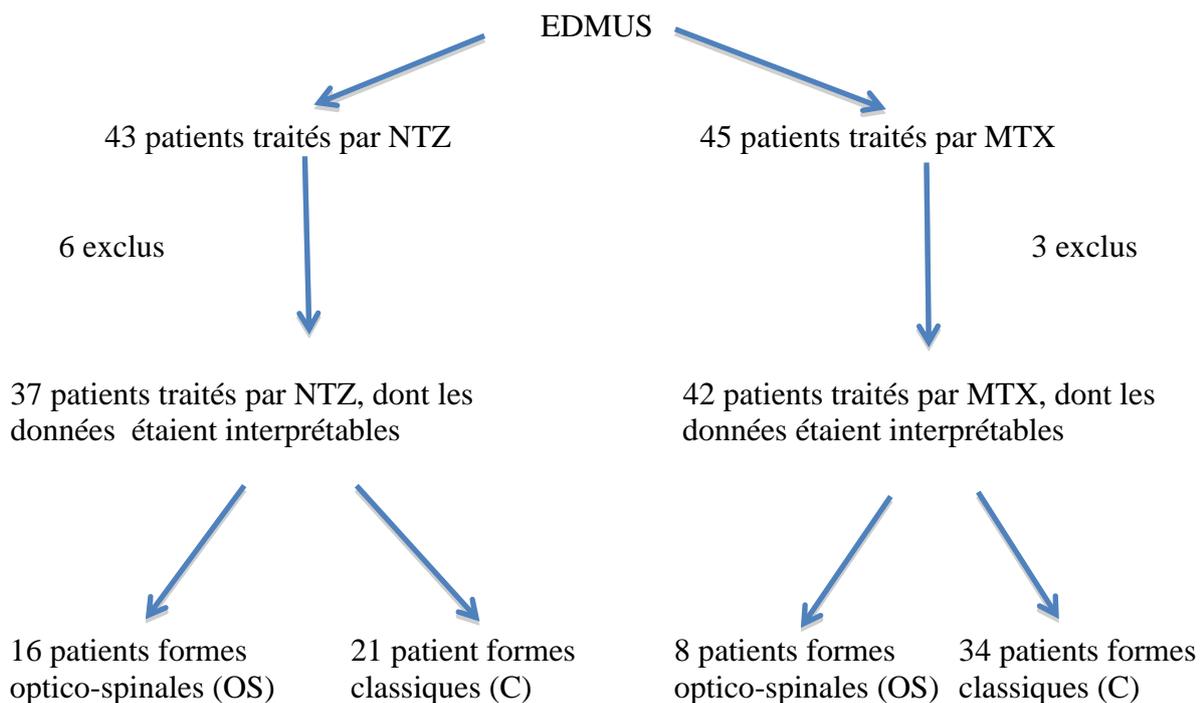
Groupe 1 :

- les patients avec formes optico-spinales traités par Natalizumab, (16 patients)
- les patients avec formes classiques traités par Natalizumab. (21 patients)

Groupe 2 :

- les patients avec formes optico-spinales traités par Mitoxantrone, (8 patients)
- les patients avec formes classiques traités par Mitoxantrone, (34 patients)

Figure 2. Formation des 4 cohortes.



4. Patients

Le recueil de données a porté sur :

- des données démographiques :

l'âge et la date de début de la maladie, les traitements antérieurs et leur durée ;

- des données cliniques :

la sémiologie de chaque poussée avant et après traitement jusqu'en juin 2011, le nombre et la date des poussées, les scores EDSS (22) (annexe 4) 1 an avant mise sous traitement immunosuppresseur, au moment de la mise sous traitement, à 1 an et à 2 ans de mise sous traitement, les effets indésirables des traitements immunosuppresseurs ;

- des données paracliniques :

le nombre de lésions se réhaussant après gadolinium et les nouvelles lésions T2 sur les IRM encéphaliques et médullaires réalisées juste avant mise sous traitement immunosuppresseur, à 1 an et à 2 ans, ainsi que les IRM réalisées à 3 ou 6 mois (après fin du traitement) pour la Mitoxantrone uniquement, la présence de bandes oligoclonales lors du diagnostic, la présence d'Anticorps anti-NMO, d'Anticorps anti-Natalizumab et la sérologie du virus JC pour les patients sous Natalizumab.

Toutes les données extraites d'EDMUS ont été vérifiées dans les dossiers cliniques.

5. Analyses statistiques

Pour l'ensemble des données statistiques, les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyennes avec leur écart type. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme d'effectifs ou de proportions.

- comparaison des caractéristiques des cohortes

Pour comparer nos différents groupes, nous avons utilisé le test de Mann-Whitney pour l'âge de début de la maladie, la durée d'évolution de la maladie avant mise sous traitement immunosuppresseur, la durée moyenne de traitement immunosuppresseur, et l'EDSS à M0. Le test de Mann Whitney est un test non paramétrique permettant de comparer 2 échantillons indépendants de petite taille.

Pour la comparaison du sexe, nous avons utilisé le test de Chi2.

Pour ces deux tests, la significativité était définie par un $p \leq 0,05$.

- analyse des données cliniques.

- *le nombre de poussées*

Pour analyser l'efficacité clinique du Natalizumab et de la Mitoxantrone dans chaque groupe, les formes optico-spinales et classiques, nous avons comparé le nombre de poussées avant et après mise sous Natalizumab ou Mitoxantrone, en utilisant le test de Mann Whitney. La significativité était définie pour un $p \leq 0,05$.

Pour évaluer s'il y avait une différence d'efficacité selon la forme de SEP, nous avons comparé le nombre de poussées pour les formes optico-spinales 12 mois après mise en place du traitement immunosuppresseur (Natalizumab ou Mitoxantrone), et le nombre de poussées pour les formes classiques 12 mois après mise en place du même traitement, avec le test de Mann Whitney. Nous avons également comparé les formes optico-spinales et les formes classiques 24 mois après la mise en place du traitement.

Pour comparer l'efficacité de chaque traitement selon la forme de SEP, nous avons comparé au sein de chaque groupe (forme optico-spinale et forme classique) le nombre de

poussées 2 ans après Natalizumab et le nombre de poussées 2 ans après Mitoxantrone, toujours avec le test Mann Whitney.

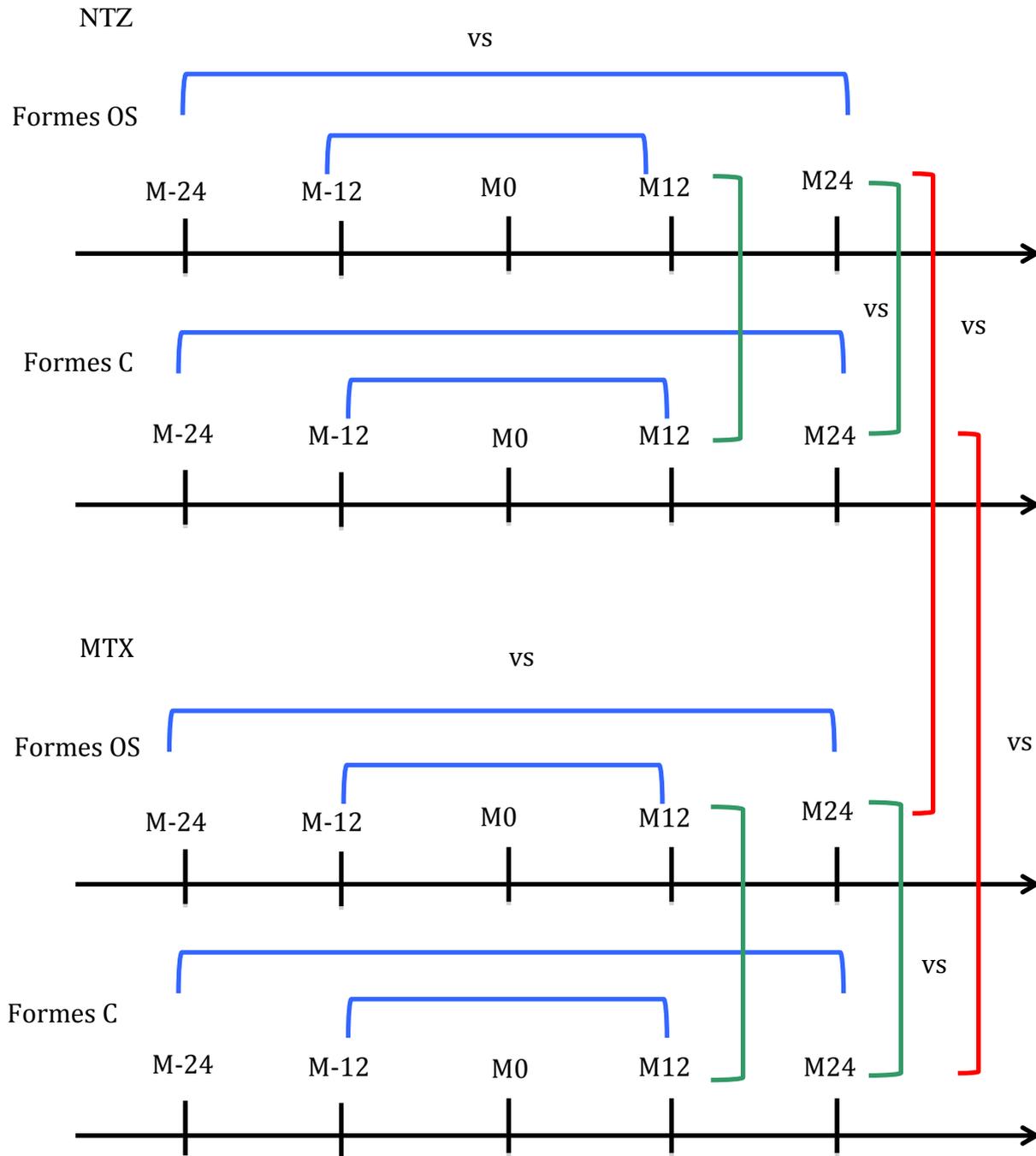


Figure 3. Comparaison des données cliniques

- *les scores EDSS*

Nous n'avons pas analysé les données concernant les scores EDSS après mise sous traitement, du fait d'un manque de données trop important.

- analyse des données radiologiques

- *lésions prenant le Gadolinium*

Pour analyser l'efficacité radiologique sur l'IRM, nous avons comparé le nombre de lésions prenant le gadolinium avant le traitement (M0), à 12 mois (M12) et à 24 mois (M24) après le traitement (Mitoxantrone ou Natalizumab), avec le test de Mann Whitney.

Nous n'avons pas comparé l'efficacité radiologique des 2 traitements pour chaque forme (nombre de lésions prenant le Gadolinium après Mitoxantrone et nombre de lésions prenant le Gadolinium après Natalizumab pour chaque forme) car il existait un manque de données trop important.

- *lésions T2*

Nous n'avons pas analysé les données concernant le nombre de lésions T2, du fait d'un manque de données trop important (il n'était pas noté le nombre exact de lésions T2 sur les IRM.).

Résultats

1. Les cohortes de patients

Le groupe 1 (Natalizumab) comprenait 37 patients dont 16 patients avec une forme optico-spinale de SEP et 21 patients avec une forme classique de SEP.

Le groupe 2 (Mitoxantrone) comprenait 42 patients dont 8 patients avec une forme optico-spinale de SEP et 34 patients avec une forme classique de SEP.

La proportion des formes optico-spinales sur notre cohorte est de 30,4% (24 patients sur 79 patients au total).

Il y avait 73 % de femmes pour le groupe de patients traités par Natalizumab et 76,2% de femmes pour le groupe de patients traités par Mitoxantrone.

Le tableau 1 décrit les caractéristiques démographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques de chaque groupe.

	NTZ		MTX	
	C	OS	C	OS
Démographie	N=21	N=16	N=34	N=8
Nb de femmes (%)	17 (81,0%)	10 (62,5%)	26 (76,4%)	6 (75,0%)
Age moyen à l'inclusion	37,4±7,6	35±6,6	39,8±6,9	39,6±12,3
Age médian à l'inclusion	40(21;49)	36 (23;46)	40(28;50)	39,5(23;56)
Age moyen au début maladie	28,1± 6,6	25,7±7,7	26,0±6,4	26±6,6
Age médian au début de la maladie	30 (15;41)	26 (5;37)	24 (15 ;39)	27,5(16 ;34)
Durée moyennemaladie (années)	9±4,4	6,8±7,0	13,8±4,3	13,6±6,4
Durée médiane de la maladie (années)	8 (2;17)	6 (2;27)	14(5 ;25)	12(6 ;25)
Age moyen début traitement	34,4±7,2	32,4±6,3	31,6±7,6	31,1±9,3
Age médian début traitement	36 (19;45)	34 (19;42)	30,5(16;44)	29(20;44)
Activité Clinique				
Nb moyen de poussées l'année avant	2,1±1,2	2±0,9	2,0±1,1	1,8±0,9
Nb médian de poussées l'année avant	2(0 ;4)	2(1;4)	2(0;5)	2(0;3)
EDSS moyen à M0 (Nb d'EDSS disponibles)	2,2±1(13)	3,2±1,4(9)	4±2 (14)	4,5 (1)
EDSS médian à M0	2,5(1;3,5)	3(2;6)	4,25(0;6,5)	-
Données paracliniques				
Nb BOC + (Nb PL réalisées)	7(9)	9 (11)	20(28)	6(6)
Nb sérologies JCV positives (Nb réalisées)	6(17)	7 (11)	-	-
Nb sérologies NMO positives (Nb réalisées)	0(0)	0(2)	0(1)	0(0)
Nb moyen lésions encéphaliques G+ a M0 (Nb IRM)	3,5±6,8 (21)	2,6±3,7 (14)	3,1±3,9 (31)	0,375±0,7(8)
Nb médian lésions encéphaliques G+ a M0 (Nb IRM)	1(0 ;30)	1(0 ;12)	1(0 ;17)	0(0 ;2)
Nb moyen lésions médullaires G+ à M0	0,9±1,6 (9)	0,8±0,7 (9)	1,9±4,2 (12)	1,4±1,3(5)
Nb médian lésions médullaires G+ à M0	0(0 ;5)	1(0 ;2)	0,5(0 ;15)	2(0 ;3)
Traitement immunosuppresseur (NTZ ou MTX)				
Durée moyenne du traitement (mois)	36,2±11,7	28,9±12,6	7,4±4,6	8,25±4,9
Durée médiane de traitement (mois)	33(19;55)	27,5 (12;58)	6(3 ;24)	8,5(3 ;16)
Nombre moyen de cures	35,4±13	27,7±11,5	5±1,8	4,9±1,6
Nbmédian de cures	33(13;61)	27,5(12;55)	6(2;9)	6(3;6)
Dose cumuléemoyenne (mg)	-	-	100,9 ± 32,2	97,5±31,1
Dose cumuléemédiane (mg)	-	-	120(40;160)	120(60;120)
Nombre d'arrêts NTZ (%)	4	6	-	-
Ttt antérieurs reçus				
Interferon beta (Nb patients)	16	12	18	4
Acétate de glatiramer (Nb patients)	8	1	6	2
Aucun (Nb patients)	3	4	15	4
Placebo de la cladribine (Nb patients)	1	0	0	0
Solumedrol mensuel (Nb patients)	0	0	2	0

Tableau 1. Caractéristiques des patients de chaque groupe.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative avec le test de Mann-Whitney entre les groupes formes optico-spinales et formes classiques pour le sexe ($p=0,2$ pour le groupe Natalizumab et $p=0,93$ pour le groupe Mitoxantrone selon le test du Chi2).

Il en est de même pour :

- l'âge de début de la maladie (figure 4),

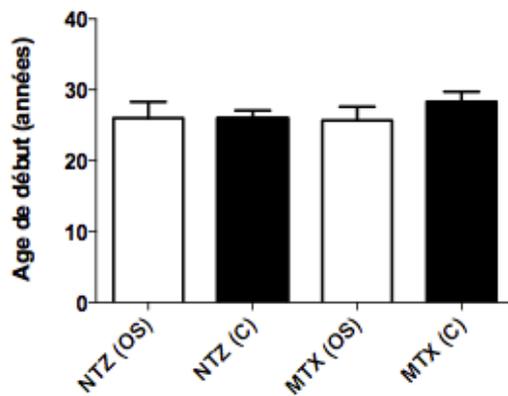


Figure 4. Comparaison de l'âge de début de la maladie

- la durée d'évolution de la SEP avant traitement (figure 5),

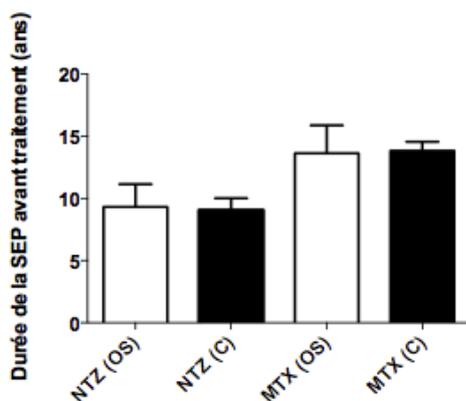


Figure 5. Comparaison de la durée d'évolution de la SEP avant traitement

- la durée du traitement immunosuppresseur (figure 6),

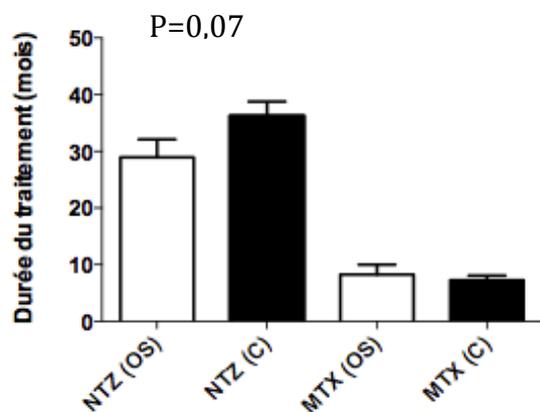


Figure 6. Comparaison de la durée du traitement immunosuppresseur

- et l'EDSS à M0 (figure 7).

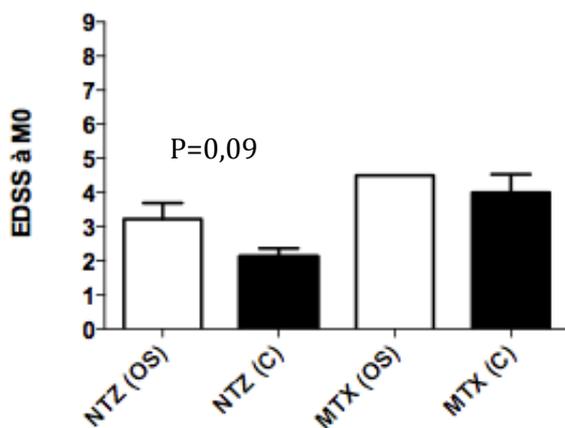


Figure 7. Comparaison de l'EDSS à M0

2. Efficacité clinique : le nombre de poussées

- *groupe 1 : Natalizumab (figure 8)*

Pour les formes optico-spinales, le nombre moyen de poussées

- 1 an avant traitement était de $2 \pm 0,2$,
- à 1 an de traitement de $0,4 \pm 0,2$ ($p < 0,001$).
- 2 ans avant le traitement était de $3 \pm 0,3$
- à 2 ans de traitement $0,8 \pm 0,3$ ($p < 0,01$).

Il existe donc une **réduction significative** du nombre de poussées à 1 an de traitement et à 2 ans de traitement.

Pour les formes classiques, le nombre moyen de poussées

- 1 an avant traitement était de $2,1 \pm 0,3$,
- à 1 an de traitement de $0,2 \pm 0,1$ ($p < 0,001$),
- 2 ans avant le traitement était de $3,3 \pm 0,3$,
- à 2 ans de traitement de $0,4 \pm 0,1$ ($p < 0,001$).

Il existe également une **réduction significative** du nombre de poussées à 1 an de traitement et à 2 ans de traitement.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la réduction du nombre de poussées dans le groupe optico-spinal et la réduction du nombre de poussées dans le groupe classique après 1 an et 2 ans de traitement.

Notons cependant une tendance à une réduction plus importante du nombre de poussées après Natalizumab pour les formes classiques. Le nombre de poussées 1 an après Natalizumab pour les formes optico-spinales est de $0,4 \pm 0,2$, alors que le nombre de poussées 1 an après la mise sous Natalizumab pour les formes classiques est de $0,2 \pm 0,1$; et de façon identique après 2 ans de traitement : $0,8 \pm 0,3$ pour les formes optico-spinales et $0,4 \pm 0,1$ pour les formes classiques. (figure 8)

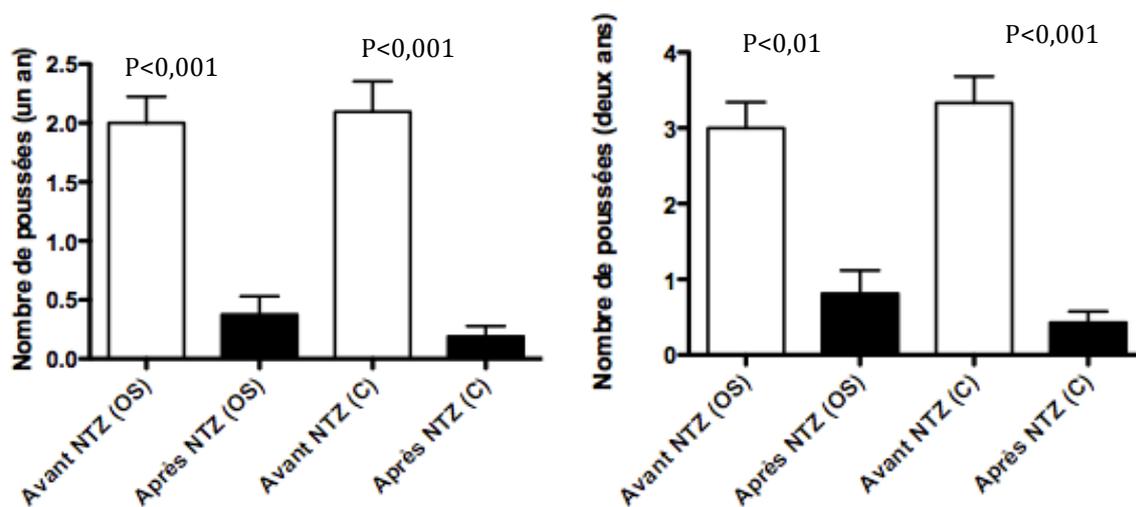


Figure 8. Comparaison du nombre de poussées à 1 an et à 2 ans pour le groupe Natalizumab

- *groupe 2 : Mitoxantrone (figure 9)*

Pour les formes classiques de SEP, la réduction du nombre de poussées **était significative** avec un nombre moyen de poussées :

- 1 an avant traitement de $2 \pm 0,2$,
- après 1 an de traitement de $0,2 \pm 0,1$ ($p < 0,001$),
- 2 ans avant traitement était de $3 \pm 0,3$,
- 2 ans après traitement de $0,8 \pm 0,2$ ($p < 0,001$).

Pour les formes optico-spinales, la réduction du nombre de poussées après 1 an de Mitoxantrone n'était pas significative :

- 1 an avant traitement de $1,75 \pm 0,3$
- après 1 an de traitement de $0,5 \pm 0,3$ ($p=0,055$),

Il y avait **une réduction significative** du nombre de poussées après 2 ans de Mitoxantrone :

- 2 ans avant traitement à $3 \pm 0,5$
- à 2 ans de $1,25 \pm 0,5$ ($p < 0,05$).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la réduction du nombre de poussées dans le groupe optico-spinal et la réduction du nombre de poussées dans le groupe classique après 1 an et 2 ans de traitement. Il existait une tendance à une réduction plus importante du nombre de poussées dans le groupe classique sans être significative. Le nombre de poussées 1 an après Mitoxantrone pour les formes optico-spinales est de $0,5 \pm 0,3$, et le nombre de poussées 1 an après Mitoxantrone pour les formes classiques est de $0,2 \pm 0,1$; et de façon identique après 2 ans de traitement ($1,25 \pm 0,5$ pour les formes optico-spinales et $0,8 \pm 0,2$ pour les formes classiques). (figure 9)

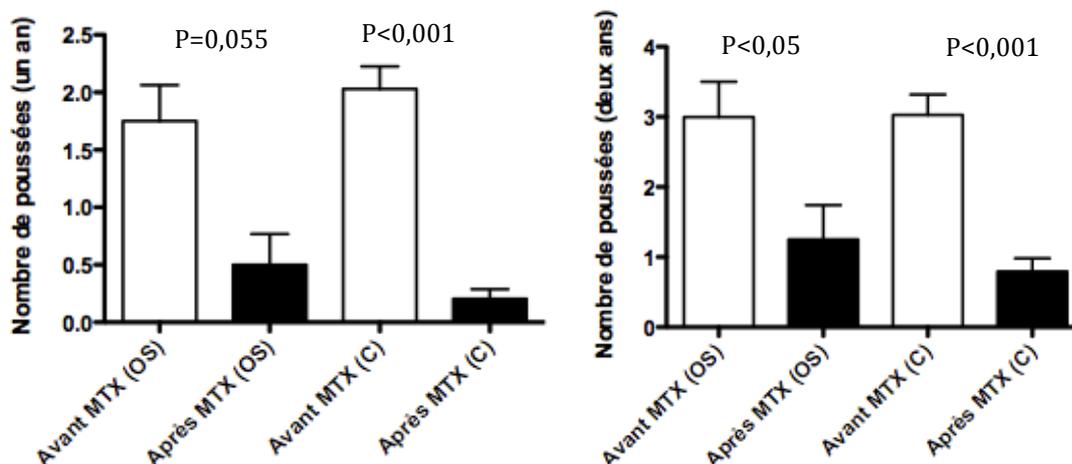


Figure 9. Comparaison du nombre de poussées à 1 an et à 2 ans pour le groupe Mitoxantrone

- comparaison entre la MTX et le NTZ pour chaque forme (figure 10)

Pour les formes optico-spinales, la comparaison entre la réduction du nombre de poussées 2 ans après Mitoxantrone ($1,25 \pm 0,5$) et la réduction du nombre de poussées 2 ans après Natalizumab ($0,8 \pm 0,3$) n'était pas significative. (figure 10)

Pour les formes classiques, la comparaison entre la réduction du nombre de poussées 2 ans après Mitoxantrone ($0,8 \pm 0,2$) et la réduction du nombre de poussées 2 ans après Natalizumab ($0,4 \pm 0,1$) n'était pas significative. Soulignons qu'il existe une tendance à la réduction du nombre de poussées plus importante après traitement par Natalizumab, mais sans que cela ne soit significatif (figure 10).

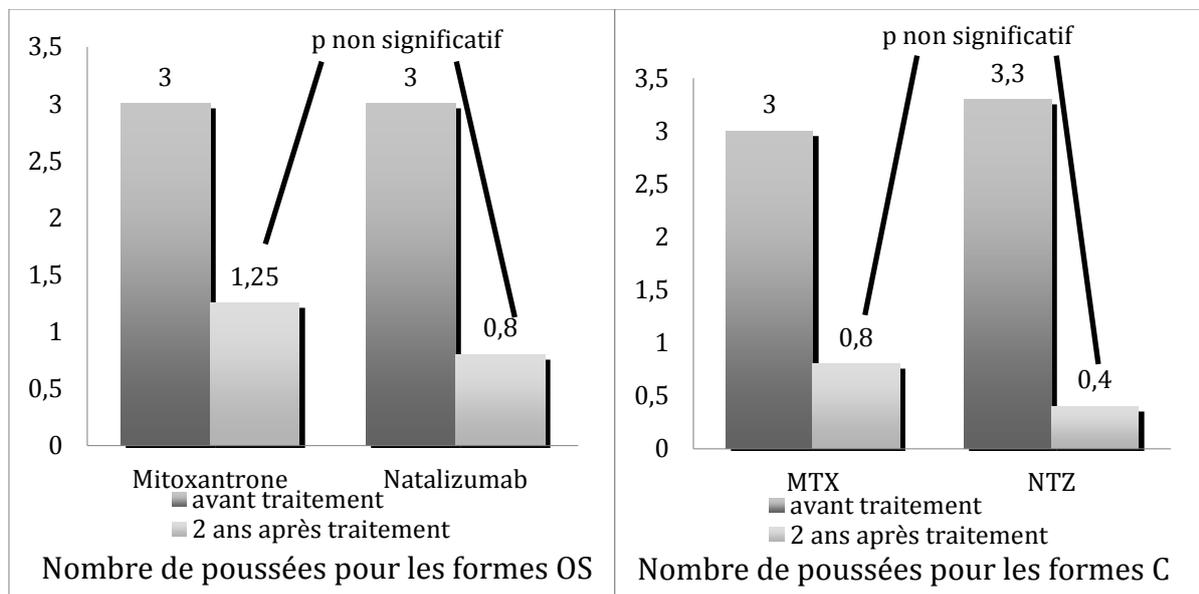


Figure 10. Comparaison du nombre de poussées pour chaque forme

3. Efficacité radiologique

- *groupe 1 : Natalizumab (figure 11, tableau 2)*

Pour les formes optico-spinales de SEP, il y avait une **réduction significative** du nombre de lésions prenant le Gadolinium à 1 an et à 2 ans de mise sous traitement par Natalizumab ($3,3 \pm 1,1$ avant mise sous traitement, $0,1 \pm 0,1$ à M12, et $0,1 \pm 0,1$ à M24 ; $p < 0,01$).

Pour les formes classiques de SEP, il y avait également une **réduction significative** du nombre de lésions prenant le Gadolinium à 1 an et à 2 ans de mise sous traitement par Natalizumab ($3,9 \pm 1,7$ avant mise sous traitement et 0 ± 0 à M12 et, et 0 ± 0 à M24 ; $p < 0,01$).
(figure 11 et tableau 2)

	OS			C		
	M0	M12	M24	M0	M12	M24
Nb IRM	13	16	14	21	20	18
Nb moyen lésions G+	$3,3 \pm 1,1$	$0,1 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,1$	$3,9 \pm 1,7$	0 ± 0	0 ± 0

Tableau 2. Nombre d'IRM analysées et nombre moyen de lésions pour le groupe NTZ

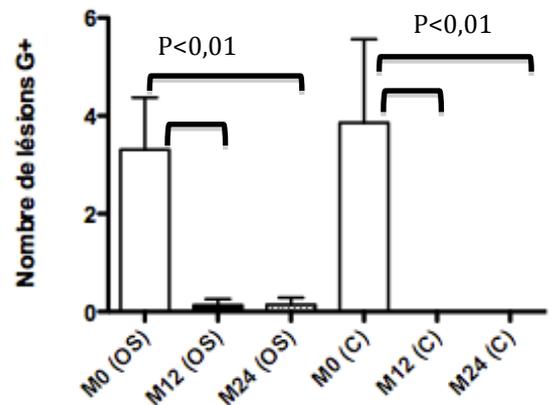


Figure 11. Comparaison du nombre de lésions G+ pour le groupe Natalizumab

- groupe 2 : Mitoxantrone (figure 12, tableau 3)

Pour les formes optico-spinales de SEP, il y avait une réduction non significative du nombre de lésions prenant le Gadolinium à 1 an de traitement ($2 \pm 0,7$ à M0, $0,25 \pm 0,25$ à M12; $p=0,17$) et à 2 ans de traitement ($2 \pm 0,7$ à M0, $0,5 \pm 0,5$ à M24, $p=0,5$).

Pour les formes classiques de SEP, il y avait une **réduction significative** du nombre de lésions prenant le Gadolinium à 1 an de traitement ($3,8 \pm 1,1$ à M0, $0,6 \pm 0,2$ à M12, $p < 0,05$) et à 2 ans de traitement ($3,8 \pm 1,1$ à M0, $0,9 \pm 0,3$ à M24, $p < 0,01$). (figure 12, tableau 3)

	OS			C		
	M0	M12	M24	M0	M12	M24
Nb IRM	5	4	4	31	29	24
Nb moyen lésions G+	$2 \pm 0,7$	$0,25 \pm 0,25$	$0,5 \pm 0,5$	$3,8 \pm 1,1$	$0,6 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,3$

Tableau 3. Nombre d'IRM analysées et nombre moyen de lésions pour le groupe MTX

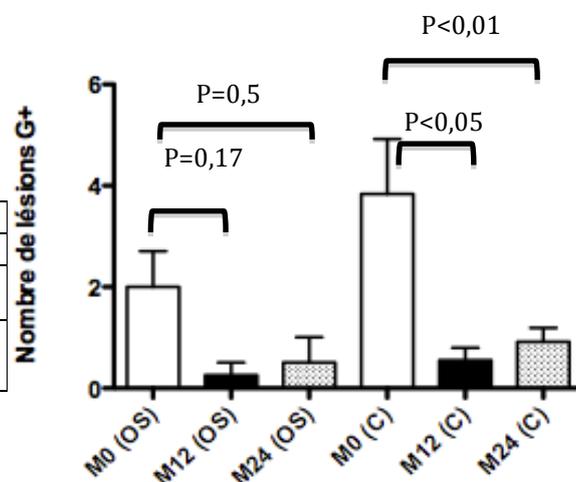


Figure 12. Comparaison du nombre de lésions G+ pour le groupe Mitoxantrone

4. Les effets indésirables

- groupe Natalizumab

Dans le groupe Natalizumab, il a été relevé les effets indésirables suivants (tableau 4): 1 patient avec des sinusites répétées (groupe optico-spinal), 1 patient avec des infections des voies aériennes supérieures répétées (groupe classique), 4 patients avec des céphalées (2 patients dans le groupe optico-spinal et 2 patients dans le groupe classique), 1 patient avec

une cytolyse hépatique (groupe optico-spinal), 18 patients avec hyperlymphocytose (8 patients dans le groupe classique, 10 patients dans le groupe optico-spinal). Le traitement a été arrêté pour 1 patient avec des céphalées invalidantes. Pour le patient avec la cytolyse hépatique, le traitement a été interrompu puis repris sans nouvel effet indésirable.

	Formes OS	Formes C
Infectieux	1	1
Céphalées	2	2
Cytolyse hépatique	1	0
Hyperlymphocytose	10	8

Tableau 4. Caractéristiques des effets indésirables dans le groupe Natalizumab

Il y a eu 11 arrêts du traitement par Natalizumab, dont 4 dans le groupe formes classiques et 6 dans le groupe formes optico-spinales. Parmi les causes des 4 arrêts du Natalizumab dans le groupe classique, il y avait 2 échecs du traitement, 1 progression en forme secondairement progressive, 1 patient avec un effet indésirable (céphalées). Parmi les 6 causes d'arrêts du Natalizumab dans le groupe formes optico-spinales, il y avait 2 désirs d'arrêt par le patient, 2 sérologies JCV positives, 2 échecs du traitement. (tableaux 5 et 6)

	Formes OS	Formes C
Arrêt NTZ	6	4
Arrêt MTX	0	1

Tableau 5. Nombre d'arrêts de traitement hors protocole pour chaque traitement

	Formes OS N=6	Formes C N=4
Echec du traitement	2	2
Progression en forme secondairement progressive	0	1
Désir du patient	2	0
Sérologie JCV positive	2	0
Effet indésirable gênant	0	1

Tableau 6. Causes des arrêts de traitement par Natalizumab

- *groupe Mitoxantrone*

Dans le groupe Mitoxantrone, il a été relevé les effets indésirables suivants : 1 épisode de neutropénie fébrile, 1 épisode de leucopénie significative et 1 patient avec une majoration d'une atteinte cardiaque pré-existante, pour laquelle le traitement a été arrêté après 2 cures. Les patients avec ces effets indésirables étaient tous dans le groupe de forme classique de SEP. Il n'y a pas eu d'autre arrêt de traitement par Mitoxantrone imprévu (les traitements par Mitoxantrone étant prévus par protocole de soins pour des doses cumulées de 60 mg ou 120 mg.). (tableaux 5 et 7)

	Formes OS N=0	Formes C N=3
Leucopénie	0	2
Atteinte cardiaque	0	1

Tableau 7. Causes des arrêts de traitement par Mitoxantrone

5. Les données biologiques

D'autres données biologiques ont également été recueillies : les dosages d'anticorps anti-NMO, anticorps anti-Natalizumab, les sérologies JCV uniquement dans le groupe Natalizumab pour ces dernières.

- Anticorps anti-NMO

Il a été réalisé 2 dosages d'anticorps anti-NMO dans le groupe Natalizumab pour 2 patients avec une forme optico-spinale de SEP, qui étaient négatifs. L'un des deux a eu un arrêt du Natalizumab pour échec du traitement.

Dans le groupe Mitoxantrone, il a été réalisé 1 dosage d'anticorps anti-NMO pour un patient du groupe forme classique, qui était négatif.

Ces 3 patients n'avaient pas les critères diagnostiques de NMO.

- Anticorps anti-Natalizumab

Il a été réalisé 7 dosages d'anticorps anti-Natalizumab dont 4 dans le groupe optico-spinal et 3 dans le groupe classique. Les résultats étaient tous négatifs.

- Sérologie JCV

Sur 28 sérologies JCV disponibles, il y avait 6 sérologies positives dans le groupe classique sur 17 réalisées et 7 sérologies positives dans le groupe optico-spinal sur 11 réalisées.

Discussion

Notre étude confirme l'efficacité du Natalizumab sur la réduction du nombre de poussées à 1 an et à 2 ans après le début du traitement pour les formes optico-spinales et pour les formes classiques de SEP. Notre étude montre également la réduction du nombre de poussées après 2 ans de Mitoxantrone pour les formes optico-spinales et classiques de SEP. Nous avons également retrouvé une efficacité du Natalizumab sur la diminution du nombre de lésions prenant le Gadolinium à l'IRM après 1 an et 2 ans de traitement pour les formes optico-spinales et les formes classiques de SEP.

L'âge moyen du début de la maladie de nos patients est de 26 ans pour les 2 formes dans le groupe Mitoxantrone, de 28,1 ans pour les formes classiques de SEP traitées par NTZ et 25,7 pour les formes optico-spinales traitées par NTZ sans que la différence ne soit significative. La proportion de femmes est de 73 % dans le groupe Natalizumab et 76,2 % dans le groupe Mitoxantrone. Dans une récente étude française de Confavreux et al (23), l'âge moyen au diagnostic de SEP rémittente est de 29,4 ans \pm 9,3 ans et la proportion de femmes est de 68% sur 1844 patients. Dans notre étude il n'y a pas de différence significative entre la proportion de femme dans le groupe OS et classique. Par contre, les études Japonaises retrouvent une prépondérance féminine plus importante dans les formes OS que dans les formes classiques.

Dans notre étude il y avait 30,4%(24 patients sur 79 au total) de formes OS. Cette forme est très fréquente en Asie (de 30,5% (24) à 42% (25) selon les études). L'étude de Shibasaki et al retrouvait 6% de formes OS sur 204 patients en Grande Bretagne en 1981 (25). Cependant notre taux n'est pas un reflet de la proportion totale de formes OS car nous avons

sélectionné les formes traitées par NTZ ou MTX qui sont probablement des formes plus sévères de sclérose en plaques.

La proportion de BOC positives est de 88% pour les formes OS et 73% pour les formes classiques dans notre étude. Notons que peu de nos patients ont un résultat de LCR disponible (17 pour les formes OS et 37 pour les formes classiques). En Asie, les formes OS présentent moins de BOC que pour les formes conventionnelles de SEP, de 14% à 60% selon les études (12, 26), ce qui est moins important que dans notre étude.

Trois patients ont subi un prélèvement à la recherche d'anticorps anti-NMO (2 dans le groupe formes OS et 1 dans le groupe formes classiques) : les résultats sont tous négatifs. Ces patients n'avaient pas les critères diagnostiques de la NMO de Devic (9) (annexe 1). Dans les études Japonaises, les formes OS de SEP ont un taux d'IgG NMO plus important que pour les SEP conventionnelles et moins important que les NMO européennes. Dans l'étude de Lennon et al (8), les formes OS sans lésions cérébrales à l'IRM et sans les critères de NMO de Devic ont un taux d'IgG NMO de 46 %, les formes OS cliniques avec les critères radiologiques de SEP sans les critères de NMO de Devic ont un taux à 9% (2 patients sur 22), alors que les NMO remplissant les critères ont un taux de 73 %. La prévalence des NMO dans la population caucasienne est estimée de 1 à 2 pour 100 000 habitants, et dans la population japonaise à 1,4 pour 100 000 (27).

Nous avons retrouvé une bonne efficacité sur la réduction du nombre de poussées à 1 an et à 2 ans sous NTZ pour les 2 formes. Le nombre moyen de poussées est de $0,4 \pm 0,2$ sur 1 an de traitement et sur 2 ans de $0,8 \pm 0,3$ (taux annualisé de poussées à 0.4 à 2 ans de traitement) pour les formes OS et $0,2 \pm 0,1$ sur 1 an et $0,4 \pm 0,1$ (taux annualisé de poussées à 0.2 à 2 ans de traitement) sur 2 ans de traitement pour les formes classiques. Il existe une tendance à une réduction plus importante du nombre de poussées pour les formes classiques

sans qu'il y ait de différence statistiquement significative. Le résultat n'est pas significatif, ce qui est peut-être du à un manque de puissance de l'étude ou à nos petits effectifs.

Dans l'essai randomisé AFFIRM (28) évaluant l'efficacité du NTZ, le taux annualisé de poussées était de 0,27 (0,21-0,33) après 1 an de traitement et 0,23 (0,19-0,28) après 2 ans de traitement. (tableau 8)

	NATALIZUMAB		
	Notre étude		AFFIRM
	Formes OS	Formes C	
Taux de poussées annualisé à 1 an	0,4	0,2	0,27 (0,21 – 0,33)
Taux de poussées annualisé à 2 ans	0,4	0,2	0,23 (0,19 – 0,28)
	MITOXANTRONE		
	Notre étude		Edan et al. 2011
	Formes OS	Formes C	
Taux de poussées annualisé à 2 ans	0,6	0,4	0,44

Tableau 8. Taux de poussées annualisé dans notre étude et dans la littérature

Nous avons également retrouvé une efficacité radiologique sur la réduction du nombre de lésions prenant le Gadolinium pour les 2 formes sous NTZ : le nombre moyen de lésions prenant le Gadolinium est de $0,1 \pm 0,1$ à 1 an et à 2 ans pour les formes OS ; de 0 ± 0 à 1 an et à 2 ans pour les formes classiques. Cependant le nombre d'IRM analysées est limité (16 et 14 IRM à 1 an et 2ans pour les formes OS et 20 ; 18 IRM à 1 an et 2 ans pour les formes

classiques), il faut donc analyser ces données avec prudence. Dans l'étude AFFIRM, le nombre moyen de lésions réhaussées par le Gadolinium était de $0,1\pm 1,3$ à 1 an et $0,1\pm 1,4$ à 2 ans de traitement par NTZ (28). Nos résultats sont donc concordants.

Nous avons retrouvé 14 patients avec des effets indésirables dans les formes OS et 11 dans les formes classiques avec le traitement par NTZ. Sur 37 patients, il y avait 2 patients avec des problèmes infectieux (infection des voies aériennes supérieures répétées) (5.4%), 4 patients avec des céphalées (10.8%), et 1 patient avec une cytolyse hépatique (2.7%). Dans l'étude de Butzkueven et al. en 2014, il existait 1.9% d'infections, 0.1 % de cytolysse hépatique, et 1% de céphalées ou d'aggravation de migraines sur 465 patients. (29)

Nous avons retrouvé une efficacité de la MTX sur les formes classiques de SEP avec une réduction significative du nombre de poussées à 1 an et à 2 ans. Pour les formes classiques, le nombre de poussées était de $0,2\pm 0,1$ 1 an après le traitement et de $0,8\pm 0,2$ 2 ans après le traitement (taux annualisé de poussées à 0.4 à 2 ans du traitement). Pour les formes OS, la réduction du nombre de poussées à 1 an n'est pas significative, mais elle est significative à 2 ans. Pour les formes OS, le nombre de poussées était de $1.25\pm 0,5$ 2 ans après le traitement (taux annualisé de poussées : 0.6 à 2 ans du traitement) (tableau 8).

Dans l'essai randomisé contre placebo de Edan et al en 1997 (15) le taux de poussées annualisé était de 0.7 à 6 mois de traitement par MTX 1 fois par mois. Dans une autre étude de Edan et al. en 2011, le taux annualisé de poussées après traitement de 6 mois de MTX puis par Interféron beta pendant 30 mois, était de 0.44 (30). Notre résultat est plus élevé pour les formes OS, mais les patients ne bénéficiaient pas forcément de traitement de première ligne après les 3 ou 6 cures de MTX, et certains patients n'avaient que 1 cure de MTX par mois pendant 3 mois. Cela est donc difficilement comparable. Il existe une tendance à une

efficacité supérieure de la MTX sur les formes classiques de SEP sans que cela ne soit significatif : le nombre de poussées après 1 an de traitement par MTX pour les formes classiques est de 0.2 ± 0.1 vs. 0.5 ± 0.3 pour les formes OS et 2 ans après le traitement 0.8 ± 0.2 pour les formes classiques vs 1.25 ± 0.5 pour les formes OS (tableau 8). Cependant le petit effectif du groupe OS traité par MTX nous incite à la prudence. Sur le plan de l'imagerie, il existe une réduction significative du nombre de lésions se réhaussant avec le Gadolinium après le traitement par MTX pour les formes classiques : $0,6 \pm 0,2$ à 1 an et $0,9 \pm 0,3$ à 2 ans.

Dans l'étude de Edan et al de 2011 (30), le nombre de lésions après 9 mois (MTX pendant 6 mois puis IFN) est de 0.36 ± 1.08 . Ces données sont difficilement comparables également pour les mêmes raisons. Pour les formes OS, nous retrouvons une diminution non significative du nombre de lésions prenant le Gadolinium, probablement due aux petits effectifs dans le groupe OS traité par MTX.

Nous avons retrouvé 3 effets indésirables graves pour les patients traités par MTX : 2 patients avec une leucopénie et 1 patient avec une atteinte cardiaque. Dans l'étude de Hartung et al, il existait 19 % de leucopénie et 11% d'atteinte cardiaque. (31)

Nous n'avons pas retrouvé de données concernant l'efficacité du NTZ ou de la MTX sur les formes OS dans la littérature. Dans une étude de cas de Kitley et al (32), une femme présentant une forme optico-spinale de SEP sans les critères de NMO, s'est aggravée après une seule dose de NTZ.

Enfin, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre l'efficacité clinique de la MTX et celle du NTZ sur les formes OS ou classiques de SEP, bien qu'il y ait une tendance à une réduction plus importante du nombre de poussées pour le NTZ (pour les formes OS : 0.8 ± 0.2 après 2 ans de NTZ vs. 1.25 ± 0.5 2 ans après MTX ; pour les formes classiques : 0.4 ± 0.1 après 2 ans de NTZ vs. 0.8 ± 0.2 2 ans après MTX).

L'absence de significativité pour ces résultats peut être expliquée par l'efficacité identique des deux traitements, et ce quelque soit la forme de SEP. Cependant, il existe des biais dus à la petite taille de nos effectifs, mais surtout par le caractère rétrospectif de notre étude.

Par ailleurs, notre étude comporte un possible biais de classement avec le risque d'avoir inclus des formes classiques dans le groupe OS ou des formes médullaires dans le groupe classiques.

Pour éviter ce biais, nous avons étudié avec beaucoup d'attention les signes cliniques de chaque poussée de SEP. S'il existait un doute diagnostique sur une poussée d'origine médullaire ou cérébrale, le patient était exclu. Nous n'avons pas choisi d'inclure uniquement les formes OS « pures », c'est-à-dire avec très peu de lésions à l'IRM cérébrale, mais d'inclure les patients qui avaient une forme OS clinique avec possibilité de lésions cérébrales. Cela a pu également nous amener à inclure des formes classiques dans le groupe OS qui n'avaient présenté que des poussées médullaires ou NORB, ou qui avaient eu des poussées cérébrales qui n'étaient pas répertoriées dans nos dossiers. Dans la littérature, les définitions des formes OS sont soit cliniques, soit cliniques et radiologiques pour ces patients.

D'autre part, certains patients ayant une SEP agressive ont été rapidement mis sous NTZ et n'ont ensuite plus présenté de poussées. Nous avons ainsi pu inclure certains patients qui avaient présenté peu de poussées à type de myélite ou de NORB, et qui auraient présenté des poussées cérébrales s'ils n'avaient pas eu de traitement par NTZ et qui sont en réalité des formes classiques de SEP.

Notre étude ne retrouve pas de différence entre les formes classiques et les formes OS cliniques de SEP, mais une simple tendance à une moins bonne efficacité des traitements sur le taux de poussées dans les formes OS.

Certains auteurs pensent que les formes de SEP dites optico-spinales asiatiques ont une physiopathologie légèrement différente des SEP classiques, comme la physiopathologie des Neuromyérites optiques de Devic et autres pathologies inflammatoires du SNC du spectre des NMO (myélites aigüestransverses récurrentes ou NO récurrentes par exemple)(8, 10). Le NTZ ou les Interférons ne sont pas efficaces dans les NMO, ou peuvent même les aggraver (33,34). Après l'étude de Warabi et al qui évoquait l'aggravation chez 3 patients avec une forme OS traités par IFN beta, une étude de Shimizu et al en 2010 relatait l'aggravation clinique après mise sous IFN beta de 7 patients avec des formes OS au Japon (35,36). Ces formes asiatiques OS de SEP ont peut-être une physiopathologie légèrement différente des SEP classiques, ce qui expliquerait la moins bonne réponse aux immunosuppresseurs et leur sévérité clinique plus importante. Cependant certaines études japonaises ont inclus des formes OS « pures », c'est-à-dire sans lésion cérébrale et parfois avec des lésions extensives à l'IRM médullaire (24). Il ne s'agit donc pas des mêmes formes OS que celles de notre étude. En effet ces patients avec des lésions extensives médullaires sont considérés comme des NMO dans nos pays occidentaux. Lennon et al (8) pensent ainsi que les formes OS de SEP sont les NMO occidentales. D'autres études asiatiques différencient les NMO des formes OS de SEP, qui ont des myélites de moins de 3 segments vertébraux. L'hypothèse de Kira et al. (12) est celle d'un spectre hétérogène de formes OS avec une immunopathologie hétérogène également expliquant des formes plus ou moins sévères de formes OS. Ces formes OS japonaises ont des caractéristiques différentes des formes OS de notre étude :

- prédominance féminine,
- moins de lésions cérébrales,
- positivité plus importante des IgG NMO,
- mauvaise réponse aux traitements immunomodulateurs.

Notre étude suggère donc que les formes de SEP OS cliniques occidentales, c'est-à-dire avec des manifestations cliniques révélatrices de lésions médullaires ou du nerf optique, sont plus proches des formes classiques de SEP que des NMO dans leur pronostic, leur réponse au traitement et leur évolution.

De plus, les patients que nous avons inclus dans l'étude ont une durée d'évolution de la maladie variable (de 2 à 27 ans). Il serait nécessaire pour être rigoureux d'inclure les patients dès le début de leur maladie, puis de les suivre pour les classer selon la forme de SEP. Ceci représente plutôt une étude épidémiologique.

Conclusion

L'objectif de notre étude était de comparer deux traitements d'efficacité identique sur des formes cliniques différentes. Pour se faire, nous avons classé de façon rétrospective notre population sur des critères cliniques et radiologiques.

Sur cette petite cohorte, nous pouvons souligner que :

- La forme de SEP OS est retrouvée parmi nos patients caucasiens, mais paraît être différente des formes OS asiatiques dont la physiopathologie et l'évolution se rapprochent de la NMO ;
- Les patients avec des formes OS cliniques de SEP ont les mêmes caractéristiques et répondent aux traitements de façon identique aux formes conventionnelles de SEP ;
- L'efficacité du NTZ et de la MTX sur les formes OS cliniques de SEP est bonne dans une cohorte Nantaise ;

Nous concluons de façon un peu classique, de l'intérêt de confirmer ces résultats par une étude prospective, sur des patients occidentaux, classés dès leur entrée dans la pathologie, sur des critères cliniques et radiologiques.

Annexe 1. Critères de NMO 2006 de Wingerchuk et al. (9)

- 2 critères absolus :
 - Névrite optique,
 - Myélite

- Au moins 2 des 3 critères suivants:
 - présence d'une lésion du cordon médullaire étendue sur au moins 3 segments vertébraux sur l'IRM,
 - IRM ne remplissant pas les critères diagnostiques de Mc Donald révisés pour la SEP
 - NMO-IgG dans le sang.

Annexe 2. Critères des formes optico-spinales de Kira et al (13)

- Les lésions estimées cliniquement sont confinées au nerf optique et à la moelle épinière
- Des signes mineurs du tronc cérébral sont acceptés
- Au moins une rechute (au moins 2 poussées)

Annexe 3.Critères de Barkhof (19)

3 critères sur 4 des éléments suivants :

- 1 lésion prenant le gadolinium, ou 9 lésions T2 hyperintenses si pas de lésion prenant le gadolinium
- 1 lésion infratentorielle ou plus
- 1 lésion juxtacorticale ou plus
- 3 lésions périventriculaires ou plus

Annexe 4. Critères de Mc Donald 2005 (20)

Présentation clinique (SEP possible)		Données supplémentaires requises pour le diagnostic (SEP)
Poussées	Lésions objectives	
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>
		• Critères IRM de dissémination dans l'espace
		<i>ou</i> • LCR positif et 2 lésions IRM ou plus compatibles avec SEP
		<i>ou</i> • Poussée 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>
		• Critères IRM de dissémination dans le temps
		<i>ou</i> • Deuxième poussée clinique
1	1	<i>Dissémination dans l'espace, démontrée par 1 ou plus des 2 critères suivants :</i>
		• Critères IRM de dissémination dans l'espace
		<i>ou</i> • 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>
		• Critères IRM de dissémination dans le temps
		<i>ou</i> • Deuxième poussée clinique
0 Progression neurologique insidieuse évoquant une SEP (SEP primaire progressive)	0	<i>Dissémination dans le temps :</i> Une année de progression de la maladie
		<i>ET dissémination dans l'espace démontrée par 2 ou plus des critères suivants :</i>
		• IRM cérébrale positive (9 lésions T2, ou 4 lésions T2 ou plus avec potentiels évoqués visuels positifs)
		<i>ou</i> • IRM médullaire positive (2 lésions T2 focales)
		<i>ou</i> • LCR positif

Annexe 5. Score EDSS (22)

0.0 Examen neurologique normal (tous les paramètres fonctionnels (PF) à 0 ; le niveau du PF mental peut être coté à 1).

1.0 Pas de handicap, signes minimales d'un des PF (c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental).

1.5 Pas de handicap, signes minimales dans plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental).

2.0 Handicap minimal d'un des PF (un niveau 2, les autres niveaux 0 ou 1).

2.5 Handicap minimal dans deux PF (deux niveaux 2, les autres niveaux 0 ou 1).

3.0 Handicap modéré d'un PF sans problème de déambulation (un PF à 3, les autres à 0 ou 1 ; ou 3 ou 4 PF à 2, les autres à 0 ou 1)

3.5 Handicap modéré dans un PF sans problème de déambulation (1 PF à 3 et 1 ou 2 PF à 2 ; ou 2 PF à 3 ; ou 5 PF à 2)

4.0 Indépendant, debout 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos.

4.5 Déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale; handicap relativement sévère, habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos.

5.0 Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres ; handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours. (Habituellement, un PF est à 5, les autres à 0 ou 1 ; ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0)

5.5 Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée

6.0 Aide unilatérale (cane, cane anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire

6.5 Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter.

7.0 Ne peut marcher plus de 5 m 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.

7.5 Incapable de faire quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil; ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.

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.

8.5 Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras; conserve quelques fonctions élémentaires.

9.0 Patient grabataire ; peut communiquer et manger.

9.5 Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler ni communiquer.

10.0 Décès lié à la SEP.

BIBLIOGRAPHIE

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis (review). *N Engl J Med* 2000; 343: 938–952.
2. Kamm C, Uitdehaag K, Polman C. Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook *EurNeurol* 2014;72:132–141
3. DimitriosKarussis The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review. *Journal of Autoimmunity* (2014) 48-49;134-142
4. Mauri-Fábrega L, Díaz-Sánchez M, Casado-Chocán JL, Uclés-Sánchez AJ. Pseudotumoral Forms of Multiple Sclerosis: Report of 14 Cases and Review of the Literature. *EuropeanNeurology*. 2014;72(1-2):72–8
5. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002; 59 (4): 499-505
6. Arndt C, Labauge P, Speeg-Schatz C, Jeanjean L, Fleury M, Castelnovo G et al. Recurrent inflammatory optic neuropathy *J FrOphtalmol*. 2008 Apr;31(4):363-7
7. Collongues N, Marignier R, Zephir H, Papeix C, Blanc F, Rittleng C, et al. Neuromyelitisoptica in France A multicenter study of 125 patients. *Neurology*. 2010;74(9):736–42
8. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitisoptica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106–2112.
9. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitisoptica. *Neurology* 2006; 66:1485-9

10. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitisoptica. *Lancet Neurology* 2007; 6(9):805–815.
11. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitisoptica. *European Journal of Neurology*. 2010;17(8):1019–32.
12. Kira J Multiple sclerosis in the Japanese population *Lancet Neurology* 2003; 2: 117–27
13. Kira J, Kanai T, Nishimura Y, et al. Western versus Asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol* 1996; 40: 569–74.
14. Kuroiwa Y, Igata A, Itahara K, Koshijima S, Tsubaki T. Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1,084 cases. *Neurology* 1975; 25: 845±51.
15. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1997;62(2):112–8.
16. Fox EJ. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology* 2004;63(Suppl 6): S15-18.
17. Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab: α 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert RevNeurother* 2004;4:571–80.
18. Kuroiwa Y, Hung TP, Landsborough D, Park CS, Singhal BS. Multiple sclerosis in Asia. *Neurology* 1977; 27: 188±92
19. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis* *Brain* (1997), 120, 2059–2069

20. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria." *Ann Neurol* 2005;58:840–846
21. Toosy A, Mason D, Miller D. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014; 13: 83–99
22. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452
23. Confavreux C, Vukusic S: Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006;129:606-616.
24. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Miyazawa I, Okita N, Takase S, et al. Pure optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan. *Brain*. 2002 Nov;125(Pt 11):2460-8.
25. Shibasaki H, McDonald WI, Kuroiwa Y. Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis: comparison between British and Japanese patients. *J Neurol Sci* 1981; 49: 253–71.
26. Nakashima I, Fujihara K, Itoyama Y. Oligoclonal IgG bands in Japanese multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 1999; 101: 205–06.
27. Brian G Weinshenker, Neuromyelitis optica in western countries: Establishing diagnostic criteria and characterization of the spectrum *Neurology Asia* 2008; 13 : 161 – 166
28. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
29. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, Trojano M, Wiendl H, Patel RN, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2014;0:1–8

30. Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M et al. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2011;82:1344–50.
31. Hartung H, Gonsette R Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebocontrolled, double-blind, randomised, multicentre trial, *Lancet* 2002; 360: 2018–25
32. Kitley J, Evangelou N, Küker W, Jacob A, Leite MI, Palace J. Catastrophic brain relapse in seronegative NMO after a single dose of natalizumab. *Journal of the neurological sciences*. 2014;339(1):223–5.
33. Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kümpfel T, Linker RA, Hartung H-P et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitisoptica. *Archives of neurology* 2012;69:239 –245
34. Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T, et al. Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitisoptica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol* 2008;255:305–307.
35. Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J NeurolSci* 2007;252:57– 61.
36. Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, Iwata A, Sugimoto I, Date H et al. IFN-1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitisoptica spectrum. *Neurology*. 2010;75 (16):1423-1427.

NOM : GENEAU BODIS

PRENOM : FANNY

Titre de Thèse :

SEP rémittentes optico-spinales ou classiques : aspects thérapeutiques sur une cohorte rétrospective de 79 patients.

RESUME (10 lignes)

Les formes optico-spinales de sclérose en plaques sont retrouvées en Asie le plus fréquemment, avec cliniquement une atteinte quasiment exclusive des nerfs optiques et de la moelle épinière. Cette étude rétrospective évalue les caractéristiques et la réponse thérapeutique des formes optico-spinales cliniques de SEP : ces formes optico-spinales de SEP sont retrouvées parmi nos patients caucasiens, mais paraissent être différentes des formes asiatiques dont la physiopathologie et l'évolution se rapprochent de la Neuromyéélite optique. Nos patients avec des formes optico-spinales cliniques de SEP ont les mêmes caractéristiques et répondent aux traitements de façon identique aux formes conventionnelles de SEP. L'efficacité du Natalizumab et de la Mitoxantrone sur les formes optico-spinales cliniques de SEP est bonne dans notre cohorte Nantaise.

MOTS-CLES

SCLEROSE EN PLAQUES, REMITTENTE, FORME OPTICO-SPINALE, NATALIZUMAB, MITOXANTRONE, NEURO-MYELITE OPTIQUE.