



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par
Guillaume MATHEY

le 11 avril 2011

**EFFETS À LONG TERME DES IMMUNOMODULATEURS
DANS LE TRAITEMENT DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Hervé VESPIGNANI

Président

M. le Professeur Francis GUILLEMIN

}

M. le Professeur René ANXIONNAT

}

M. le Professeur Marc DEBOUVERIE

}

Juges

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Asseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NEMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Dieter MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT
Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX
Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF
Michel WEBER

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON – Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD – Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD – Professeur Patrick ROSSIGNOL

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLÉ

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENTOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLEAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER
2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)
Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO
4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)
Professeur Georges WERY HA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BLOTTIN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur Michel STRICKER
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maïa DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Monsieur le Professeur Hervé Vespignani,
Professeur de Neurologie,

C'est un honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

La haute idée que vous avez de la neurologie, de votre service et de vos étudiants est pour nous un moteur et une fierté. Que cette conviction soit la notre tout au long de notre exercice.

Vous trouverez ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre respect.

A nos Maîtres et Juges,

Monsieur le Professeur Marc Debouverie,

Professeur de Neurologie,

Ce travail est le fruit du votre, vous l'avez guidé et jugé. Veuillez y trouver ce que vous nous avez appris : la rigueur, la qualité et l'humilité. Que votre enseignement éclaire nos pas parfois hasardeux en neurologie. Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements sincères pour votre amitié et votre patience.

A Monsieur le Professeur Francis Guillemin,

Professeur d'épidémiologie,

Vous avez accepté de juger cette thèse, nous vous en remercions. Les heures de travail passées nous aurons appris le sérieux nécessaires à l'exercice scientifique car il n'est de bonne médecine sans rigueur.

A Monsieur le Professeur René Anxionnat,

Professeur de radiologie,

Vous nous avez accueillis, enseigné l'imagerie et vous nous assurez des rapports constamment cordiaux. Aujourd'hui vous jugez notre travail. C'est un honneur que votre attention, veuillez recevoir toute l'expression de notre gratitude.

A nos maîtres de stage qui ont contribué à notre formation tout au long de notre internat,

A Monsieur le Professeur Gérard BARROCHE,

C'est avec un respect profond que nous recevons votre enseignement, ce fut aussi un plaisir d'assister à vos visites. Votre connaissance de la neurologie, votre exercice sont des exemples pour nous.

A Monsieur le Professeur Serge BRACARD,

Il y a quelques semestres vous avez accepté de nous recevoir dans votre service. Vous nous avez appris à voir autrement, à remettre en question, à réfléchir. Ces qualités sont précieuses, si elles sont nôtres, nous vous les devons et vous en remercions.

A Monsieur le Docteur Bernard HUTTIN,

Vous nous avez le premier enseigné la neurologie, c'est à vos côtés que nous l'avons aimée, que nous nous y sommes engagés, veuillez ici recevoir notre gratitude.

A Madame le Docteur Evelyne PLANQUE, à Monsieur le Docteur Sébastien DELASSAUX,

Vous avez accompagné nos premiers pas et vous nous avez toujours porté un regard amical, ce souvenir accompagne aujourd'hui l'émotion de la conclusion de notre internat.

A Mesdames et Messieurs les Professeurs et Docteurs de neurologie,

Vous nous supportez, vous nous apprenez, vous nous observez, vous répondez à nos questions et nous en posez d'autres. Nous vous remercions ici pour ces semestres d'apprentissage, parfois durs, souvent heureux, toujours fructueux.

A Mesdames et Messieurs les Professeurs et Docteurs de neuroradiologie,

Ce semestre à vos côtés fut un des plus riches, nous devons à votre enseignement une ouverture qui est rare et à votre amitié une affection qui est précieuse.

A Mesdames et Messieurs les Docteurs de diabétologie,

Vous nous aurez appris un exercice raisonné et raisonnable, un jugement éclairé et une humanité dans la pratique, nous vous en remercions.

A Mesdames et Messieurs les médecins de maladies infectieuses et tropicales,

C'est à vos côtés que j'ai appris la rigueur et la persévérance.

A Monsieur le Docteur Patrick BEAUCHESNE,

Pour votre sympathie.

A Madame le Docteur Sophie PITTION,

Pour les nombreuses heures d'hôpital de jour et les rares minutes d'électromyogramme.

A Mesdames les Docteurs Sarah LOUIS, Mathilde SAUVÉE, Mirela MURESAN, à Messieurs les Docteurs Louis MAILLARD, Jean-Pierre VIGNAL, Razvan GOSPODARU et Sébastien RICHARD,

Notre travail à vos côtés à toujours été des plus agréables.

A ma mère,

Ta présence est ce qui m'est le plus cher, tu es nos racines et nos ailes. Ton travail est immense au regard du mien, merci.

A mon père,

Je n'aurais pu me construire sans ton soutien permanent. Ton jugement m'est le plus important car je m'y juge moi-même.

A ma sœur,

Nous partageons beaucoup et je t'en remercie.

A mon frère,

Tu es un exemple pour nous tous.

A Caroline et Guillaume,

Merci de nous supporter.

A mes grands-parents,

Vous m'avez donné des valeurs, de l'amour et vous avez toujours cru en moi.

A mon grand-père,

Tu étais fier de moi, je suis fier d'être ton petit-fils.

A mes tantes et oncles, cousines et cousins,

A Johanna.

A Benoît,

Merci de ne jamais te tromper sur moi.

A Héloïse,

Un jour on se dira qu'on a ri, qu'on a beaucoup ri, qu'on a tellement ri, et on en rira.

A Charlotte,

Je te dois tant.

A Anne-Laure,

Tu es ma plus indispensable rencontre. Merci d'être toujours là.

A Thomas,

Rassures-toi, tu es plus qu'un technicien informatique.

A Isabelle,

Tu m'as subtilisé un ami, fais-en bon usage.

A Aïcha, Marie-Lorraine, Amélie, Katia,

En Espagne, en Chine, à Paris, à Marseille ou ailleurs, on aura toujours le temps de deviser des choses de la vie.

A Aude, Nicolas, Geoffrey, Catherine,

Mariez-vous avant que je ne vous épouse tous.

A Julie, Sophie et Stéphanie,

Pour ce que vous êtes plus ou moins, parfois moins, souvent plus.

A Madame le Docteur Domitille Millon qui sera peut-être à la piscine,

A Yassine, si j'en ai fait une thèse, c'est que la neurologie n'est pas si difficile,

A Marion, Ségolène, Kénora, Alice, Anaïs, Adeline, Amandine, Mélanie et Marie, la vie vous donne de belles choses, n'oubliez pas de dire merci,

A Emelyne, tu avais raison, je ne suis pas vraiment tout seul là-dedans,

A Thierry, mes neurones se connectent encore vois-tu,

A mes cointernes, quand votre tour viendra, vous comprendrez,

A Pierre-Alexandre qui a compris,

A Youssef qui me tolère souvent chez lui,

A Chantal, Sandrine et Françoise, mes mamans de substitutions,

Aux secrétaires, infirmières, aides-soignantes et ASH de neurologie, neuroradiologie, diabétologie et maladies infectieuses, manipulatrices et manipulateurs de neuroradiologie, pour avoir accepté tous mes si petits défauts,

A Madame Rouquart, de tous mes professeurs, vous êtes celle dont l'enseignement et le souvenir me sont les plus chers,

A Madame et Monsieur Besréchelle, pour l'ouverture d'esprit que vous m'avez donné et qui ne me quitte pas,

A Marylène,

A Pierre, Cécile et Elodie,

A ceux que j'oublie, qu'ils ne m'en tiennent pas rigueur, j'aurai la joie de me rappeler d'eux la prochaine fois.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Table des matières

1	Introduction.....	18
2	Définitions	22
3	Etat de l'art.....	25
3.1	Essais cliniques contrôlés	25
3.1.1	Sclérose en plaques rémittente/récurrente.....	25
3.1.2	Sclérose en plaques secondairement progressive	26
3.1.3	Évènement clinique isolé évocateur de sclérose en plaques.....	27
3.2	Suivi en ouvert des essais contrôlés.....	29
3.2.1	Sclérose en plaques rémittente/récurrente.....	29
3.2.2	Èvènement clinique isolé évocateur de sclérose en plaques.....	30
3.3	Etudes observationnelles	32
3.3.1	Sclérose en plaques cliniquement définie.....	32
3.3.2	Èvènement clinique isolé évocateur de sclérose en plaques.....	34
3.4	Conclusion	35
4	Long-term effects of immunomodulatory drugs in multiple sclerosis.....	37
4.1	Abstract	37
4.2	Introduction.....	39
4.3	Material and method	40
4.3.1	Patients and design	40
4.3.2	Treatment.....	40
4.3.3	Data collection.....	41
4.3.4	Outcome.....	42
4.3.5	Analysis.....	42
4.4	Results	44
4.4.1	EDSS 4.....	45
4.4.2	EDSS 6.....	45
4.4.3	SP phase	46
4.4.4	Delay EDSS 3-EDSS 6.....	46
4.5	Discussion	48
4.6	Conclusion	54
4.7	Tables and figures.....	55

5	Conclusion	58
6	Bibliographie.....	60
7	Annexes	68

1 Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie fréquente de l'adulte jeune estimée entre 4,1 et 8,2 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants en France selon les régions.¹ Elle est la première cause de handicap sévère non traumatique acquis chez l'adulte jeune. Son incidence est croissante dans les pays développés. Il existe un net gradient nord/sud de son incidence au détriment des régions climatiques plus froides du nord où son incidence est plus élevée. A l'échelle du monde, ce gradient se calque sur celui de l'industrialisation, les pays dits « occidentaux » dont le niveau de développement économique est élevé étant plus atteints. Au sud, les pays dont le niveau de vie est plus faible sont relativement épargnés si ce n'est l'existence de formes différentes de la maladie et surtout plus sévères. A l'échelle des pays européens, plus particulièrement à celle de la France, ce gradient se retrouve, et si on ne peut incriminer le niveau de vie, c'est le double gradient migratoire et d'ensoleillement qui se superpose à celui des incidences. Les régions les moins ensoleillées du nord et de l'est ayant les taux d'incidences les plus élevés au regard des régions du sud. Les régions accueillant le plus de migrants (notamment d'Afrique du Nord) dont les origines exposent à une susceptibilité différente vis-à-vis de la maladie (région parisienne, Provence-Alpes-Côte d'Azur) voient leurs incidences influencées.

L'évolution de la maladie à travers le temps est complexe. Elle fut décrite par Jean Cruveilhier en 1835 et plus précisément par Jean Martin Charcot en 1868. Elle a fait l'objet d'études épidémiologiques sérieuses depuis le développement de cette science, mais les protocoles, les outils et les mentalités changeants, les comparaisons entre les cohortes historiques et présentes sont compliquées. Il semble cependant que l'incidence de la maladie va *crescendo* dans les pays occidentaux, tout-du-moins dans les pays et territoires « s'occidentalissant » (départements d'outre-mer). Le profil de la maladie change, les populations touchées aussi (le taux d'incidence chez les femmes semble augmenter), la sévérité décroît. Cette dernière affirmation est à nuancer aux vues de l'utilisation quasi-systématique de drogues actives (au moins en partie) modifiant le cours de la maladie.

On distingue deux phases de la maladie. La première évolue par poussées cliniques : apparition d'un symptôme focal (correspondant à une lésion encéphalo-médullaire anatomique) ou de plusieurs symptômes focaux (plusieurs lésions anatomiques contemporaines). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre généralement la/les lésions sous forme d'hypersignaux T2 de forme et de répartition caractéristiques, avec initialement une captation du gadolinium plus ou moins homogène au sein de la lésion (plaque). La poussée inaugurale correspond à un syndrome cliniquement isolé, évocateur souvent de sclérose en plaques sans pouvoir l'affirmer. La succession des poussées valide le diagnostic. Cette phase dite rémittente/récurrente (RR) correspond aux premières années d'évolution de la maladie dans 85% des cas environ. Histopathologiquement, c'est le stade des inflammations encéphalo-médullaires focales, aiguës démyélinisantes ouvrant à réparation tissulaire en quelques semaines (parfois imparfaite avec séquelles cliniques source de handicap précoce). S'en suit une phase plus tardive, où la progression du handicap est linéaire et les poussées se raréfient pour disparaître. Cette phase secondairement progressive (SP) est sous-tendue par une inflammation diffuse chronique de l'encéphale, de la moelle et des méninges avec pour conséquence une neurodégénérescence diffuse comme en témoigne l'atrophie des structures à l'imagerie. Plus rarement (15%), la phase RR n'existe pas cliniquement (elle passerait inaperçue) et la maladie débute sur le mode primaire progressif (PP) où l'inflammation aiguë focale n'est pas (plus) retrouvée.

L'objet des thérapeutiques actuelles est double : réduire l'effet immédiat de la poussée chez les patients en phase RR (traitement ponctuel), réduire la progression insidieuse de la maladie et donc le handicap à long terme (traitement de fond).

Depuis longtemps les corticoïdes par voie injectable sont la solution aux symptômes immédiats induits par le phénomène inflammatoire induit par la poussée, il est très bien démontré qu'ils n'ont aucun impact sur les séquelles éventuelles de celle-ci, la survenue d'une nouvelle poussée (et donc leur fréquence en général) et le handicap à long terme.

Pour prévenir l'évolution péjorative à long terme, le but est depuis longtemps de diminuer l'immunogénicité systémique des populations lymphocytaires B et T (et probablement aussi des cellules annexes de l'immunité innée et acquise. Il s'agit de la seule phase de la réaction conduisant à la lésion du système nerveux central sur laquelle sont efficaces les drogues,

celle se déroulant au sein de l'encéphale restant actuellement inaccessible du fait de la barrière hémato-méningée.

Les drogues de première génération, dont l'évaluation thérapeutique est quasi-nulle correspondent à des immunosuppresseurs généraux, qui contrôlent prolifération des populations lymphocytaires clonales et des autres agents de l'immunité notamment sécréteurs de cytokines pro-inflammatoires. Il s'agit pour les plus utilisés du méthotrexate et de l'azathioprine (IMUREL®).

Les plasmaphérèses ont pour rôle d'épurer le sang des médiateurs biochimiques de l'immunité, les anticorps, que ciblent aussi les immunoglobulines polyclonales (TEGELINE®). L'utilisation de ces drogues n'est pas validée dans le traitement de fond de la maladie et ne se conçoit que ponctuellement pour des manifestations hors d'atteinte des autres drogues (formes pseudo-tumorales, formes frontières,...).

Depuis 1995, les immunomodulateurs (IMM) ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'indication « SEP RR ambulatoire ». Les interférons β (IFN β) ont été les premiers évalués, l'acétate de glatiramère a été validé plus récemment (2002). Cette indication s'est peu-à-peu élargie à certaines formes de SEP SP, et maintenant aux SEP non définies cliniquement, c'est-à-dire des évènements cliniques isolés évocateurs de SEP. Il faut alors pouvoir prouver l'activité de la maladie (et donc son existence) par des moyens paracliniques : IRM, biologie (synthèse intrathécale d'immunoglobulines oligoclonales). Ces syndromes cliniquement isolés réunissant ces critères bénéficient des traitements plus précocement que s'il fallait attendre la deuxième poussée clinique. Actuellement cinq drogues sont disponibles et représentent le traitement de première intention des patients présentant une SEP. En sont exclus les SEP PP qui évoluent d'emblée sur le mode de l'aggravation du handicap sans phénomène paroxystique inflammatoire focal (la poussée), les syndromes cliniquement isolés ne réunissant pas les critères d'activité de la maladie, et les formes SP trop avancées dans la maladie pour bénéficier de ces traitements. Il s'agit de l'IFN β -1b : 250 microgrammes sous-cutanés tous les deux jours (BETAFERON®, EXTAVIA®), de l'IFN β -1a 30 microgrammes intramusculaires une fois par semaine (AVONEX®), 22 ou 44 microgrammes sous-cutanés trois fois par semaine (REBIF®) et l'acétate de glatiramère 20 milligrammes sous-cutanés quotidiennement (COPAXONE®). Le mécanisme d'action des

IFN β cible plus précisément la prolifération des cellules T dans la voie cytokinique Th1 proinflammatoire. L'acétate de glatiramère cible quant-à-lui la phase de liaison de l'antigène pathogène (encore inconnu) à la cellule présentatrice.

Enfin d'autres drogues, immunosuppressives, anciennes (cyclophosphamide ENDOXAN[®] et mitoxantrone NOVANTRONE[®] puis ELSEP[®]) et plus récentes et sélectives (disposant d'une AMM fin 2010 : natalizumab TYSABRI[®]) sont utilisées en traitement de fond. Leurs contraintes (perfusion intraveineuse au minimum tous les 28 jours) mais surtout leurs sérieux effets secondaires potentiels (tolérance immédiate, cancers chimio-induits, toxicité tissulaire immédiate, risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive pour le natalizumab, d'infertilité pour la mitoxantrone) ont limité leurs indications aux formes les plus agressives de sclérose en plaques dont la définition inclut souvent une résistance aux immunomodulateurs de première ligne. Ces dernières drogues sont donc des thérapies de deuxième intention et laissent la part belle aux IFN β et à l'acétate de glatiramère.

Il est de toute façon nécessaire d'évaluer toutes ces drogues, essentiellement celles dont l'utilisation fait l'objet d'une AMM (les IMM, la mitoxantrone, le natalizumab) ou consensuelle (cyclophosphamide). Différentes études ont été conduites. Elles nécessitent en premier lieu une rigueur sémantique permettant une juste randomisation des patients et une comparaison des différents travaux. Le chapitre suivant balaie l'ensemble des définitions admises. Concernant les immunomodulateurs, objet de cette thèse, nous développeront les différentes études évaluant leurs effets : les études pivots ayant conduit à leur mise sur le marché et les études suivantes évaluant leurs effets à plus long terme ou de manière plus « écologique ». Nous nous concentreront sur les effets thérapeutiques et non les effets indésirables. Enfin, sera exposé l'article soumis à publication au moment de la soutenance, en version anglaise originale qui traite de l'effet à long-terme des IMM dans le traitement de la sclérose en plaques, objet de toutes les attentions comme traitements phares de ces quinze dernières années d'une maladie évoluant sur des dizaines d'années.

2 Définitions

Poussée : apparition d'un signe neurologique nouveau ou aggravation d'un signe préexistant durant au moins 24 heures en dehors de circonstances particulières (chaleur, stress, fatigue,...) et à plus d'un mois du début de la dernière poussée.

Sclérose en plaques cliniquement définie :

Selon Poser et al. (1983)

Deux poussées et preuve clinique de deux lésion séparées *ou* deux poussées, preuve clinique d'une et paraclinique d'une lésion séparée (imagerie).

Sclérose en plaques rémittente/récurrente :

Critères de McDonald et al. (2001) modifiés par Polman et al. (2005)

Deux poussées ou plus ; données cliniques témoignant d'au moins deux lésions : aucune donnée complémentaire nécessaire

Deux poussées ou plus ; données cliniques témoignant d'une seule lésion : dissémination spatiale objectivée par : critères de Barkhof à l'IRM *ou* au moins deux lésions IRM évocatrices d'une SEP et LCR positif *ou* une nouvelle poussée témoignant d'une lésion dans un site différent

Une poussée ; données cliniques témoignant de deux lésions : dissémination temporelle objectivée par : IRM positive (un nouvel hypersignal T2 et/ou une nouvelle prise de gadolinium différents de l'évènement clinique initial sur une IRM trois mois après l'évènement initial *ou* un nouvel hypersignal T2 sur une IRM à n'importe quel moment après l'IRM de référence (réalisée au moins 30 jours après le début de l'évènement initial)) *ou* une deuxième poussée

Une poussée ; données cliniques témoignant d'une seule lésion (présentation monosymptomatique, syndrome clinique isolé) : dissémination spatiale objectivée par : critères de Barkhof à l'IRM *ou* au moins deux lésions IRM évocatrices d'une SEP et LCR positif, *et* : dissémination temporelle objectivée par : IRM positive (un nouvel hypersignal T2 *et/ou* une nouvelle prise de gadolinium différents de l'évènement clinique initial sur une IRM trois mois après l'évènement initial *ou* un nouvel hypersignal T2 sur une IRM à n'importe quel moment après l'IRM de référence (réalisée au moins 30 jours après le début de l'évènement initial)) *ou* une deuxième poussée

Sclérose en plaques primaire progressive :

Critères de McDonald et al. (2001) modifiés par Polman et al. (2005)

Progression neurologique insidieuse évocatrice de SEP : un an de progression (données rétrospectives ou prospectives) *et* deux des critères suivants :

- a. IRM cérébrale positive (9 lésions T2 *ou* 4 lésions T2 ou plus et PEV altérés)
- b. IRM médullaire positive (2 lésions T2 focales)
- c. LCR positif

Critères IRM de dissémination spatiale :

Barkhof et al. (1997) et Tintoré et al. (2000)

3 critères parmi :

- a. 9 lésions T2 *ou* une prise de gadolinium
- b. une lésion juxtacorticale
- c. une lésion périventriculaire
- d. une lésion sous-tentorielle (une lésion médullaire étant équivalente)

LCR positif : bandes oligoclonales détectées par isoélectrofocalisation ou index IgG augmenté.

Progression : aggravation continue et irréversible du handicap confirmée à six mois.

Sclérose en plaque bénigne : score *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (annexe) inférieur ou égal à 3 à dix ans du début (McAlpine).

3 Etat de l'art

3.1 Essais cliniques contrôlés

3.1.1 Sclérose en plaques rémittente/récurrente

Interférons β

IFN β -1b : 250 microgrammes sous-cutané tous les deux jours (BETAFERON[®], EXTAVIA[®])

IFN β -1a 30 microgrammes intramusculaire une fois par semaine (AVONEX[®])

IFN β -1a 22 ou 44 microgrammes sous-cutané trois fois par semaine (REBIF[®])

Huit essais randomisés, en double-aveugle, contrôlés versus placebo sont à disposition ²⁻⁹ dont trois correspondants aux études pivots ayant permis la mise sur le marché des trois premiers IFN β .²⁻⁴ Le quatrième IFN β , plus récent, EXTAVIA[®] utilise le même brevet que BETAFERON[®].

Les résultats montrent à court-terme (deux ans pour ces trois études) la diminution du risque relatif (RR) de survenue d'une poussée (RR=0,80, intervalle de confiance à 95% (IC 95%) 0,73-0,88), mais surtout la diminution du risque de progression d'un point sur l'EDSS sur deux évaluations successives séparées d'au moins trois mois (six mois pour l'IFN β -1a intramusculaire hebdomadaire) de 30% (RR=0,69, IC 95% 0,55-0,87). La significativité des résultats n'est cependant pas conservée si l'analyse se fait en « intention de traiter ».

L'ouverture d'AMM date de 1995 en France pour l'IFN β -1b sous-cutané, l'intitulé de 2004 est « patients atteints de la forme rémittente/récurrente de la sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années ». Concernant l'IFN β -1a intramusculaire, l'AMM date de 1997, l'intitulé de 2008 concerne la « forme rémittente (...) celle-ci étant caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des trois années précédentes sans évidence de progression régulière entre les poussées ». Pour l'IFN β -1a sous-cutané, l'AMM est obtenue en 1998, l'intitulé de 2006 concerne « la sclérose en plaques de type récurrente (...) caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes ».

Acétate de glatiramère

acétate de glatiramère 20 milligrammes sous-cutanés quotidiennement (COPAXONE®)

Quatre essais randomisés, en double-aveugle, contrôlés versus placebo existent.¹⁰⁻¹³ Certaines évaluations se sont faites sur des formes SP. La durée de traitement n'a pas dépassé trois ans.¹¹ Ces essais n'ont pas pu confirmer le bénéfice du traitement par acétate de glatiramère sur la progression du handicap (augmentation d'au moins un point EDSS sur deux évaluations à trois mois d'intervalle) : RR=0,77 (IC 95% 0,51-1,14). Seul l'effet sur la survenue d'une poussée à un an est retrouvé (RR=0,77, IC 95% 0,61-0,99).^{10,13}

L'AMM date de 2002 et indique l'acétate de glatiramère « pour réduire la fréquence des poussées chez les patients ambulatoires (...) atteints de sclérose en plaques évoluant par poussées de type récurrente/rémittente (...) caractérisée par au moins deux poussées récurrentes de troubles neurologiques au cours des deux années précédentes ».

3.1.2 Sclérose en plaques secondairement progressive

Cinq essais randomisés contrôlés versus placebo ont évalués les IFN β . L'IFN β -1b sous-cutané tous les deux jours¹⁴ a été évalué sur la progression par l'augmentation d'un point du score

EDSS à deux ans (0,5 point si le score EDSS initial était supérieur ou égal à 6). L'effet est positif (progression chez 49,7% des patients sous placebo, 38,9% dans le groupe IFN β) et significatif, ouvrant à l'extension d'AMM pour BETAFERON®. Les résultats des quatre autres essais¹⁵⁻¹⁸ sur l'IFN β -1b comme sur l'IFN β -1a n'ont pas montré de supériorité des IFN β sur le placebo. Des analyses post-hoc suggèrent vis-à-vis de l'IFN β -1b que les patients présentant encore des poussées en phase SP sont ceux qui pourraient bénéficier du traitement.^{19,20}

L'ouverture d'AMM dans l'indication SEP SP s'est faite pour l'IFN β -1b sous-cutané en 2001 dans l'indication « forme secondairement progressive de SEP, évoluant par poussées ». Concernant l'IFN β -1a intramusculaire, l'intitulé de l'AMM précise qu'il « doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP ». Pour l'IFN β -1a sous-cutané, il est précisé que « son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de la sclérose en plaques évoluant sans poussées associées ». Enfin l'acétate de glatiramère « n'est pas indiqué dans le traitement des formes [...] secondairement progressives de sclérose en plaques ».

3.1.3 Événement clinique isolé évocateur de sclérose en plaques

Trois essais cliniques randomisés concernent l'IFN β -1b (étude BENEFIT),²¹ l'IFN β -1a intramusculaire (étude CHAMPS)²² et sous-cutané (étude ETOMS).²³ Les patients ont été suivis à un an pour CHAMPS du fait de l'arrêt prématuré de l'étude après analyse intermédiaire. Le risque de conversion en SEP cliniquement définie (survenue d'une deuxième poussée) est de 19% chez les patients recevant l'IFN β et de 30% chez ceux recevant le placebo. A deux ans (ETOMS et BENEFIT), ce risque est de 29% sous IFN β et de 45% sous placebo.

L'étude PreCISe²⁴ concernant l'usage de l'acétate de glatiramère après un premier événement démyélinisant démontre sur trois ans une diminution du risque de conversion : 25% sous traitement versus 43% sous placebo.

L'AMM existe dans l'indication « premier évènement démyélinisant » pour deux IFN β (1b sous-cutané en 2006, 1a intramusculaire en 2002) et l'acétate de glatiramère. Chaque intitulé précise : « traitement des patients ayant présenté un seul évènement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie ». En pratique les patients doivent répondre aux critères de dissémination spatio-temporelle fournis par l'imagerie et la biologie du liquide céphalo-rachidien dits de « McDonald modifiés » de 2005.²⁵

3.2 Suivi en ouvert des essais contrôlés

3.2.1 Sclérose en plaques rémittente/récurrente

Parmi les 560 patients de l'étude PRISMS (IFN β -1a sous-cutané trois fois par semaine versus placebo), 506 ont été évalués à quatre ans,^{26,27} les patients initialement sous placebo étant redistribués dans les deux bras de traitement (22 ou 44 microgrammes). 21% des patients initialement sous placebo et 11% des patients traités ont arrêté le traitement. Les pourcentages de patients sans poussée à quatre ans étaient de 14,4% (22 microgrammes dès le début), 19,0% (44 microgrammes dès le début), 6,7% (placebo puis traitement). Concernant l'absence de progression EDSS : 51% (22 microgrammes), 56% (44 microgrammes) et 46% (placebo puis traitement).

Parmi les 301 patients de l'étude évaluant l'IFN β -1a intramusculaire une fois par semaine, 160 patients ont été évalués en ouvert après huit ans.²⁸ Beaucoup avaient reçus d'autres IMM (IFN β -1b) : 25% de ceux traités d'emblée par IFN β -1a et 31% de ceux ayant reçu le placebo au départ. 64% des patients du groupe placebo ont reçu l'IFN β -1a par la suite, seuls 13,8% des patients initialement sous placebo n'ont reçu aucun IMM. A huit ans, 42% des patients du groupe placebo initial (traités ou non par la suite) et 29% des patients traités dès le début par IFN β -1a ont un score EDSS \geq 6. La fréquence des poussées n'est pas mentionnée.

Une étude rétrospective a été réalisée 16 ans après la fin de l'étude contrôlée initiale de l'IFN β -1b.²⁹ Elle est très peu informative quant aux évènements cliniques liés à la SEP et à la progression du handicap, renseignant plutôt sur les effets adverses du traitement.

Concernant l'acétate de glatiramère : 215 patients avaient terminés l'essai clinique randomisé initial sur 251,¹² 208 patients ont participé à un suivi en ouvert sous acétate de glatiramère,^{30,31} les patients initialement sous placebo débutant le traitement à l'issue des deux ans. A six ans, 43% des patients initialement sous placebo ont montré une

augmentation de leur handicap d'au moins un point EDSS contre 31% des patients traités dès le début. A huit ans,³² 58% des patients traités d'emblée sont toujours sous traitement contre 56% des patients sous placebo initialement. Les données concernent les patients sans poussée (20% si traitement d'emblée, 18% si placebo initialement). A 10 ans,³³ 232 patients ayant pu appartenir aux deux groupes sont analysés : 24% ont atteint un score EDSS de 4, 11% de 6, 3% de 8. 42% des patients ont présentés une augmentation du score EDSS d'au moins un point. Parmi ces patients, 46,5% étaient toujours sous traitement.

Enfin 224 patients de l'étude de Comi et al. de 2001¹³ qui en comptait 239 ont été suivis en ouvert.³⁴ Seuls 142 sont évalués après une durée moyenne de 5,8 ans : 42% étaient toujours sous acétate de glatiramère, 9% recevaient un autre traitement de fond et 12% étaient sans traitement de fond. 18,8% des patients initialement sous placebo avaient un score EDSS \geq 6 contre 7% chez les patients traités d'emblée.

3.2.2 Evènement clinique isolé évocateur de sclérose en plaques

Parmi les 383 patients de l'étude CHAMPS, 203 ont été suivis en ouvert à l'issue de l'étude,³⁵ ceux du bras placebo recevant l'IFN β -1a intramusculaire lors de la deuxième poussée (SEP cliniquement définie), les autres à la dernière visite de l'étude initiale. 26% des patients suivis ont développé une SEP cliniquement définie. 76% des patients recevaient l'IFN β -1a intramusculaire, 17% ne recevaient pas de traitement, les autres une alternative thérapeutique. A cinq ans, la probabilité cumulée de développer une SEP cliniquement définie était de 36% dans le groupe initialement traité par IFN β -1a et de 49% dans le groupe traité d'abord par placebo. Le taux annualisé de poussée était de 0,17 contre 0,32 et le score moyen EDSS \geq 3 de 11% et 14% respectivement.

Concernant les extensions de l'étude BENEFIT, 418 patients sur les 487 ont été suivis en ouvert, 378 ont reçu un traitement par IFN β -1b sous-cutané (les patients initialement sous

placebo se sont vu proposer le traitement). A trois ans,³⁶ 343 patients étaient toujours sous traitement. 37% des patients du groupe initialement traité par IFN β -1a et 51% de ceux sous placebo ont développé une SEP cliniquement définie. Une progression d'au moins un point EDSS était notée chez 14% des traités précocement versus 23% des patients avec traitement différé. A cinq ans,³⁷ 358 patients ont complété le suivi. Le risque de présenter un deuxième évènement démyélinisant est de 46% avec traitement précoce, 57% avec traitement différé. La progression d'un point EDSS est respectivement de 21 et 23%.

3.3 Etudes observationnelles

L'évaluation des effets des IMM bénéficie outre les essais cliniques initiaux (pour le court terme : deux ou trois ans) et de leurs périodes de suivi en ouvert (pour le « long terme »), d'études observationnelles, de design et de qualité très hétérogènes.

3.3.1 Sclérose en plaques cliniquement définie

Rio et al. ont suivi entre 1995 et 2004 495 patients présentant une SEP rémittente/récurrente et traités par IFN β .³⁸ 382 ont été suivis au moins 24 mois. A deux ans, 50 à 59% des patients n'ont pas eu de poussée. Une progression de la maladie est notée chez 10,5 à 18,6% des patients. A quatre ans, seuls 236 patients sont encore suivis, la progression d'un point EDSS varie de 23,4% à 34,8%. Les écarts sont dus aux différents sous-groupes d'IFN β utilisé.

Coppola et al.³⁹ suivent prospectivement 255 patients ayant une SEP (rémittente/récurrente pour 87%) traités par IFN β -1a débuté entre juillet 1997 et août 2003. A trois ans, 153 patients sont toujours évaluables : le pourcentage de patients sans progression chez ceux restés sous traitement (106) est de 58%.

Brown et al.⁴⁰ ont comparés 590 patients issus d'une cohorte de SEP rémittente/récurrente de Nouvelle-Ecosse en les prenant pour leur propres témoins en évaluant l'évolution annuelle de leur EDSS avant et après traitement. Les IMM éviteraient une aggravation de 0,103 points EDSS (utilisé ici comme une variable quantitative linéaire) pour ces formes de SEP (et 0,065 pour les formes secondairement progressives). La durée moyenne de suivi est de 3,3 ans.

Une seule étude observationnelle évalue réellement les effets à long terme des IMM en les comparant à l'évolution de la maladie chez un groupe de patients non traités.⁴¹ Cette étude

est prospective et évalue la maladie sur une durée allant jusque 7 ans (durée médiane de suivi : 5,7 ans) sur deux groupes de patients : ceux traités par un des trois IFN β pendant au moins trois mois (1103 patients avec un EDSS initial moyen de 2,3), ceux ne les ayant jamais reçus (401, EDSS initial moyen de 1,5). Le délai médian avant mise sous traitement est de 5,3 ans, les causes de non traitement sont : refus de traitement (19%), projet de grossesse (15%), effets secondaires précoces (20%), contre-indication aux IFN β (néoplasies, pathologies psychiatriques) (23%) et une SEP peu active définie par un EDSS < 3 et une absence de poussée au cours des deux dernières années (23%). Ils existent des différences significatives concernant les facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie (âge de début, sexe, durée de maladie,...). Les auteurs utilisent un score de propension pour ajuster les deux groupes sur une probabilité identique d'avoir reçu le traitement (en fonction des variables différant entre les deux groupes, rendant ces différences moins significatives. Ils les comparent ensuite au moyen d'un modèle de Cox sur les six critères de jugement : délai première visite – EDSS 4, 6 et apparition de la phase SP et âge à l'EDSS 4, 6 et la phase SP. La première visite est définie comme le début du traitement pour le groupe traité, la première consultation auprès du centre pour le groupe non traité (délai médian d'évolution de la maladie pour les deux groupes avant la première visite : 4,2 ans). Ils retrouvent une réduction significative du risque de survenue de l'évènement sous IFN β pour les six critères de jugement, ceci étant plus marqué pour l'apparition de la phase SP. Pour exemple : les *hazard ratio* estimant le risque relatif des trois critères âge à l'EDSS 4, 6 et phase secondairement progressive sont respectivement de : 0,69 (intervalle de confiance à 95% (IC 95%) 0,52-0,93), 0,54 (IC 95% 0,34-0,86), 0,36 (IC 95% 0,23-0,56). Une étude de sensibilité a confirmé ces résultats.

Enfin en 2009 Veugelers et al.⁴² proposent les résultats de leur suivi entre 1980 et 2004 de 1752 patients ayant une SEP (rémittente/récurrente chez 84%) inclus dans une base de données canadienne. La durée médiane de suivi est de 5,8 ans, la durée médiane de traitement chez les 742 patients traités par un des trois IFN β ou par l'acétate de glatiramère est de 2,5 ans. Les auteurs rapportent un ralentissement de la progression EDSS à l'introduction en 1998 des traitements.

L'acétate de glatiramère a fait l'objet d'une étude spécifique en Belgique dans le cadre d'un protocole d'utilisation compassionnelle au sein de quinze centres.⁴³ Il s'agissait de patients ayant une SEP rémittente/récurrente ayant un score EDSS < 6 (EDSS initial moyen : 2,4) et dont le traitement débute entre juin 1995 et novembre 1998 avec un diagnostic ancien de 5 ans environ. Seuls 134 patients sur les 228 suivis ont pu être étudiés après 5,8 ans de traitement en moyenne. L'augmentation d'un point EDSS au moins (0,5 point si EDSS > 5,5) a été observé chez 37,3% d'entre eux. 10% des patients ont arrêté leur traitement.

En France, 637 patients ont été évalués dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation obtenue par l'acétate de glatiramère en 1997 (AMM en 2002) (24% avaient une contre-indication aux IFN β et 76% une intolérance).⁴⁴ Ils ont été suivis sur 7 ans avec un EDSS initial moyen de 3,2. 113 patients ont reçu le traitement pendant au moins 4 ans, la progression d'au moins un point EDSS a été notée chez 11% d'entre eux.

3.3.2 Evènement clinique isolé évocateur de sclérose en plaques

Trojano et al. utilisent en 2009 le même design qu'en 2007 pour évaluer l'évolution à long terme des patients traités précocement par IFN β après un évènement clinique isolé démyélinisant.⁴⁵ 2570 patients ont été rassemblés à partir de 15 centres italiens. Le modèle de Cox ajusté sur un score de propension prenant en compte les caractéristiques initiales de la maladie compare chaque sous-groupe de patients selon le délai entre l'évènement clinique initial et les trois critères progression d'un point d'EDSS, EDSS 4 et EDSS 6. Puis les mêmes groupes sont comparés sur les critères âge où l'EDSS progresse d'un point, âges à l'EDSS 4 et 6. La prescription des IFN β dans la première année suivant l'évènement est associée à un risque significativement moindre de progresser d'un point EDSS par rapport aux autres groupes (*hazard ratio* = 0.63, IC 95% 0.48–0.85) et d'atteindre EDSS 4 (*hazard ratio* 0.56, IC 95% 0.36–0.90).

3.4 Conclusion

Cette revue est consacrée aux études évaluant l'effet des quatre spécialités d'immunomodulateurs (cinq commercialisés, EXTAVIA® et BETAFERON® partageant le même brevet) sur la sclérose en plaques définies selon Poser et McDonald. Ils ont tous démontré une efficacité à court terme (deux ou trois ans) sur l'évolution de la maladie, essentiellement sur la fréquence des poussées réduite d'environ 30% à deux ans. Il existe un impact positif sur l'évolution du handicap précocement pour les interférons dans les essais cliniques randomisés, qui semble retrouvé dans leurs extensions en ouvert et dans les quelques études observationnelles comparatives (mais celles-ci sont de qualités inégales). L'acétate de glatiramère n'a pas démontré d'efficacité à court terme sur le handicap. A long terme il n'a pas été évalué de manière comparative. Enfin l'utilisation précoce des immunomodulateurs après un premier évènement démyélinisant réduit le risque de deuxième poussée et donc de conversion en sclérose en plaques cliniquement définie. Cet effet se confirme à long terme sur l'évolution du handicap qui est atténuée par la précocité du traitement (introduit dans la première année).

Les études de comparaison de ces traitements entre eux dépassent notre champs. On peut retenir qu'aucun ne démontre de supériorité significative sur un autre. Les études de tolérances n'ont pas non plus été abordées, toutes concluent à l'absence de nocivité démontrée à long terme (quasiment deux décades de recul maintenant). Ceux-ci sont plutôt bénins et immédiats (réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal). Le suivi biologique de la numération-formule sanguine et des enzymes hépatiques reste de mise avec les interférons. Enfin les immunosuppresseurs n'ont pas été évoqués, tantôt anciens, non sélectifs et mal évalués (méthotrexate, azathioprine) et largement abandonnés, tantôt plus récents, mieux évalués ou en cours d'évaluation avec de sérieux effets indésirables les confinant à des phases plus sévères de la maladie (formes agressives ou transitionnelles vers la phase secondairement progressive : cyclophosphamide et mitoxantrone). Enfin les anticorps monoclonaux immunosuppresseurs sélectifs sont apparus très récemment, ayant une efficacité à court terme très nette, pour certains faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (natalizumab), pour d'autres en évaluation (rituximab, daclizumab,...).

Leurs effets à long-terme sont inconnus et d'ores-et-déjà leurs effets secondaires graves (leucoencéphalopathie multifocale progressive sous natalizumab) limitent leur utilisation aux formes agressives de la maladie (essentiellement évolutive sous immunomodulateurs en faisant un traitement de deuxième intention).

L'ensemble de ces constatations a permis d'élaborer une pyramide des traitements actuellement disponibles dans la sclérose en plaques où les immunomodulateurs représentent la première intention (hors les formes agressives d'emblée bénéficiant des immunosuppresseurs), les IFN β communément délivrés avant l'acétate de glatiramère (dont les essais thérapeutiques n'ont pu démontrer l'impact sur la progression du handicap contrairement aux IFN β). Celui-ci les remplace généralement en cas d'intolérance. En deuxième intention, si la maladie résiste à la première ligne (poussées fréquentes sous traitement bien conduit, particulièrement en cas d'anticorps neutralisant les interférons) sont prescrits les immunosuppresseurs : mitoxantrone ou natalizumab selon leur AMM, le cyclophosphamide n'en disposant pas et étant plus largement utilisé dans les formes transitionnelles vers la progression.

L'avenir appartient probablement aux traitements de première intention par voie orale dont les premiers essais cliniques randomisés sont publiés (fingolimode).

4 Long-term effects of immunomodulatory drugs in multiple sclerosis

4.1 Abstract

Randomized controlled trials versus placebo are the gold standard to estimate the effect of a therapy, and thus should be the way to evaluate long-term effects of immunomodulatory drugs in multiple sclerosis. We aimed to know whether their effects, already demonstrated on the early progression of the disease are still present after many years. The use of a propensity score is one way to make comparison of not randomized patients groups more reliable. We conducted an observational study using data collected from 3979 patients in three multiple sclerosis centres of the eastern France. We compared 2480 patients treated by immunomodulatory drugs for their relapsing/remitting multiple sclerosis with 1499 patients who have never received them. Using the propensity score, we adjusted our two groups about characteristics known to influence the disability progression, such as the age at MS onset, the number of relapses during the first year of the disease, the year of MS onset, the delay between the two first relapses, the remaining symptoms of the first relapse and an eventual prescription of immunosuppressors as first-line treatment. We thus determined in a Cox model that the immunomodulatory drugs made less probable the three endpoints from the onset of the disease: Expanded Disability Status Scale (EDSS) 4, 6 and secondary progressive phase (respective hazard ratios of 0.66 (95% confidence interval (CI): 0.59;0.73); 0.75 (95% CI: 0.66;0.86); 0.38 (95% CI: 0.34;0.44)), whatever the duration of the disease or the treatment. We adjusted our results on a possible coprescription of immunosuppressors because those drugs modify the course of the disease too. The most important effect was noticed on the secondary progressive phase, as previously reported in other publications. We studied the impact of an early use of immunomodulators (before EDSS 3) on the late progression of the disease (between EDSS 3 and 6), known to be independent of the initial predicting factors of the disability, and we demonstrated that those drugs do not influence this late progression (hazard ratio of 1.07 (95% CI 0.92-1.25), $p = 0.396$). We conclude that

immunomodulatory drugs are still efficient after many years because of their impact on the early progression. This sustains the idea of a “window of opportunity” in the beginning of the disease and treatment shouldn't be differed.

4.2 Introduction

During the late nineties, immunomodulatory drugs (IMM) are the first line treatment of multiple sclerosis (MS), often the only treatment of the earliest relapsing/remitting (RR) phase, sometimes of the secondary progressive (SP) form. Three different interferons- β (IFN β) and the glatiramer acetate (GA) are available, their use validated by randomized controlled trials (RCTs).²⁻⁴ Those ones evaluated the efficacy of those drugs on clinical and MRI considerations up to two years. Whether benefits noticed are still present in the future of those patients who endure the disease for decades was not known.

Various types of study have been designed to estimate those long-term effects: the extensions of RCTs up to 16 years^{26-34;46-48} and observational studies in “real life”^{38-40;42-44;49-53} with heterogeneous design and potential bias leading to inconclusive evidence. Recently, authors proposed to use a propensity score (PS) to replace the randomization.^{54,55} One observational study was conducted prospectively, with a cohort of 1504 RR MS patients up to 7 years (median follow-up time: 5.7 years), comparing 1103 IFN β -treated patients and 401 untreated, using a propensity score to adjust them.⁴¹ The percentage of patients with an expanded disability status scale (EDSS) score of 4.0 was lower in the treated group than in the untreated one. It was the same for the endpoints EDSS 6.0 and onset of SP phase.

In our present study, we aimed to produce the evidence of this results with a larger sample of IFN β and GA-treated and untreated patients, taking into consideration the other potential disease-modifying drugs (DMDs), especially the immunomodulatory drugs (IMS), and adjusting the patients with a well-precised PS. We chose four different endpoints reflecting the disability progression.

4.3 Material and method

4.3.1 Patients and design

The cohort was composed of patients from three MS centres of eastern France: Besançon, the burgundian cohort and the lorrain registry for multiple sclerosis (LORSEP). Data are managed thanks to EDMUS software (European Database for Multiple Sclerosis).⁵⁶ Data have been collected prospectively via neurologic exam at each clinic visit, between 1948 – date of the most ancient diagnosis of MS amongst our patients – and 2008, December the 31st. MS may have been clinically definite according to the Poser criteria⁵⁷ or may fit a clinically isolated syndrome (CIS) with McDonald criteria for MS.^{58,59} Secondary progressive phase is definite as a gradual worsening of symptoms for six months after a RR phase. Relapses may occur, but with partial remission.

The main reasons of exclusion were lack of data in EDMUS (no clinical event described, no EDSS reported, prescription of IMS drugs but no date of beginning) and patients without an indication of IMM (CIS without McDonald criteria for MS diagnosis, primary progressive forms).

4.3.2 Treatment

Each patient with indication of IMM drugs was eligible to the study. French indication for IMM is MS, either RR, or some of SP forms. Several treatment groups were identified: they may have received four different IMM drugs: one of the three interferon- β : IFN β -1a intramuscularly weekly (AVONEX[®]), IFN β -1a subcutaneously (SC) three times a week, either 22 or 44 microgrammes (REBIF[®]), IFN β -1b SC every two days (BETAFERON[®]), or the glatiramere acetate SC daily (COPAXONE[®]). We don't care about eventual switches, considering an equivalent efficacy of those treatments. We don't care the neutralizing

antibodies too due to the lack of references about them at the time of the study. Finally we considered every treated patient compliant and excluded those with transient discontinuation. The duration of the therapy is considered as unimportant if patients experienced IMM for more than three months. If not, they were considered as untreated.

The untreated group (control group) consists in patients whose features made them likely to be treated by IMM (they all presented a RR or SP MS according to Poser or McDonald criteria), but who did not receive them for many reasons.

All of our patients, both those treated by IMM and those untreated, may have been treated by IMS. Since 1948, many treatments are known to influence the natural course of the disease. Some of them were the only treatment at disposal before IMM drugs' appearance and are no more used: azathioprine and methotrexate. Some others are more recent and considered mainly as second lines, given if MS is particularly aggressive, with potential serious adverse effects: natalizumab, mitoxantrone and cyclophosphamide.

4.3.3 Data collection

Gender, age at MS onset, remaining symptoms after the first relapse (R1), the delay between the two first relapses (R1-R2) (if second relapse), number of relapses during the first year of the disease (if one year spent), IMS as a first-line treatment, place of follow-up, MS form at the most recent information, disease duration and date of MS onset were collected. For the patients treated by IMM, we also reported the time from MS onset to the first prescription of IMM, first IMM prescribed, cumulated duration of IMM treatment and MS form and EDSS at the beginning of the treatment.

4.3.4 Outcome

We aimed to know whether the IMM drugs increase the time from MS onset to the three endpoints: EDSS 4, EDSS 6 and SP phase. The EDSS has been established to quantify the level of disability in MS.⁶⁰ In our study, the values of EDSS correspond to whole values of the original EDSS, leading to a reduction of the 20 steps to a 10-step scale, each half unit lumped with the corresponding whole unit. EDSS 4 (last step without gait disability) and 6 (first step with assistance to walk) are key endpoints in MS. We used the time between EDSS 3 and EDSS 6 too, as the reflection of the late progression of the disease. The delay EDSS 3.0 to 6.0 has recently been used as a key-time of the disease,⁶¹ and appears to be independent of the earliest predicting factors of the disease. To be considered as permanent, those rates of disability must be confirmed six months later.

4.3.5 Analysis

The propensity score construction uses many variables thought to influence the inclusion in the different studied groups.⁶² In our study, we chose variables known to influence the course of the disease, determined by literature:⁶³⁻⁶⁹ gender, age at MS onset, remaining symptoms after the first relapse, delay R1-R2, number of relapses during the first year of the disease. We added other variables we assume they may have an impact on the course of the disease (even if less studied in literature): year of MS onset and IMS as the first line of treatment. They are then resumed in one single quantitative variable continuous between zero and 1.0. We adjusted patients of the two groups thanks to the PS partition in percentiles. After PS computation, we calculated the relative risk of each endpoint with or without IMM (those two groups adjusted thanks to the propensity score and an eventual coprescription of IMS), and then to compare them for the four endpoints using the Cox regression.

Results are expressed as hazard ratio (HR) with 95% confident intervals (95% CI), as an estimation of the relative risk of each group for the endpoint.

Results are considered as significant for a p value less than 0.05.

All the analyses were performed using SAS 9.2.

4.4 Results

Among 5384 patients gathered in the EDMUS database, we were able to include 3979 patients. 2480 have been treated at least three consecutive months by IMM drugs. The other 1499 have never received them (or less than three months). General features of those patients are reported in table 1.

The median disease duration was 137.3 months (about 11.4 years), respectively 151.0 months (12.6 years) for the untreated group and 132.2 (11.0 years) for those treated with IMM drugs.

A minority group presented just one single relapse at the most recent information, associated with the McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: 0.8% (32/3979) of the total, 0.9% of the untreated group (13/1499), 0.8% of the treated group (19/2480). The other ones were clinically definite MS: 60.2% (903/1499) of the untreated group were still RR forms, 38.9% (583/1499) had reached the SP phase. For the treated group: 66.4% (1646/2480) were still RR MS versus 32.9% (815/2480) SP MS. For the total: 64.1% (2549/3979) and 35.1% (1398/3979) respectively.

Amongst the 2480 patients treated by IMM, 1568 (63.2%) have never had any other drug, 912 (36.8%) have been treated with IMS too. Amongst the 1499 patients who have never been treated with IMM, 1008 (67.2%) have never had any treatment, 491 (32.8%) have been treated by IMS.

Main characteristics of the treated group are summarized in table 2. Before having been treated, the median delay is of 56.0 months (about 4.7 years). The median duration of treatment (including potential interruptions) is of 43.4 months (about 3.6 years). The maximum duration is of 263 months (21.9 years). As expected, most of our treated patients began IMM at the RR phase: 82.1% (2037/2480). 17.1% were already progressive forms (424/2480) and 0.8% (19/2480) had presented just one single relapse (with McDonald criteria).

4.4.1 EDSS 4

Concerning the first endpoint EDSS 4, 1812 patients have not been treated by IMM and 2167 received IMM before reaching this point (if reached). The multivariate analysis of their characteristics shows that the difference between those two groups is significant for the year of MS onset, the age at MS onset, IMS as a first line treatment, number of relapses during the first year (or the disease duration if less than one year), remaining symptoms after the first relapse. Those characteristics are used for the PS calculation. No significant differences are found for presence of a second relapse, gender, delay R1-R2.

The median delay to reach EDSS 4 is of 204 months (17.0 years) without IMM and 218 months (18.2 years) with them.

IMM-treated group had a 34% lower risk (HR=0.66 95% CI : 0.59 ;0.73) to reach EDSS 4 ($p<0.001$), after adjustment on the PS and a potential treatment by IMS.

4.4.2 EDSS 6

Concerning the second endpoint EDSS 6, 1585 patients have not been treated by IMM and 2394 have been treated before reaching this point (if reached). The difference between those two groups is significant for the year of MS onset, the age at MS onset, IMS as a first line treatment, number of relapse during the first year (or the disease duration if less than one year). Those characteristics are used for the PS calculation. Remaining symptoms after the first relapse (for that endpoint exclusively), presence of a second relapse, gender, delay R1-R2 are not significant.

Without IMM, the median delay to reach EDSS 6 is of 295 months (24.6 years) and 309 months (25.8 years) using them.

IMM-treated group had a 25% lower risk (HR=0.75 95% CI : 0.66 ;0.86) to reach EDSS 6 ($p<0.001$), after adjustment on the PS and a potential treatment by IMS.

4.4.3 SP phase

At the onset of the secondary progressive phase, 1923 patients have not been treated by IMM and 2056 benefited from IMM before (if SP phase appeared during the study). The multivariate analysis of their characteristics shows that there are significant differences for the year of MS onset, the age at MS onset, IMS as a first line treatment, number of relapse during the first year (or the disease duration if less than one year), remaining symptoms after the first relapse and gender. Those characteristics are used for the PS calculation. No significant differences are found for presence of a second relapse, delay R1-R2.

The median time between MS onset end the SP phase is of 168 months (14.0 years) without IMM. It is lengthened to 310 months (25.8 years) with IMM

IMM-treated group had a 62% lower risk (HR=0.38 95% CI : 0.34 ;0.44) to reach the SP phase ($p<0.001$), after adjustment on the PS and a potential treatment by IMS.

4.4.4 Delay EDSS 3-EDSS 6

1343 patients have not received the IMM before EDSS 3 and 836 received them, for a total of 2179 patients having reached EDSS 3 at last follow-up (the other ones are no more taken into consideration for that late phase of the disease). The multivariate analysis of their characteristics shows that there are significant differences for the year of MS onset, the age at MS onset, number of relapse during the first year (or the disease duration if less than one year), remaining symptoms after the first relapse and gender. Those characteristics are used for the PS calculation. No significant differences are found for presence of a second relapse, delay R1-R2 and IMS given before IMM.

The median EDSS 3-EDSS 6 delay is of 72 months (6.0 years) without IMM and 64 months (5.3 years) with them.

The hazard ratio associated with the delay between EDSS 3 and 6 with and without IMM, adjusted on the PS and an eventual treatment by IMS is of 1.07 (95% CI: 0.92;1.25), $p = 0.396$: there is no significant difference between the two groups of patients for the delay EDSS 3-EDSS 6.

4.5 Discussion

Our study underlines that the effects of the IMM are still present after many years. From our 3979 patients (2480 IMM-treated, 1499 untreated) with a median disease duration of 11.4 years, the Cox model enables to predict the long-term evolution, even if the endpoint is not reached by all patients (right-censored). The use of IMM decreases the risk of reaching the different steps of disability. EDSS 4 is 1.5 times less probable with IMM (HR: 0.66), EDSS 6 1.03 (HR: 0.75). The most important impact is noticed on the SP phase: IMM make it 2.6 less probable in our study (HR: 0.38). Then we demonstrate that the use of IMM doesn't interfere with the time between EDSS 3 and EDSS 6 (the difference between the two groups for that delay is not significant).

We conducted an observational study. Long-term RCTs should be the way to evaluate the effects of IMM after many years of evolution of MS. Those trials are unrealizable due to ethical reasons.⁷⁰ The extensions of the RCTs enable an evaluation up to 16 years.^{26-34;46-48} But it is well-known that they are debatable, due to the loss of methodological rigor. The number of patient decreases with time and open follow-up, the remaining ones may have interrupted their treatment or added other drugs, leading to increased selection bias. Data were collected retrospectively and unblended, after an important delay without follow-up. All of those studies are descriptive and the loss of the comparison makes uncertain the effect of the treatment. Sometimes the investigators compare the patients initially treated with the ones receiving this treatment after two years of placebo. This way suffers from the lack of randomization and is not as powerful as expected. To fill in that weakness, observational studies were drawn. They are longitudinal, prospective and treated patients may be compared to untreated ones. Many studies are purely descriptive however.^{38,39;43,44;49-51} Some others aimed to compare two interferons⁵² or the same patients before and after treatment.⁴² This last comparison doesn't seem to be pertinent, the MS course is not linear indeed and the effect of the IMM may not be separated of the natural history of the disease. Some studies are not long enough to evaluate the long-term effects of the IMM.^{40;53} The study conducted by Trojano et al.⁴¹ appears to be the first using a propensity score to make two populations of RR MS patients (1103 treated by IFN β and

401 untreated) comparable.^{54,55} They then use the Cox model to evaluate the relative risk of the long-term outcomes of the disease: EDSS 4.0, 6.0 and the onset of the SP phase. We used the same design, applied to a larger sample of patients.

Our cohort of 3979 patients is as representative as possible of the real MS population, because mainly collected in a MS centre where each new MS patient is reported in EDMUS, even if its neurologist is office-based and doesn't work in the MS centre. The two other centres are as exhaustive as possible too.

We don't report the cause of the absence of treatment for our control group. We assume that some of our patients were too old to benefit from IMM when they appeared in 1995 and bring the major part of that group. This agrees with the median date of MS onset of 1992 versus 1996 for the treated group. This year of MS onset remains significantly different between the two groups after the multivariate analysis for the all endpoints. Other patients may have refused those drugs, or presented a contraindication to them. Maybe some benign forms may have escaped the treatment.

Our results are certainly weakened by the blend of the different delays between MS onset and the beginning of the treatment by IMM. The median delay is of 4.7 years (7.4 years for the mean). It's known that IMM are more effective when introduced early.⁷¹ This has been well-demonstrated in RCTs and their extensions, and observational studies.^{21-24;35,36,45} The patients who received IMM many years after MS onset decrease the strength of our results, because the IMM are less effective so far. This is the same for the blend of IMM begun in SP phase. This last form of MS doesn't benefit from that treatment as the earlier ones, and 17.1% of the treated group began IMM at this phase... Our study is a "real life" study actually, where each patient treated by IMM has been included, regardless to the predictors of its evolution. This is a major point which differs from the extensions of RCTs where patients used to be overselected.

Another quality of our study is the adjustment on an eventual prescription of IMS, before or after IMM. 36.8% of our patients treated by IMM benefited from IMS too, 32.8% of the untreated group received them. Whatever is that IMS (mitoxantrone, natalizumab: the most recent and effective ones, azathioprine, methotrexate and cyclophosphamide), it is obvious

that they are DMDs and thus must be taken into consideration. This lack appears to be an important bias in the previous studies.

Many commentaries may be given on the use of the PS. Its limitations are well-known, especially the risk of forgetting an important confounding covariate. But it is now the main tool to reduce the bias in observational studies.⁷²⁻⁷⁴ The lack of blinding is more difficult to overstep. Nevertheless, its sensibility to the small confounders isn't powerful enough to refute it.⁷⁵

We used the characteristics of the population to calculate the PS. We chose those which still differed significantly in our study after multivariate analysis. First we considered the variables known to modify the course of the disease, assuming that this could influence on the choice to treat or not. The two main variables up to the most recent natural history studies^{63-69;76} remain significantly different between the two groups: a younger age of MS onset and a complete recovery after the first relapse (except for endpoint EDSS 6 for this last one). They are associated with a slower progression of disability and in our study, they make the treatment by IMM more probable. Gender is often thought to play a role in the evolution of disability. We reported in a previous publication that it wasn't true after multivariate analysis in the LORSEP cohort (which is a part of our current study population⁶⁹). It differed in the present study only for the delay of SP and the delay EDSS 3-EDSS 6. The other variables thought to play a part in the disability (number of relapses during the first year of the disease, delay between the first two attacks) have also been studied. The number of relapses during the first year is the only one to differ in the multivariate calculation of the four endpoints between the two groups. The higher this number is, the more probable the treatment appears. The delay between the first relapses doesn't differ between the two groups for any endpoint. The occurrence of a second relapse is never associated with a higher probability to be treated (the CIS, if associated with the McDonald's criteria, are treated too). We took an interest in other descriptive variables. The year of MS onset is significantly different between IMM-treated and untreated groups for the four endpoints. The more recent MS patients are more often treated. This appears to be normal, the former

ones were too advanced when IMM appeared. In the end, having received IMS drugs as a first line treatment tends to make the use of IMM less probable (except for the last endpoint: delay EDSS 3-EDSS 6). When used as a first line, the IMS are more often methotrexate or azathioprine, which are historical treatments of MS. In 1995, the patients were too advanced to benefit from the new IMM. For more recent MS onset, an initial prescription of mitoxantrone is often followed by an oral IMS due to the aggressiveness of the disease. More recently, when used as a first-line treatment, natalizumab is generally continued for years without switching for an IMM. We decided not to use some variables: monofocal or multifocal first relapse, the month of birth or the nature of the symptoms of the first attack (optic neuritis, motor deficit of limbs...) as they have not always been recognized as predictive factors of disability.⁷⁶ The other data collected (place of follow-up, MS form at the most recent information and disease duration) are not very pertinent (they can't be supposed to play a part in the early decision to treat or not) and thus not included in the PS.

So we underline thanks to the PS the reasons of IMM-use by clinicians. The most ancient patients, with the most advanced MS, aren't treated by IMM. This appears to be normal, due to the lack of efficacy of those drugs in the latest phase of the disease. For the more recent patients, the more the MS is relapsing/remitting: a young patient, with a very active disease (with a lot of attacks during the first year), and with a good remission after them (which is equivalent to no evidence of early progression), the more likely the use of IMM is. This is well-recognized that this may be the best indication of IMM, when the disease is in the early inflammatory phase, when neurodegeneration (on which IMM are not efficient) is the lowest. In the end, the most aggressive forms benefit from the IMS early, especially the new humanized antibodies (selective IMS) and are less and less an indication of IMM.

Our PS is not optimal. The distribution of our patients is not as expected: in a perfect case, the untreated group would have a PS of about zero, and the treated one of about 1.0. No recovery could be found between the two groups (and thus the calculation of HR would be impossible...). Actually, the repartitions of our patients (in the two groups) are quite homogenous: each percentile of the PS between zero and 1.0 is occupied by patients, which makes the adjustment possible. We certainly could make our PS more representative of real

practices, especially using initial magnetic resonance imaging (MRI) data, but those ones are not at our disposal currently.

We assume that our different results are in accordance with the previous ones, especially the work of Trojano et al.⁴¹ As we did, they demonstrated a relative risk to reach EDSS 4.0 et 6.0, in favor of the IMM-treated group (HR = 0.69 (95% CI 0.52-0.93) for age to EDSS 4.0 and 0.54 (95% CI 0.34-0.86) to EDSS 6.0). In our cohort, EDSS 4 is reached after 18.2 years if treated, 17 years if not, EDSS 6 after 25.8 and 24.6 years respectively. This is consistent with previous studies, even if those delays are quite heterogenous (for instance: median times from MS onset to EDSS 6.0 range from 15 to 32 years⁷⁶). The most important impact is noticed on the SP phase. The time before this phase appeared to be the most identical in natural history publications:⁷⁶ about 19 years after MS onset. This step is reached at different degrees of disability. In our study, untreated patients reached SP phase after only 14 years, whereas IMM-treated ones spent 25.8 years with a RR form. Some authors assumed that MS progression is slowing in comparison with historical cohort and we consider the major part of our untreated group as an historical population (before IMM appearance). This could explain the shorter time before SP in our untreated group. Actually, the design of epidemiological study changed over times and one shall be careful about comparison between the most ancient studies and the latest ones. Anyway, we may consider that IMM have a great efficiency on the long-term progression, making the SP phase 2.6 less probable in our study (HR: 0.38). This was the same for Trojano et al.'s previous publication: the main effect of IFN β was on delaying the SP phase (HR: 0.36 (95% CI 0.23-0.56) for age to SP).

Then we demonstrate that the use of IMM doesn't interfere with the time between EDSS 3 and EDSS 6 (the difference between the two groups for that delay is not significant). The median time is of 6 years without IMM and 5.3 years with the treatment, which is consistent with the previous delays reported in the literature: 7.4 years for Leray et al.⁶¹ amongst 995 relapsing-remitting onset MS. The other publications rather studied the delay EDSS 4.0-EDSS 6.0, quite shorter. Anyway, all the MS natural history studies considered the MS course after

EDSS 3.0 (or EDSS 4.0) as a final common pathway, when the predictors of the rapidity of progression doesn't play a role anymore.^{61;69;77} We now may consider that the use of IMM even before EDSS 3.0 doesn't interfere with the progression after this point (this means the late progression of the disease). At our knowledge, our study is the first observational one where the influence of IMM on this late delay is taken into consideration.

4.6 Conclusion

This study underlines the long-term effects of the immunomodulatory drugs: the long-term disability reflected by the latest steps of EDSS and the secondary progressive phase are made less probable with their use. But when the key-step of EDSS 3.0 is reached, the initial treatment (before this point) doesn't seem to have a role on the following progression. This means that the window of opportunity is at the early phase of the disease where everything in term of treatment must be done, with a long-term efficacy. Same observational studies should be drawn concerning the immunosuppressor drugs, especially mitoxantrone and immunoselectives humanized antibodies which are disease-modifying drugs too. This is the same for the new generation of oral immunomodulators which could replace the current injectable IMM.

In the end, we could have focused on other endpoints such as cognition, quality of life, fatigue, MRI activity of the disease (especially the atrophy on conventional MRI), but we had not those data at our disposal, further studies should take them into consideration.

4.7 Tables and figures

Table 1. Patients features (IMM : immunomodulatory drugs; MS: multiple sclerosis; IMS: immunosuppressory drugs)

	Treatment by IMM		Total	
	No	Yes		
	N=1499	N=2480	N=3979	
Gender				
Female	1098 (73.2%)	1853 (74.7%)	2951	(74.2%)
Male	401 (26.8%)	627 (25.3%)	1028	(25.8%)
Age at MS onset				
mean (standard)	32.1 (9.91)	31.0 (9.35)	31.4 (9.58)	
min - median – max	1 - 31.0 - 71	5 - 30.0 - 66	1 - 31.0 - 71	
Remaining symptoms after first relapse				
No	1199 (80.0%)	2035 (82.1%)	3234	(81.3%)
Yes	300 (20.0%)	445 (17.9%)	745	(18.7%)
No second relapse				
	13 (0.9%)	19 (0.8%)	32	(0.8%)
Second relapse :				
	1486 (99.1%)	2461 (99.2%)	3947	(99.2%)
Delay between the two first relapses (months)				
N	1486	2461	3947	
mean (standard)	51.3 (64.11)	34.8 (48.62)	41.0 (55.54)	
min - median - max	0 - 25.0 - 432	1 - 16.1 - 486	0 - 20.2 - 486	
Number of relapses during the first				

year						
mean (standard)	1.4 (0.66)	1.6 (0.88)	1.5 (0.81)			
min - median - max	1 - 1.0 - 7	1 - 1.0 - 8	1 - 1.0 - 8			
IMS as a first line of treatment						
No	1052 (70.2%)	1987 (80.1%)	3039 (76.4%)			
Yes	447 (29.8%)	493 (19.9%)	940 (23.6%)			
Place of follow-up						
Not in university hospital	570 (38.0%)	1114 (44.9%)	1684 (42.3%)			
At university hospital	929 (62.0%)	1366 (55.1%)	2295 (57.7%)			
MS form at the most recent information						
Single relapse	13 (0.9%)	19 (0.8%)	32 (0.8%)			
Relapsing/remitting	903 (60.2%)	1646 (66.4%)	2549 (64.1%)			
Secondary progressive	583 (38.9%)	815 (32.9%)	1398 (35.1%)			
Delay MS onset – most recent information (months)						
mean (standard)	180.8 (142.29)	154.7 (101.23)	164.5 (119.04)			
min - median - max	1 - 151.0 - 698	7 - 132.2 - 614	1 - 137.3 - 698			
Date of MS onset						
min	06/06/1948	06/06/1953	06/06/1948			
median	11/11/1992	14/03/1996	04/04/1995			
max	01/05/2008	20/10/2007	01/05/2008			

Table 2. Patients treated by immunomodulatory drugs (IMM) features (MS: multiple sclerosis; EDSS: expanded disability status scale)

Patients treated by IMM	
N=2480	
Delay MS onset-beginning of IMM (months)	
mean (standard)	88.9 (91.46)
min – median – max	0 - 56.0 – 571
EDSS at the beginning of the treatment	
min – median – max	1 - 1.0 – 8
First IMM prescribed	
AVONEX	1034 (41.7%)
BETAFERON	796 (32.1%)
COPAXONE	167 (6.7%)
REBIF	483 (19.5%)
Cumulated duration of IMM treatment (months)	
mean (standard)	50.1 (34.27)
min – median – max	3 - 43.4 – 263
MS form at the beginning of IMM treatment	
Clinically isolated syndrome	19 (0.8%)
Relapsing/remitting	2037 (82.1%)
Secondary progressive	424 (17.1%)

5 Conclusion

Les immunomodulateurs représentent le traitement de première intention de la sclérose en plaques rémittente/récurrente depuis 1995 en France. S'ils n'ont aucune indication dans le traitement des formes primaires progressives, certaines formes secondairement progressives sont accessibles à ce type de traitement (particulièrement les formes avec poussées témoignant d'un certain degré d'inflammation aiguë focale résiduelle). Les trois interférons β (1a intramusculaire et sous-cutané, 1b sous-cutané) et l'acétate de glatiramère ont aussi plus récemment investi le traitement des événements cliniques isolés évocateurs de sclérose en plaques (ou syndrome cliniquement isolé), rendant la conversion à la conversion à la forme cliniquement définie selon Poser plus tardive. Dans l'ensemble ces traitements ont montré leur efficacité clinique à court terme sur la fréquence des poussées et l'évolution du handicap définie par la progression d'au moins un point EDSS (à l'exception de l'acétate de glatiramère). A long terme, l'évaluation est moins évidente, reposant sur le suivi en ouvert des essais cliniques randomisés initiaux, avec les biais méthodologiques connus, et la conduction d'études observationnelles dont la qualité est très hétérogène. Cette évaluation se fait dans l'ensemble sur la progression du handicap et surtout le risque d'atteindre les stades clés de celui-ci (EDSS 4, 6, phase secondairement progressive). Cette progression semble diminuée par ces traitements, même si cet effet peut être considéré comme modeste.

Notre travail confirme ces données cliniques d'évolution après traitement. La méthode utilisée est fiable, utilisant des outils statistiques validés et un échantillon de patients et de sujets contrôles conséquent avec l'avantage de représenter les populations proches de la « vie réelle », sans sélection excessive. Le maximum d'effet des immunomodulateurs est dans l'augmentation du délai de conversion à la forme progressive de la maladie plus que sur l'évolution du handicap en elle-même. Nous sommes enfin les premiers à montrer l'absence d'effet de ces traitements sur l'évolution tardive du handicap, une fois un certain degré de handicap atteint (nous avons choisi EDSS 3), ce qui est vrai pour l'ensemble des variables précoces de la maladie connues pour influencer le handicap à long terme.

L'évaluation des traitements de la sclérose en plaques devrait se faire aussi sur les données d'imagerie. Certaines études l'ont fait. Ces données nous manquaient et devraient être prises-en-compte dans de prochains travaux équivalents.

Enfin si l'avenir de la prise-en-charge de la sclérose en plaques fait appel à de nouveaux traitements, comme c'est le cas actuellement pour les formes les plus actives. Il faudra d'emblée considérer les effets à long termes de ceux-ci, et collecter prospectivement les données permettant de les évaluer.

6 Bibliographie

1. Debouverie L, Rumbach L, Clavelou P. *Revue neurologique* 2007, vol. 163, no6-7, pp. 637-645.
2. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993;43:655-61.
3. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH, et al. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
4. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-504.
5. Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, Lublin FD, Panitch HS, Conway K, Grant-Gorsen SV, Muldoon J, Marcus SG, Wallenberg JC, et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *J Interferon Res*. 1993 Oct;13(5):333-40
6. Durelli L, Bongioanni MR, Cavallo R, Ferrero B, Ferri R, Ferrio MF, Bradac GB, Riva A, Vai S, Geuna M, et al. Chronic systemic high-dose recombinant interferon alfa-2a reduces exacerbation rate, MRI signs of disease activity, and lymphocyte interferon gamma production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 1994 Mar;44(3 Pt 1):406-13.
7. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI, Hanestad BRT. Type I interferons and the quality of life of multiple sclerosis patients. Results from a clinical trial on interferon alfa-2a. *Mult Scler*. 1999 Oct;5(5):317-22.

8. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. *Neurology*. 1999 Sep 11;53(4):679-86.
9. Polman C, Barkhof F, Kappos L, Pozzilli C, Sandbrink R, Dahlke F, Jakobs P, Lorenz A; European Oral Interferon Beta-1a in Relapsing-Remitting MS Study Group. Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study. *Mult Scler*. 2003 Aug;9(4):342-8.
10. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, Keilson M, Merriam A, Wassertheil-Smoller S, Spada V, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1987 Aug 13;317(7):408-14.
11. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Drexler E, Keilson M, Spada V, Weiss W, Appel S, Rolak L, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 1991 Apr;41(4):533-9.
12. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995;45(7):1268-76.
13. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Annals of neurology*. 2001;49(3):290-7.
14. European Study Group on interferon β -1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-7.
15. The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS. Results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004;63:1788-95.

16. Secondary progressive efficacy clinical trial of recombinant interferon beta 1-a in MS (Spectrims) study group. Randomized controlled trial of interferon beta 1a in secondary progressive MS. Clinical results. *Neurology* 2001;56:1496-504.
17. Cohen JA et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002;59:679-87.
18. Andersen O et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:706-10.
19. Kappos L. Final analysis of the European multicenter trial on INF-1b in secondary progressive MS. *Neurology* 2001;57:1969-75.
20. Kappos L et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS. A combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004;63:1779-87.
21. Kappos L. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1-8.
22. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW and the CHAMPS Study Group. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.
23. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357(9268):1576-82.
24. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374(9700):1503-11.
25. Polman CH et al. Diagnostic Criteria for multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria", *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
26. The PRISMS Study group & the University of British Columbia MS/MRI analysis group. PRISMS-4: Long term efficacy of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-36.

27. Oger J., Francis G., Chang P. Prospective assessment of changing from placebo to IFN beta-1a in relapsing MS : The PRISMS study. *J Neurol Sci* 2005;237:45-52.
28. Rudick RA et al. Estimating long-term effects of disease-modifying drug therapy in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis* 2005;11:626-34.
29. Ebers G C, Reder A T, Traboulsee A, Li D et al. Long term follow-Up of the Original Interferon- β 1b Trial in Multiple Sclerosis: Design and Lessons From a 16-Year Observational Study. *Clinical Therapeutics* 2009;31(8):1724-36.
30. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Multiple sclerosis* 2000;6(4):255-66.
31. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman AD, Lisak RP, Myers LW, et al. Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Multiple sclerosis* 2003;9(6):585-91.
32. Johnson KP, Ford CC, Lisak RP, Wolinsky JS. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta neurologica Scandinavica* 2005;111(1):42-7.
33. Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, Panitch HS, Shifronis G, Wolinsky JS. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis* 2006;12(3):309-20.
34. Rovaris M, Comi G, Rocca MA, Valsasina P, Ladkani D, Pieri E, et al. Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial. *Multiple sclerosis* 2007;13(4):502-8.
35. Kinkel RP & the CHAMPIONS Study Group. Interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66 (5): 678-84.
36. Kappos L. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis : a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007;370 :389-97.

37. Kappos L. Long-term of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis : 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurology* 2009;8(11):987-97.
38. Rio J and al. Interferon b in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight year experience in a specialist multiple sclerosis center. *J Neurol* 2005;252:795-800.
39. Coppola G and al. Long term clinical experience with weekly interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Europ J of Neurol* 2006;13:1014-21.
40. Brown MG, Kirby S, Skedgel C et al. How effective are disease-modifying drugs in delaying progression in relapsing-onset MS? *Neurology* 2007;69:1498-507.
41. Trojano M and al. New Natural History of interferon b Treated Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2007;61:300-6.
42. Veugelers PJ and al. Disease progression among multiple sclerosis patients before and during a diseasemodifying drug program: a longitudinal population-based evaluation. *Multiple Sclerosis* 2009;15(11):1286-94.
43. Sindic CJ, Seeldrayers P, Vande Gaer L, De Smet E, Nagels G, De Deyn PP, et al. Long-term follow up of glatiramer acetate compassionate use in Belgium. *Acta neurologica Belgica* 2005;105(2):81-5.
44. Debouverie M, Moreau T, Lebrun C, Heinzlef O, Brudon F, Msihid J. A longitudinal observational study of cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with glatiramer acetate. *Eur J Neurol* 2007;14(11):1266-74.
45. Trojano M, Pellegrini F, DeStat et al. for the Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN) Group. Real-Life Impact of Early Interferon Therapy in Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2009;66:513–520.
46. Kappos L. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67:944-953.
47. Clanet M, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R and The European IFNb-1a Dose-Comparison Study Investigators. Interferon b-1a in relapsing multiple sclerosis: four-year extension of the European IFNb-1a Dose-Comparison Study. *Multiple Sclerosis* 2004;10:139-144.

48. Herndon RM, Jacobs LD, Coats ME, et al. Results of an ongoing, open-label, safety extension study of interferon beta-1a (Avonex) treatment in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 1999;1:1-6.
49. Caon C, Din M, Ching W, Tselis A, Lisak R, Khan O. Clinical course after change of immunomodulating therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006;13(5):471-4.
50. Carra A, Onaha P, Luetic G, Burgos M, Crespo E, Deri N, Halfon M, Jaacks G, Lopez A, Sinay V and Vrech C. Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina. *Eur J Neurol* 2008;15:386-93
51. Zwiibel HL. Glatiramer acetate in treatment-naive and prior interferon-beta-1b-treated multiple sclerosis patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 2006;113(6):378-86.
52. Patti F and al. Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study. *Acta Neurol Scand* 2006;113:241-7.
53. O'Rourke K, Walsh C, Hutchinson M. Outcome of beta-interferon treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *J Neurol* 2007;254:1547-54.
54. Lunceford JK, Davidian M. Stratification and weighting via the propensity score in estimation of causal treatment effects: a comparative study. *Stat Med* 2004;23:2937-2960.
55. D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17:2265-2281.
56. Confavreux C, Compston DAS, Hommes OR, et al. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:671-676.
57. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.
58. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.

59. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2006;59(4):727-728.
60. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
61. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J and Edan G. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900-13.
62. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology*. 2009;20(4):523-4.
63. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive values of the early clinical course. *Brain* 1989;6:1419-28.
64. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2000;343:1430-8.
65. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126:770-82.
66. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, et al. Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology* 2004;62:601-6.
67. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006;66:172-7.
68. Brown M, Andreou P, Kirby S, Murray J. EDSS natural history atlas: MS disability progression in Nova Scotia 1979-2004: ECTRIMS conference, Montreal, Sept. 17-20, 2008. *Mult Scler* 2008;14 (suppl 1):abstract P540.
69. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S and Guillemin F for the LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol* 2008;15:916-21.
70. Lublin FD, Reingold SC, and the National Multiple Sclerosis Society (USA) Task Force on Placebo-Controlled Clinical Trials in MS. Placebo-controlled clinical trials in multiple sclerosis: ethical considerations. *Ann Neurol* 2001;49:677-81.

71. Schwid S, Bever CT, Jr. The cost of delaying treatment in multiple sclerosis: what is lost is not regained. *Neurology* 2001;56:1620.
72. Laupacis A, Mamdani M. Observational studies of treatment effectiveness: some cautions. *Ann Intern Med* 2004;140:923-4.
73. Yanovitzky I, Zanutto E, Hornik R. Estimating causal effects of public health education campaigns using propensity score methodology. *Eval Program Plann* 2005;28:209-20.
74. Lin DY, Psaty BM, Krommal RA. Assessing the sensitivity of regression results to unmeasured confounders in observational studies. *Biometrics* 1998;54:948-63.
75. Braitman LE, Rosenbaum PR. Rare outcomes, common treatments: analytic strategies using propensity scores. *Ann Intern Med* 2002;137:693-5.
76. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:2004-15.
77. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129:595-605.

7 Annexes

ECHELLE DE COTATION DU HANDICAP (EDSS : Expanded Disability Status Scale)

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 minimes d'un des PF (c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental).

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

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

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

3.0 Handicap modéré d'un PF (un PF à 3, les autres à 0 ou 1, ou handicap léger au niveau de 3 ou 4 PF (3 ou 4 PF à 2, les autres à 0 ou 1), pas de problème de déambulation.

3.5 Pas de problème de déambulation mais handicap modéré dans un PF (1 PF à 3) et 1 ou 2 PF à 2 ; ou 2 PF à 3 ; ou 5 PF à 2.

4.0 Pas de problème de déambulation (sans aide), 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, canne 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 Décès lié à la SEP.

VU

NANCY, le 15 mars 2011

Le Président de Thèse

Professeur H. VESPIGNANI

NANCY, le 21 mars 2011

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/3581

NANCY, le 25 mars 2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La sclérose en plaques est une affection fréquente et sévère de l'adulte jeune. Sa prise-en-charge a considérablement évolué ces quinze dernières années, suivant l'apparition des traitements immunomodulateurs, interférons β et acétate de glatiramère. Ils ont été les premiers médicaments de fond de la pathologie à avoir fait l'objet d'essais cliniques contrôlés de qualité ayant démontré leur efficacité sur le court terme (deux ans). La question est de savoir si cet effet se poursuit après plusieurs années, l'indicateur principal étant les délais d'atteinte des différents degrés de handicap de la maladie définis par les stades de l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) 4 et 6. L'apparition de la phase secondaire progressive est aussi étudiée. Notre étude observationnelle prospective porte sur 3979 patients, 2480 traités par immunomodulateurs et 1499 non traités, ajustés au moyen d'un score de propension et comparés par la méthode de Cox. Elle prouve l'effet maintenu de ces traitements, particulièrement sur l'apparition de cette phase progressive. Cet effet peut être considéré comme modeste mais est significatif statistiquement. Nous avons aussi étudié le délai EDSS 3 à 6, marqueur de l'évolution tardive du handicap. Celui-ci ne semble pas allongé par les traitements, ce qui concorde avec l'idée d'une deuxième phase de la maladie à l'évolution commune chez tout patient. Cette étude est en accord avec les autres études observationnelles et les études de suivi en ouvert des immunomodulateurs qui tendent à confirmer cet intérêt maintenu de ces traitements à long terme. Nous sommes les premiers à étudier spécifiquement leur rôle sur l'évolution tardive du handicap.

TITRE EN ANGLAIS

LONG-TERM EFFECTS OF IMMUNOMODULATORY DRUGS IN MULTIPLE SCLEROSIS

THÈSE: MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2011

MOTS CLEFS: sclérose en plaques, immunomodulateurs, effets à long terme, interférons β , acétate de glatiramère

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LÈS NANCY Cedex