



HAL
open science

Facteurs prédictifs d'efficacité de la mitoxantrone au cours d'une sclérose en plaques

Nadia Vandenberghe

► **To cite this version:**

Nadia Vandenberghe. Facteurs prédictifs d'efficacité de la mitoxantrone au cours d'une sclérose en plaques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2001. hal-01732308

HAL Id: hal-01732308

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732308v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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>

152679

Double

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2001

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 23

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

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

par

VANDENBERGHE Nadia

le 30 mars 2001

FACTEURS PRÉDICTIFS D'EFFICACITÉ DE LA MITOXANTRONE AU COURS D'UNE SCLÉROSE EN PLAQUES

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Michel WEBER

M. le Professeur Guy CHAZOT

M. le Professeur Serge BRACARD

M. le Docteur Marc DEBOUVERIE

M. le Docteur René ANXIONNAT

)

)

)

)

Président

Juge

Juge

Juge

Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 184846 5



30.

30 MARS 2001

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

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

par

VANDENBERGHE Nadia



le 30 mars 2001

**FACTEURS PRÉDICTIFS D'EFFICACITÉ DE LA
MITOXANTRONE
AU COURS D'UNE SCLÉROSE EN PLAQUES**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Michel WEBER)	Président
M. le Professeur Guy CHAZOT)	Juge
M. le Professeur Serge BRACARD)	Juge
M. le Docteur Marc DEBOUVERIE)	Juge
M. le Docteur René ANXIONNAT)	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ - Jacques LECLERE - Francine NABET - Jacques BORRELLY

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

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

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

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

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

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

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*Génétiq*

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME - Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1ère sous-section : *(Neurologie)*

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes)*

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie)*

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*

Professeur Jean-Marie ANDRE

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

1ère sous-section : *(Rhumatologie)*

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)*

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie)*

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie)*

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : *(Chirurgie digestive)*

3ème sous-section : *(Néphrologie)*

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : *(Urologie)*

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : *(Médecine interne)*

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

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

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

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

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Docteur RESTREPO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

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

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

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

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

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie - Virologie ; hygiène hospitalière)*

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Alain LOZNIIEWSKI

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : *(Génétique)*

Docteur Christophe PHILIPPE

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

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

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

5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Michel MANCIAUX
Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF - Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)</i>	
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Michel Weber

Professeur de Neurologie

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques.

C'est avec gentillesse et bienveillance que vous nous avez accueillis dans votre service.

Nous avons pu apprécier, tout au long de notre séjour dans votre service, l'importance du temps clinique et l'impératif de la rigueur dans le raisonnement médical.

Nous avons pu, grâce à votre confiance, mesurer toute la signification et l'implication que vous voulez donner au rôle de l'interne.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre admiration et de notre estime.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le professeur Guy Chazot

Professeur de Neurologie.

Vous êtes à l'origine de notre vocation.

Vos connaissances, votre expérience et votre pédagogie nous ont considérablement enrichies.

Vous avez accepté avec beaucoup de spontanéité de juger ce travail qui nous l'espérons ne vous décevra pas.

Nous sommes heureuses de pouvoir vous compter parmi les membres du jury et vous remercions sincèrement.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le professeur Serge Bracard

Professeur de Radiologie.

Nous avons pu admirer, au cours de nos études
et pendant notre stage dans votre service,
la qualité de votre enseignement,
votre souci de rigueur et de précision,
ainsi que vos qualités humaines.

Nous sommes très sensibles à l'honneur
que vous nous faites en acceptant de nous juger.

A notre Maître et Juge,

Le Docteur Marc Debouverie,

Praticien Hospitalier.

Nous avons pu travailler à tes côtés et apprécier
tes qualités humaines et scientifiques.

Pour ta patience souvent éprouvée, ton écoute,
ton aide précieuse et critique,
tes encouragements tout au long de ce
travail et de notre internat.

L'aide que tu nous as apportée a largement
dépassé le domaine médical.

Que ce travail soit le témoignage de notre
reconnaissance et de notre vive sympathie.

A notre Maître et Juge,

Le Docteur René Anxionnat

Praticien Hospitalier.

Tu nous as fait partager ton savoir avec
générosité et esprit critique.

Tu as accepté avec gentillesse de te pencher
sur notre travail et de nous faire
l'honneur de le juger.

Nous t'adressons de sincères et
amicaux remerciements.

A nos maîtres de stage,

Professeur Hervé Vespignani

Professeur Gérard Barroche

Professeur Luc Picard

Docteur Georges Kuntz

Nous souhaitons vous exprimer toute notre reconnaissance.

Vous nous avez enseigné, lors de nos divers stages
dans vos services, la beauté de votre discipline.

A **Sophie Pittion**,

Pour tes encouragements, tes conseils,
ta disponibilité et ton amitié.

En souvenir de ces mois partagés
à élaborer conjointement notre travail.

Au docteur **Stephane Bouly**,

Pour ta disponibilité, ton soutien et ton humour.
Et, nous n'avons pas oublié, 3 ans...

Au docteur **Jean-Christophe Lacour**,

Pour ta gentillesse et ton soutien.

Nous tenons également à remercier le **personnel**,

Des services de neurologie à Nancy.

Du service de neuroradiologie à Nancy.

Du 3^e secteur du CHS de Jury-lès-Metz.

Du laboratoire de Biochimie à l'hôpital de l'Antiquaille à Lyon.

A mes **Parents**,

Seuls à savoir que pour faire de moi ce que je suis
(et serai), la vie ne fut pas toujours un long fleuve tranquille.
Pour votre soutien sans faille, affectif,
moral, envers et contre tout.
Qu'ils trouvent dans ce travail le témoignage
de ma gratitude et de toute mon affection.

A ma **sœur** et mon **frère**,

Les voies dans lesquelles nous sommes
sont différentes et malheureusement nous éloignent.
Je vous dédie ce travail en gage de mon affection.

A ma **grand-mère**,

Avec toute mon affection.

En souvenir de mes **grand-parents**,

Qui ont apporté à ma jeunesse un goût inoubliable.

A tous mes **amis d'internat et d'ailleurs**,

En marque d'amitié et d'éternelle reconnaissance.

A **Christiane, Françoise, Alexandre et Pierre-Jean**,

Pour leur patience et leur large contribution
à la réalisation de ce travail.

SERMENT

"Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque".

ABRÉVIATIONS UTILISÉES

SEP : sclérose en plaques

IRM : imagerie par résonance magnétique

Ig : immunoglobuline

LCR : liquide céphalo-rachidien

HLA : human leucocyte antigen

IFN : interferon

EDSS: expanded disability status scale

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité

SNC : système nerveux central

SNP : système nerveux périphérique

BHE : barrière hémato-encéphalique

PE : potentiels évoqués

CHAPITRE I : INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

La sclérose en plaques est une maladie démyélinisante du système nerveux central. Sa prévalence en France est estimée à 50/100000, ce qui représente environ 50000 personnes atteintes. Elle est responsable d'un handicap chez l'adulte jeune. Après 10 ans d'évolution, 2/3 des patients ont besoin d'une aide à la marche.

Cette dernière décennie, les traitements pour la SEP se sont beaucoup développés avec l'apparition et l'utilisation des interférons. Plusieurs études concernaient également un médicament immunosuppresseur : la mitoxantrone, une molécule synthétique.

Il persiste plusieurs questions concernant ce traitement. Nous en avons retenu 4 :

- ◆ Quel est le mode d'action réel du traitement ?
 - Quelle est la cible cellulaire privilégiée du traitement ?
 - Est-ce qu'il y a d'autres modes d'action ?

- ◆ Quelle doit être la place réelle de la mitoxantrone dans l'arsenal thérapeutique ?
 - Au cours des formes rémittentes ?
 - Au cours des formes secondairement progressives ?
 - Au cours des formes primaires progressives ?
 - Au cours des SEP avec ou sans critères radiologiques d'évolutivité ?

- ◆ Quel est actuellement, le « profil-patient » idéal pour proposer ce type de traitement ?

- ◆ Les études nous donnent des résultats à court terme. Quel est le devenir réel des patients traités à moyen ou long terme ? Quel est le taux d'échappement ?

Nous tenterons de répondre, dans un premier temps, à la première question grâce à une revue de la bibliographie.

Les deuxième et troisième questions font l'objet du travail présenté ici et seront confrontées aux données la revue de la littérature.

Notre travail abordera avec prudence la quatrième question car seul un délai important après le traitement permettra d'y répondre.

CHAPITRE II : APPROCHE HISTORIQUE DE LA SEP

II. APPROCHE HISTORIQUE DE LA SEP

La sclérose en plaques a longtemps été considérée comme le modèle des pathologies démyélinisantes du système nerveux central (1).

La première description du système nerveux central dans la sclérose en plaques a été publiée par Carswell en 1838 (2). Les images de Cruveilhier (3), également anatomiste, ont bientôt suivi avec les premières descriptions cliniques. Valentiner décrit en 1856 les exacerbations et les rémissions et mentionne également les troubles mentaux (4).

Ainsi, depuis le milieu des années 1860, les principaux aspects cliniques et pathologiques de la maladie sont connus.

C'est Charcot cependant, en 1865, en collaboration avec Vulpian, qui mentionne pour la première fois le terme de sclérose en plaques (5). En 1866, Vulpian fait une communication à la Société médicale des Hôpitaux intitulée : « Note sur la sclérose en plaques de la moelle épinière ». Il insiste surtout sur l'aspect anatomique de la sclérose en plaques. C'est lors de son cours de l'année 1868 que Charcot officialise les nouvelles données sur la sclérose en plaques. Ainsi, Charcot a bien identifié la lésion de base ; il s'agit de « *plaques* » ou de « *taches* », « *disséminées sans règles apparentes et comme au hasard sur tous les points de la moelle. Le bulbe lui-même n'est pas épargné, tant s'en faut. Souvent aussi diverses parties de l'encéphale sont atteintes* ». Sur le plan symptomatique, ce qui prédomine est la « *diversité d'aspects sous lesquels dans la clinique, il est possible de la rencontrer ; c'est là en réalité, une affection polymorphe par excellence* ».

De nombreux travaux ont par la suite précisé des particularités sémiologiques ou évolutives. En citant quelques travaux français, rappelons la contribution d'Alajouanine analysant la sémiologie des troubles sensitifs, l'étude de Guillain sur l'importance diagnostique de l'abolition des réflexes cutanés abdominaux, l'identification des formes hémiplegiques par Riser et Géraud, la description par J. Lhermitte du signe qui porte son nom, l'étude des symptômes vestibulaires par Barré, la description clinique et physiopathologique des crises toniques des membres supérieurs par Castaigne et Cambier (6).

Parmi les auteurs des travaux anglo-saxons, retenons dans le domaine clinique l'importance du travail de Mac Alpine qui analysa les critères diagnostiques de la maladie et proposa une classification toujours utilisée en formes certaines, probables et possibles.

En ce qui concerne les hypothèses étiologiques, Charcot est resté particulièrement prudent. Frerichs, en 1849, en collaboration avec Valentiner, a décrit des lésions de la substance blanche, de consistance ferme, comme du cuir, avec une diminution du nombre des vaisseaux sanguins (7).

Rokitansky, en 1857, décrit des proliférations de tissu conjonctif. Sept ans plus tard, en 1863, Rindfleisch est le premier à décrire les modifications autour des vaisseaux sanguins, en faveur de la théorie vasculaire. Froman en 1864 met en évidence la démyélinisation (7).

Otto Marburg présente en 1906 une description clinique et pathologique d'un cas de sclérose en plaques fulminante où le décès survient moins d'un an après le début des signes cliniques. Il décrit les plaques contenant des petites cellules périvasculaires qui digèrent les débris de myéline (7). Balo décrit en 1928 un exemple de sclérose concentrique et note que la maladie peut également toucher le système nerveux périphérique (7).

La pathogénie infectieuse retient également les faveurs (6). Pierre Marie, en 1884 considère que de toute évidence la sclérose en plaques est subordonnée aux maladies infectieuses et *« représente la localisation médullo-encéphalique de la détermination vasculaire de maladies générales diverses qui sont constamment de nature infectieuse »*.

Marinesco, en 1919, réfute cette hypothèse et estime : *« Il est fort probable que si réellement la sclérose en plaques est sous la dépendance d'un germe infectieux, il ne peut s'agir d'un agent spécifique qui ne se rencontre que dans cette maladie et rien que dans cette maladie »*.

Dans les années 1920-1930 s'amorce la recherche d'un agent infectieux avec des résultats négatifs. Il était inévitable par la suite, vu l'époque, qu'une origine virale soit évoquée. Cette longue quête d'un virus à l'origine de la sclérose en plaques reste d'ailleurs toujours d'actualité (6).

La théorie immunitaire de l'affection a suscité le plus grand nombre de recherches ces dernières années. Géraud, dans les années 30, fut l'un des premiers à évoquer une origine allergique. Kabat, en 1942, met en évidence l'augmentation de la concentration des gammaglobulines du LCR. L'existence d'un désordre immunologique était établie. Autour de 1972,

la relation entre certains antigènes du système HLA et la maladie a été démontrée, travaux auxquels ont participé diverses équipes neuro-immunologiques françaises. Ainsi s'est établi la théorie qu'il pourrait y avoir un gène de susceptibilité de la sclérose en plaques, capable de modifier la réaction immunologique de l'individu et de favoriser le développement de l'affection.

Initialement, on a vu apparaître des traitements basés sur les hypothèses étiologiques. Marie, convaincu de l'origine infectieuse, propose en 1895 le mercure, utilisé pour ses propriétés désinfectantes (8). De par leur efficacité dans le traitement de la syphilis, les composants de l'arsenic ont été utilisés vers les années 1910. Cette approche thérapeutique a évolué par la suite vers un traitement antipaludéen en 1924.

On a également proposé des traitements basés sur les théories de la pathogenèse et l'iode a été proposée vers la fin du XIXe siècle, selon l'hypothèse de Charcot.

Dans les années 1930, Putnam conclut à une pathogénie ischémique et propose les anticoagulants (9). Cette théorie a connu un regain d'intérêt dans les années 1980 avec l'utilisation de l'oxygène hyperbare. Dans les années 1950-1960 est apparue l'hypothèse métabolique avec l'instauration de régimes à base d'acides gras polyinsaturés (10).

C'est surtout la théorie de l'auto-immunité qui a été la plus influente. L'immunosuppression avec des méthodes non spécifiques (cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporine et l'irradiation lymphoïde totale) reste encore couramment utilisée. L'efficacité de la mitoxantrone est en cours de démonstration. Pour l'immunosuppression spécifique, les anticorps anti-CD4 sont inefficaces et l'anticorps monoclonal humanisé Campath-1H a un effet délétère (11). La seconde approche est l'induction de la tolérance avec l'utilisation du polypeptide Copolymère-I. La troisième approche consiste dans l'immunomodulation avec l'interféron beta-1b et l'interféron beta-1a.

Dans les années 50, on a mis en évidence le rôle des corticoïdes qui permettaient d'accélérer le processus de récupération après une poussée (12).

Ainsi, au fil des années, depuis la description de Charcot, s'est progressivement imposée la complexité des processus physiopathologiques impliqués dans la maladie.

Enfin, Trapp *et al.* viennent d'apporter une démonstration importante en faveur d'une atteinte axonale, parfois prédominante, précoce au cours de la SEP (13). La SEP n'est donc plus le

modèle idéal de pathologie démyélinisante initialement imaginé mais bien une maladie axono-myélinique.

CHAPITRE III : EPIDEMIOLOGIE ET ETIOLOGIE

III. EPIDEMIOLOGIE ET ETIOLOGIE

Les études épidémiologiques de la SEP se heurtent à de nombreuses difficultés méthodologiques, dues surtout à l'absence de marqueur spécifique de la SEP et au retard au diagnostic par rapport au début de la maladie (14).

III.1. ORIGINE ETHNIQUE

La SEP touche toutes les origines ethniques, mais est surtout observée chez les Caucasiens. L'incidence de la SEP dans chaque origine ethnique est presque toujours influencée par l'environnement et les conditions géographiques. Il y a des exceptions où la race prédomine sur les facteurs environnementaux et géographiques. Ces exceptions indiquent la possibilité d'une susceptibilité génétique (14).

III.2. LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE

Il existe un gradient de distribution nord-sud de la SEP. Kurtzke proposa de diviser l'hémisphère nord en trois zones, de prévalence variable selon la latitude : prévalence forte au niveau du parallèle 65°N (supérieure ou égale à 30/100000), prévalence intermédiaire au niveau du parallèle 40°N (5/100000 à 30/100000) et prévalence faible au niveau du parallèle 20°N (inférieure ou égale à 5/100000). On considère que la France appartient à une zone de risque intermédiaire (25 à 60/100000) ce qui correspond à environ 50000 personnes touchées (15).

III.3. ENVIRONNEMENT

Les interactions et l'influence de la génétique, de la géographie et de l'environnement sur le développement de la SEP sont complexes et incertaines (16).

- étude de la migration : un petit nombre d'études sur les migrations suggèrent que les personnes qui migrent d'une région de bas risque vers une région à haut risque, acquièrent le risque de la région vers lesquels ils migrent. Ceci est vrai si la migration a lieu avant l'âge de 15 ans.
- régime alimentaire : en Norvège, l'incidence de la maladie était moins élevée chez les pêcheurs par rapport aux fermiers, ces derniers ont un apport plus élevé en graisses animales, les premiers ayant un apport en vitamine D plus important (17).

III.4. AGE ET SEXE

L'âge moyen de début de la maladie se situe autour de 32 ans. On retrouve de rares cas de SEP qui débutent avant la puberté ou après 60 ans. La maladie est environ 2 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme, ce qui suggère une influence hormonale (16).

III.5. INFECTION

On ne sait pas vraiment si un virus peut être responsable de la pathogenèse de la SEP ou s'il provoque une diminution de l'efficacité de la réponse immune. Les maladies de l'enfance surviendraient plus tardivement chez les patients qui présentent une SEP. Aucune étude n'a, à ce jour, montré une relation causale entre la présence d'un agent infectieux et la survenue d'une SEP (16).

III.6. FACTEURS GÉNÉTIQUES

Si le rôle du système HLA dans la susceptibilité génétique à la SEP est maintenant bien établi, sa contribution reste modeste (18,19). La fréquence des spécificités sérologiques HLA-A3, B7 et surtout DR2 est augmentée chez les patients originaires d'Europe du Nord (20). Une association de la maladie avec l'allèle HLA-DR4 a été trouvée en Italie, en Jordanie et au Japon (21).

Les formes familiales de SEP représentent environ 15% des cas. Le risque relatif de sclérose en plaques est augmenté de 20 à 40 fois chez les apparentés du premier degré de patients par rapport à la population générale (22,23). Les études récentes ont démontré un degré de concordance plus élevé chez les jumeaux monozygotes : aux alentours de 25% contre 6% chez les jumeaux dizygotes (24). L'analyse génétique des familles à cas multiples n'a pas permis de proposer un modèle satisfaisant de transmission. L'hypothèse la plus couramment retenue est celle d'une transmission complexe qui fait intervenir une série de gènes dont certains exercent leurs effets par interactions mutuelles (25,26).

III.7. SYSTÈME IMMUNITAIRE

La maladie est caractérisée par une infiltration de la substance blanche du système nerveux central par des cellules inflammatoires. Il s'agit essentiellement de lymphocytes T (CD4 et CD8), de macrophages et de plasmocytes. Les macrophages se situent surtout au centre de la lésion. Les lymphocytes se situent dans les régions périvasculaires, la périphérie de la plaque et dans la substance blanche d'apparence normale (27).

Des astrocytes et des cellules endothéliales expriment à leur surface des molécules HLA de classe II et les lymphocytes T les molécules CD25 et CD45RO. L'interleukine 1 et le TNF (tumor necrosis factor) alpha semblent corrélés avec l'indice d'activité de la plaque. L'interféron gamma est surtout exprimé dans les infiltrats péri-inflammatoires. D'autres cytokines telles que l'IL12 ne sont détectées que grâce aux techniques très sensibles de transcription inverse et amplification génique (21).

Des molécules d'adhésion intercellulaire et de nombreuses chemokines sont également exprimées dans les lésions actives de SEP. Au sein des plaques sont détectées des immunoglobulines dont les IgG présentent un profil oligoclonal (21).

CHAPITRE IV : BARRIERE HEMATO- ENCEPHALIQUE

IV. BARRIERE HEMATO – ENCEPHALIQUE

Le terme de barrière doit être compris comme un site de filtration (28).

Il concerne 4 structures anatomiques :

- ◆ les cellules endothéliales des capillaires cérébraux ainsi que les péricytes
- ◆ les cellules épithéliales des plexus choroïdes
- ◆ la couche cellulaire externe de l'arachnoïde
- ◆ l'émergence des nerfs crâniens et des racines spinales

Il y a un passage limité et très faible des protéines plasmatiques du sang vers le LCR. Ceci s'explique par la présence de jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires cérébraux, les cellules épithéliales choroïdiennes et les cellules de la couche externe de l'arachnoïde. Il y a également une quasi absence de pinocytose à travers les cellules endothéliales des capillaires cérébraux.

Avec leurs pieds terminaux, les astrocytes entourent 80 à 95% de la circonférence des capillaires cérébraux. Les propriétés spécifiques des cellules endothéliales de la BHE sont induites par ces cellules (29).

Les péricytes, qui sont des cellules de type macrophage, localisées sur la face externe des capillaires cérébraux, participent aussi, avec leur système lysosomal, à la fonction de la BHE.

Les arguments anatomopathologiques en faveur d'une rupture de la BHE sont les suivants. La rupture par les lymphocytes T activés en périphérie est considérée comme un événement crucial dans la pathogénie de la SEP, car sans cette étape ils ne pourraient initier la réaction inflammatoire au sein du SNC. Par ailleurs, l'infiltration périveinulaire par des cellules mononucléées est un des faits anatomiques les plus marquants des plaques actives. L'étude anatomopathologique dans une phase active de SEP a mis en évidence une altération de la paroi des microvaisseaux cérébraux associée à un transsudat annulaire de protéines plasmatiques, définissant les plaques aiguës.

L'implication de la rupture de la BHE comme événement précoce dans la genèse des lésions s'est surtout trouvée confirmée par l'IRM couplée à l'injection de gadolinium-DTPA comme témoin de cette rupture (30). La rupture précède l'apparition de nouvelles lésions voire la symptomatologie de la SEP. Il a été aussi démontré que certaines lésions anciennes qui ne

prenaient pas le contraste, peuvent, lorsqu'elles redeviennent actives, être à nouveau gadolinium positives (31).

Il a été démontré in vitro que lors des poussées, les lymphocytes de patients atteints de SEP induisaient l'expression des molécules d'adhésion endothéliales à la surface des microvaisseaux cérébraux, notamment ICAM-1. Ces molécules sont également exprimées au niveau des microvaisseaux cérébraux dans les plaques, alors qu'elles sont quasi indétectables dans les cerveaux de sujets sains.

L'expression du couple ICAM-1/LAF-1 semble uniforme et indépendante de l'âge des lésions alors que le couple VCAM-1/VLA-4 est plus volontiers exprimé dans les lésions chroniques (32).

Diverses cytokines pro-inflammatoires induisent l'expression des molécules d'adhésion endothéliales.

CHAPITRE V : DIAGNOSTIC

V. DIAGNOSTIC

Le diagnostic de sclérose en plaques demeure un diagnostic clinique qui repose sur des critères de dissémination, dans le temps et dans l'espace, de lésions prédominantes dans la substance blanche (33). Il faut souligner la valeur de l'interrogatoire et de l'examen clinique dans le diagnostic de la SEP. Les critères de diagnostic de SEP définie cliniquement, établis par Schumacher *et al.* (34), il y a 30 ans, ont une spécificité de 95%. En 1983, Poser *et al.* (35) ont proposé une nouvelle classification permettant de porter un diagnostic plus tôt dans l'évolution de la maladie.

V.1. MANIFESTATIONS INITIALES DE LA MALADIE

La symptomatologie révélatrice de la SEP est très variée. Le tableau clinique apparaît monosymptomatique dans environ 50% des cas (36).

La symptomatologie visuelle et sensitive prédomine chez le sujet jeune, l'atteinte motrice est plus fréquente chez le sujet plus âgé.

V.1.1. Symptômes et signes sensitifs (37)

Révélateurs de SEP dans plus ou moins 20% des cas. Contrastant avec l'intensité et la diversité des symptômes, les signes sont en général discrets. Le signe de Jean Lhermitte témoigne d'une atteinte des cordons postérieurs de la moelle épinière cervicale. La névralgie du trijumeau survient chez 1 à 2%, elle est souvent bilatérale. L'atteinte de la sensibilité thermo-algique est plus rare. Ces troubles sensitifs fluctuent en fonction de la fatigue, du stress, des émotions et/ou de la température extérieure.

V.1.2. Symptômes et signes moteurs

Révélateurs dans 30 à 40% des cas. La SEP peut débiter sous la forme d'une faiblesse musculaire à l'effort ou être responsable d'un tableau de monoparésie ou de paraparésie. L'hémi-parésie est rare (moins de 2%).

V.1.3. Symptômes et signes visuels

La neuropathie optique rétrobulbaire est révélatrice de la SEP dans 20-30%. Une douleur péri- ou retro-orbitaire précède souvent la baisse de l'acuité visuelle. La vision des couleurs et la sensibilité au contraste sont toujours altérées. L'examen peut montrer une atteinte du réflexe pupillaire afférent (phénomène de Marcus Gunn). Dans 50% des cas, on retrouve un phénomène d'Uhthoff (baisse de l'acuité visuelle transitoire lors de l'effort).

V.1.4. Atteinte des nerfs crâniens

Révélatrice d'une SEP dans 10 à 15% des cas. Le VI^e nerf crânien est le plus souvent touché (diplopie horizontale, limitation abduction de l'œil touché). L'atteinte du VII^e nerf crânien donne lieu à une paralysie faciale périphérique, parfois associée à des myokymies faciales très évocatrices de SEP. L'atteinte des autres nerfs crâniens est plus rare au début de la maladie.

V.1.5. Symptômes et signes cérébelleux

Un syndrome cérébelleux isolé est rarement le premier signe de SEP, et de mauvais pronostic car ne régresse que peu souvent. Il est statique et/ou cinétique.

V.1.6. Autres manifestations cliniques

Un syndrome vestibulaire et un vertige rotatoire peuvent révéler une SEP dans moins de 5% des cas. Le syndrome vestibulaire peut être périphérique et le diagnostic de SEP est alors difficile à évoquer. Une surdité brusque est également possible. Les troubles génito-sphinctériens sont révélateurs dans moins de 5% (troubles de la sensibilité de la région périnéale, troubles sexuels, troubles urinaires, très rarement des troubles de la continence anale).

V.2. HISTOIRE NATURELLE DE LA SEP

Dans 80% des cas, après 5 ans d'évolution, il existe une atteinte motrice associée à une diminution ou une abolition de certains réflexes cutanés abdominaux (36).

Le syndrome cérébelleux est présent dans 70% des cas après 5 ans d'évolution, d'intensité variable. Dans les cas sévères, il conduit les patients à un état grabataire. Un cas particulier est celui de la dyskinésie volitionnelle d'attitude. L'atteinte du nerf optique est présente dans 50% des cas après 5 ans d'évolution. L'atteinte des nerfs crâniens est fréquente dans les formes évoluées de SEP. En plus des manifestations déjà évoquées, des troubles de la déglutition et de la phonation peuvent s'y associer. L'atteinte du faisceau longitudinal médian entraîne une ophtalmoplégie internucléaire. Un nystagmus se rencontre dans 35% des cas après 5 ans d'évolution.

Les troubles sphinctériens sont fréquents (55% des cas). Au bout de 5 ans d'évolution, des troubles cognitifs touchent 50% des patients. Dans moins de 5%, ils correspondent à une démence. Parmi les manifestations paroxystiques, on retrouve la dysarthrie ou l'ataxie paroxystique, la névralgie du trijumeau, le signe de Jean Lhermitte, les symptômes sensitifs et douloureux paroxystiques (38).

V.3. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA SEP

Le diagnostic de SEP reste un diagnostic d'élimination plus qu'un diagnostic positif. (cf annexe 1 diagnostic différentiel) (36). Ensuite viennent les critères de dissémination des lésions dans le temps et l'espace. Le quatrième critère est le fait que les signes doivent témoigner d'une atteinte prédominante au niveau de la substance blanche. En référence à ce raisonnement, des critères diagnostiques ont été proposés, par Schumacher *et al.* (annexe 2) en 1965 puis par Poser *et al.* en 1983.(cf annexe 3)

Dernièrement en juillet 2000, une conférence tenue à Londres bouleverse ces données en permettant de poser le diagnostic sur un seul épisode clinique si les données IRM argumentent en faveur d'une dissémination spatio-temporelle.

V.4. CLASSIFICATION SELON LE HANDICAP

On évalue le handicap dans chaque système fonctionnel auquel on attribue un chiffre puis le handicap global qui tient compte du déficit observé et de l'autonomie, en vue d'un suivi évolutif. C'est l'Expanded Disability Status Scale (EDSS), réalisé par Kurtzke. (cf annexe 4) (39).

Cette échelle est discutée puisqu'elle associe des données d'examen clinique et des données fonctionnelles intéressant les membres inférieurs, les membres supérieurs et les signes vitaux.

De plus, cette échelle n'est pas linéaire ce qui la rend critiquable. Dernièrement, il est de plus en plus proposé d'associer à l'EDSS -voire à la suppléer- une échelle dite « composite » basée sur des données quantitatives sur la marche, la dextérité manuelle et la vitesse au calcul mental.

V.5. EVOLUTION

On distingue 4 formes évolutives (33,36) :

- ◆ forme rémittente (relapsing-remitting, RR), qui évolue par poussées bien individualisables laissant ou non des séquelles
- ◆ forme progressive d'emblée (primary progressive, PP), où le handicap évolue sans poussées individualisables mais où des fluctuations minimales et des phases en plateau peuvent s'observer
- ◆ forme secondaire progressive (secondary progressive, SP) dans laquelle, après une phase initialement rémittente, on observe une progression sans ou avec poussées, suivi alors de rémissions minimales et de plateaux
- ◆ forme progressive rémittente (progressive-relapsing, PR), dans laquelle la maladie est progressive dès le début, avec des poussées nettes, suivies ou non de récupération et où il apparaît une progression continue entre 2 poussées.

V.6. QUELQUES DÉFINITIONS

Poussée : apparition d'un nouveau symptôme neurologique, ou de l'aggravation d'un symptôme neurologique préexistant, durant au moins 24 heures, chez un patient ayant été stable sur le plan neurologique, ou s'améliorant depuis au moins 30 jours (36).

Progression : elle est définie par une aggravation clinique évoluant sur une période d'au moins 6 mois en l'absence de poussée (33).

Rémission : période de stabilisation des signes et/ou symptômes durant au moins un mois (33).

CHAPITRE VI : EXAMENS COMPLEMENTAIRES

VI. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

VI.1. LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN (40)

L'analyse du LCR est un appui diagnostique quand le diagnostic de SEP est suspecté (41).

La protéinorachie est normale dans 75% des cas, augmentée dans 25% des cas, mais restant inférieure à 1g/l. La cytorachie est supérieure à 4 cellules/mm³ chez un tiers des patients mais restant inférieure à 20 cellules/mm³, une cytorachie > 50/mm³ doit remettre en cause le diagnostic. Les cellules sont composés de plus de 80% de lymphocytes T avec une prédominance des lymphocytes T CD4+ activés (42).

On retrouve dans 60 à 70% une augmentation des globulines avec une répartition en bandes dans 90% des SEP définies et 30 à 40% des SEP probables. Ces bandes oligoclonales correspondent à une sécrétion intrathécale d'immunoglobulines G (IgG) (43). Ce profil oligoclonal apparaît tôt dans la maladie et reste le plus souvent stable. Sa signification reste inconnue (44).

On peut également quantifier la synthèse intrathécale d'IgG. C'est l'index IgG, représentant le rapport (IgG LCR/IgG sérum) : (albumine LCR/albumine sérum). Il existe une synthèse intrathécale d'IgG lorsque le rapport est supérieur à 0,7 (45).

VI.2. POTENTIELS ÉVOQUÉS (46)

Les PE sont des potentiels électriques recueillis après une brève stimulation spécifique. Les voies explorées sont visuelles (PEV), auditives au niveau du tronc cérébral (PEA), sensibles lemniscales (PES) et motrices pyramidales (PEM). Les anomalies des potentiels évoqués au cours de la SEP ne sont pas spécifiques. Au début de la maladie, ils contribuent au diagnostic positif en apportant un élément de dissémination spatiale. Par ailleurs, ils peuvent confirmer l'atteinte clinique lorsque le symptôme est inhabituel, dépister une atteinte clinique muette. Les anomalies détectées par les PE sont plus élevées dans les SEP cliniquement définies ou probables que dans les SEP possibles.

VI.3. IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

Devant une suspicion de SEP, le premier examen à demander est l'IRM (44). L'aspect et la distribution des anomalies IRM dans le cadre d'une SEP sont souvent très suggestives du

diagnostic. L'aspect le plus caractéristique est montré par les séquences en T2 et Rhô (47). Les lésions sont moins souvent représentées sous la forme d'hyposignaux sur les séquences pondérées en T1 (48).

Dans la SEP, les zones d'anomalie de signal sont le plus souvent supratentorielles, périventriculaires, à bords homogènes, mais peuvent être punctiformes, confluentes ou pseudotumorales. Elles ne sont pas spécifiques de la SEP (44).

Il faut noter que certaines lésions, par leur taille, leur nombre, leur localisation sont très évocatrices, comme les lésions confluentes à contours irréguliers, celles qui sont ovalaires perpendiculaires à l'axe antéro-postérieur et de localisation périventriculaire. Leur diamètre doit être supérieur à 3 mm. Ainsi, sont très suggestives de la maladie, 4 lésions de la substance blanche de diamètre supérieur à 3 mm, ou 3 lésions, dont une périventriculaire (44).

D'autres sites fréquemment touchés sont la protubérance annulaire, la moelle, le corps calleux et la substance blanche du cervelet. La moelle épinière est souvent touchée, même sans signe clinique correspondant, le nerf optique également, comme les bandelettes optiques (48).

En ce qui concerne les autres séquences IRM, la séquence T1 connaît un regain d'intérêt pour la mise en évidence de la destruction définitive du parenchyme (48). La séquence FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) a l'avantage d'être plus sensible pour mettre en évidence les lésions au niveau des hémisphères cérébraux, elle est moins sensible en ce qui concerne les lésions au niveau de la fosse postérieure et au niveau de la moelle épinière (48).

L'augmentation de la perméabilité de la BHE peut être précisée en IRM grâce à l'injection d'un produit de contraste paramagnétique (gadolinium) (48). Ainsi, un rehaussement du signal sur les séquences pondérées en T1 après injection de gadolinium traduit l'existence d'une lésion récente inflammatoire. La prise de contraste des lésions actives persiste pendant 4 à 6 semaines. Cette lésion, rapidement visible sous la forme d'une zone d'hypersignal sur les séquences en T2, durerait 2 mois. Au delà, la persistance de la lésion en T2 témoignerait d'une démyélinisation persistante, et donc la constitution d'une lésion gliotique ou nécrotique, visible sous la forme d'un hyposignal en T1 (49). Il y a de très fortes suspicions que les lésions qui ne prennent pas le gadolinium puissent quand même avoir une anomalie de la perméabilité vasculaire, parfois mis en évidence par une augmentation de la dose de

gadolinium, associée ou non à un transfert de magnétisation et un délai d'attente plus long (>5 minutes) pour acquérir les images après l'injection.

Ces anomalies de signal ne sont pas spécifiques et peuvent s'observer dans d'autres pathologies du système nerveux central (48) comme les affections inflammatoires (sarcoïdose, maladie de Behçet, lupus erythémateux aigu disséminé), infectieuses (maladie de Lyme, myélopathie chronique associée au HTLV-1, maladie de Whipple,...), métaboliques (leucodystrophies,...), dégénératives (maladie de Leber, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse), vasculaires (50) et rarement les tumeurs.

Pour les lésions supratentorielles, il n'y a pas de corrélation entre la symptomatologie clinique et la localisation lésionnelle dans 75% (48).

L'examen le plus sensible pour le diagnostic de SEP est aujourd'hui l'IRM. Après un épisode neurologique unique et inaugural, plus d'un patient sur deux présentant un aspect très suggestif en IRM développent une SEP définie cliniquement dans les 2 ans qui suivent. Le risque est 5 à 10 fois inférieur lorsque l'IRM est normale (41).

La valeur pronostique de l'IRM dans la SEP n'a pas été définitivement établie (51,52). Des données récentes indiquent des corrélations entre la surface lésionnelle totale des hyposignaux visibles sur les séquences pondérées en T1 et le handicap clinique (53).

L'efficacité de nouvelles molécules thérapeutiques peut être suivie en IRM (54). Le paramètre le plus utilisé est la mesure de la charge lésionnelle totale, qui sert de marqueur secondaire dans les essais de phase III. La charge lésionnelle est la surface ou le volume de l'ensemble des zones d'hypersignal visibles sur les séquences pondérées en T2. L'autre paramètre est la mesure de l'activité de la maladie en comptant le nombre de « plaques actives », c'est à dire le nombre de lésions dont le signal est rehaussé après injection de gadolinium sur les séquences pondérées en T1 (55).

CHAPITRE VII : TRAITEMENTS DE LA SEP

VII. TRAITEMENTS DE LA SEP

Classiquement, nous distinguons trois grandes catégories de traitements. Les traitements symptomatiques ne seront pas abordés ici. Nous discuterons rapidement les traitements de poussée et de fond.

VII.1. TRAITEMENT DE LA POUSSÉE

Les corticoïdes sont utilisés depuis 4 décennies. A ce jour, la plupart des auteurs s'accordent à penser que le traitement le plus efficace et le mieux toléré consiste en l'administration de fortes doses de méthylprednisolone par voie intraveineuse : 1 g/jour en perfusion, sur une durée de 3 à 5 jours. Les débats persistent sur le fait d'adjoindre par la suite une corticothérapie par voie orale, à dose dégressive, sur une durée n'excédant pas 2 semaines (56,57). Les essais les mieux conduits concernent le traitement de la névrite optique rétrobulbaire. Ils démontrent que les corticoïdes intraveineux associés à un relais per os accélèrent la récupération, sans toutefois modifier l'évolution à long terme des symptômes par rapport à l'utilisation de corticoïdes oraux ou de placebo (58,59).

VII.2. TRAITEMENT DE FOND

Ces traitements, dont le but est de réduire la fréquence des poussées et de retarder l'apparition et la sévérité de la phase progressive de la maladie, sont représentés par les immunosuppresseurs et les immunomodulateurs (60).

VII.2.1. Immunosuppresseurs

➤ *Azathioprine (61)*

Cette molécule est proposée comme traitement dans la SEP depuis plus de 30 ans, probablement en raison de sa simplicité d'administration et du peu d'effets secondaires. La méta-analyse des quelques études contrôlées ne permet pas de démontrer une réelle efficacité, qui reste discutée au cours des formes rémittentes. L'azathioprine n'a pas d'intérêt dans les formes progressives (62).

➤ *Cyclophosphamide (63)*

Historiquement, c'est le premier immunosuppresseur utilisé dans la SEP. Il a fait l'objet de plusieurs études aux résultats contradictoires. On s'accorde aujourd'hui à proposer ce traitement plutôt aux sujets jeunes, de moins de 40 ans, présentant une forme secondairement progressive de la maladie, évoluant depuis moins de 5 ans.

➤ *Méthotrexate (64)*

Administré à faible dose par voie orale (7,5 mg par semaine), le méthotrexate n'a pas montré d'efficacité lorsque le critère de jugement principal est l'EDSS au cours des formes progressives. Par contre, il existe un intérêt lorsque le jugement est basé sur le 9HPT (test de dextérité manuelle - Nine Hole Peg Test). Il faut signaler que ces études ont intéressé des formes progressives à la fois primaires et secondaires.

➤ *Cladribine (65)*

C'est une molécule utilisée en hématologie. Dans les formes rémittentes mais non dans les formes progressives, il y aurait une efficacité sur la fréquence des poussées. Il n'y aurait pas d'action sur la progression du handicap.

VII.2.2. Immunomodulateurs

➤ *Les interférons (IFN) (66,67)*

L'action thérapeutique des bêta IFN au cours de la SEP est basée sur une action immunomodulatrice prouvée. Une hypothétique origine virale à la SEP reste largement débattue mais les interférons n'agiraient pas par leurs actions antivirales. Plusieurs essais thérapeutiques ont montré que les interférons bêta réduisaient l'activité de la SEP. Il s'agit d'études concordantes utilisant des IFN bêta produites de façons différentes comme l'IFN bêta-1a recombinant (AVONEX, REBIF) ou IFN bêta-1b recombinant (BETAFERON).

Le première étude utilise l'IFN bêta-1b recombinant chez des patients avec une SEP RR (à poussées, rémittente-récidivante) repartis en 3 groupes. Il s'agit d'une étude randomisée,

multicentrique, contrôlée contre placebo. Après deux puis trois années, il y a une réduction significative du nombre de poussées dans le groupe traité par la dose élevée d'IFN (8 MUI). Les IRM des patients traités montrent une réduction significative de l'activité de la maladie par rapport aux sujets sous placebo. Une autorisation de mise sur le marché américain puis européen a été obtenue devant ces résultats et, en France, le traitement est disponible depuis juillet 1995.

L'IFN bêta-1a (AVONEX) montre lui aussi son efficacité. Les résultats confirment la réduction du nombre de poussées et l'activité sur les critères IRM. Mais le critère de jugement principal de cette étude étudie la progression du handicap qui est, elle aussi, diminuée significativement par rapport aux patients contrôlés.

Un autre IFN bêta-1a a lui aussi montré son efficacité à la fois sur des critères cliniques et en IRM. Il s'agit du REBIF.

Au cours des formes secondairement progressives, l'efficacité est beaucoup plus controversée. L'IFN bêta-1b a montré un intérêt significatif au cours de la première étude européenne (68), ce qui a été contredit ultérieurement par un essai nord-américain avec la même molécule. L'étude SPECTRIMS (69) effectuée avec un IFN bêta-1a (REBIF) n'est pas convaincante non plus. En analysant de façon plus fine les résultats de ces 3 études, il semble que ces IFN puissent être intéressantes au cours des formes secondairement progressives récentes associant encore des poussées ou lors des formes de passage entre la phase RR et la phase SP. Au cours des formes progressives d'emblée, nous n'avons pas d'étude actuellement à notre disposition.

➤ *Copolymère 1 (70)*

C'est un polymère d'acides aminés basiques qui possède une réactivité croisée avec la protéine basique de la myéline. Dans le groupe traité de l'étude, il a été observé une action favorable sur la fréquence annuelle des poussées et le handicap fonctionnel, appréciés par l'EDSS, confirmée par les données en IRM. Ce traitement est actuellement en développement avec une forme orale dont l'évaluation est en cours. De même la forme habituelle par voie parentérale est actuellement en voie d'évaluation dans les formes progressives d'emblée.

➤ *Immunoglobulines intraveineuses (71)*

Dans une étude multicentrique randomisée contre placebo, les auteurs ont montré l'efficacité de perfusions mensuelles d'Ig intraveineuses avec une diminution de la fréquence des

poussées et un effet favorable sur l'EDSS. Ces résultats sont critiquables à plusieurs points de vue : sélection des patients, respect de l'aveugle, absence d'étude IRM.

➤ *Linomide (72)*

C'est un immunomodulateur de synthèse. Plusieurs essais de phase II ont été publiés avec des résultats cliniques et IRM favorables dans les formes rémittentes et secondairement progressives de SEP. Les essais de phase III ont dû être interrompus en 1997 en raison d'une incidence accrue d'infarctus du myocarde sous linomide.

CHAPITRE VIII : MITOXANTRONE

VIII. MITOXANTRONE

VIII.1. INTRODUCTION

La mitoxantrone (nom commercial : Novantrone) est un immunosuppresseur, d'origine synthétique :

(1,4-dihydroxy-5,8-bis(((2-hydroxyethyl-amino)-ethyl)-amino)9,10-anthracenedione hydrochloride).

Le poids moléculaire est égal à 517 Da.

La molécule a été découverte en 1978 (73).

L'efficacité de la mitoxantrone a été démontrée dans le traitement de plusieurs maladies.

Très vite après le début de son utilisation comme anticancéreux, ses actions immunosuppressives ont été mises en évidence (74,75). Wang *et al.* ont démontré que l'alloréactivité in vitro était presque complètement abrogée par la mitoxantrone, ce qui tend à montrer que l'action se porte plutôt sur la phase d'induction que la phase d'attaque de la réponse immune. Ils ont également démontré que la molécule touche seulement les lymphocytes en phase de prolifération et réactifs mais pas la population des précurseurs lymphocytaires.

VIII.2. MÉCANISME D'ACTION

VIII.2.1. Action cytotoxique

La mitoxantrone est active à toutes les phases du cycle cellulaire y compris la phase de repos G0 (76). Les cellules situées en fin de phase G1 sont plus sensibles à l'action inhibitrice de la mitoxantrone. Les cellules en fin de phase S et phase G2 sont légèrement moins sensibles. Les cellules en phase M et en début de phase G1 manifestent la sensibilité la moins élevée à l'égard de la molécule. La molécule inhibe la réplication de l'ADN par 2 mécanismes : d'une part une intercalation entre les paires de bases de l'ADN et sur l'ADN double brin provoquant une déformation ainsi qu'un étirement de celle-ci et d'autre part les chaînes basiques latérales de la molécule se lient de façon électrostatique avec les sites anioniques externes de l'hélice d'ADN (77).

La molécule agit également sur l'ARN polymérase ADN-dépendante bloquant la synthèse protéique de façon dose dépendante.

Elle provoque aussi une cassure des acides nucléiques par stabilisation du complexe topoisomérase II-ADN (78).

Il y a des preuves pour penser que l'oxydation métabolique de la mitoxantrone par les radicaux de dioxyde d'azote est indispensable pour obtenir sa liaison covalente avec l'ADN. Une fois que les cellules sont bloquées dans la phase G2, l'apoptose est amorcée.

VIII.2.2. Action immunosuppressive et immunomodulatrice

La mitoxantrone exerce une activité suppressive sur l'immunité humorale, ceci est probablement dû à sa capacité antiproliférative.

L'action de la mitoxantrone, *in vitro*, sur les lymphocytes T permet d'observer une inhibition de l'activité des lymphocytes T helper (CD4+) et l'activité des lymphocytes T supprimeur est favorisée (CD8+) (79). Les macrophages sont probablement les intermédiaires de cette activité. Ces derniers, dans la rate des souris traitées avec la mitoxantrone sont responsables d'une diminution de la fonction des lymphocytes T helper. La production des lymphokines IL2 et TNF chez les souris traitées par mitoxantrone reste normale, ce qui est cohérent avec une diminution de la fonction des lymphocytes T helper. L'action immunosuppressive de la mitoxantrone sur les lymphocytes T supprimeurs est directe, l'activité sur les lymphocytes T helper se fait par l'intermédiaire de l'action des macrophages mitoxantrone-induits.

La mitoxantrone a également une activité suppressive sur les lymphocytes B (80).

Gbadamosi *et al.* ont constaté chez des patients traités par mitoxantrone (12 mg/m² tous les 4 mois, 4 cures) qu'il y avait une diminution des leucocytes au niveau des neutrophiles puis sur les lymphocytes qui était surtout marquée après le 14^e jour de l'administration. Il y a une diminution au niveau des cellules suivantes : CD19+ (lymphocytes B), CD3+ (lymphocytes T), CD4+/CD3+ (cellules T helper), CD8+/CD3+ (cellules T supprimeur), CD16&56+/CD3- (cellules NK). Par contre, les CD3+/DR+ (lymphocytes T activés), les CD45RA+/CD4+ (lymphocytes CD4-souches), le taux CD4/CD8 et les taux des immunoglobulines sériques ne sont pas modifiés. La sécrétion de TNF alpha ne subit pas de changements au niveau du taux de sécrétion. Le suivi à long terme de ces patients montre une réduction persistante des lymphocytes T, essentiellement au niveau des CD4, et de façon moins importante au niveau des cellules CD8 et des lymphocytes B, sans atteindre des taux pathologiques. La sécrétion des immunoglobulines et du TNF alpha reste constante (81).

La mitoxantrone inhibe également la synthèse des prostaglandines.

VIII.3. PHARMACOCINÉTIQUE (82)

VIII.3.1. Absorption

La molécule n'est pas résorbée par voie orale, elle doit être administrée par voie veineuse.

VIII.3.2. Répartition

78% est liée aux protéines plasmatiques. Elle disparaît rapidement du plasma et se distribue rapidement dans les tissus de l'organisme. Elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique quand celle-ci est intacte.

VIII.3.3. Demi-vie

La demi-vie initiale est de 13,7 minutes et la demi-vie terminale de 37,4 heures. Elle peut être allongée en cas d'insuffisance hépatique sévère.

VIII.3.4. Élimination

Par voie fécale : 13 à 25% de la dose administrée est éliminée dans les fèces en 5 jours.

Par voie rénale : 6 à 11% de la dose administrée est éliminée dans les urines en 5 jours.

VIII.4. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

La mitoxantrone est une molécule à action antinéoplasique et intercalant.

VIII.5. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

- ◆ cancer du sein (83)
- ◆ cancer du nasopharynx
- ◆ cancer de la prostate (84)
- ◆ leucémie aigue myéloblastique (85)
- ◆ lymphome non Hodgkinien (86)
- ◆ maladie de Hodgkin (à confirmer) (86)
- ◆ myélome multiple (à confirmer)

- ◆ leucémie aigue lymphoblastique (à confirmer)
- ◆ L'association de cytarabine et mitoxantrone serait efficace dans les formes résistantes au traitement conventionnel.
- ◆ sclérose en plaques (à confirmer) seule ou associée à la méthylprednisolone (75).

VIII.6. EFFETS SECONDAIRES

Il y a les effets secondaires fréquents (87):

- ◆ nausées
- ◆ vomissements
- ◆ leucopénie \apparaissent entre J10 et J14, réversible en 20 jours (88)
- ◆ thrombopénie \elle est dose-dépendante
- ◆ irrégularités menstruelles

Les effets secondaires certains mais rares :

- ◆ insuffisance cardiaque (89)
- ◆ si la dose cumulée est supérieure à 160 mg/m² de surface corporelle ou après traitement par d'autres anthracyclines ou d'autres traitements cardiotoxiques ou s'il existe des maladies cardiaques préexistantes
- ◆ alopécie
- ◆ onycholyse, réversible à l'arrêt du traitement
- ◆ diarrhée
- ◆ douleurs abdominales
- ◆ constipation
- ◆ anémie
- ◆ aplasie médullaire
- ◆ élévation des transaminases, de la bilirubine
- ◆ élévation de l'urée, de la créatinine
- ◆ aménorrhée

Les effets secondaires très rares :

- ◆ fièvre
- ◆ coloration bleu-vert des urines
- ◆ coloration bleu-vert des muqueuses et des sclérotiques
- ◆ éruption cutanée à type d'éruption vésiculaire érythémateuse

- ◆ réaction d'hypersensibilité ou maladie sérique
- ◆ stomatite
- ◆ anorexie
- ◆ paresthésies
- ◆ nécrose locale en cas d'extravasation

Les effets secondaires qui restent à confirmer :

- ◆ rhabdomyolyse lors d'une association avec du cyclophosphamide (90)
- ◆ leucémie aiguë (91). Les effets secondaires carcinologiques sont en voie d'évaluation et sont débattus. Ils seront abordés à propos d'une publication récente dans le chapitre discussion.

VIII.7. EFFETS SUR LA DESCENDANCE

La mitoxantrone n'est pas tératogène chez l'animal, il n'y a également pas d'effet embryotoxique chez l'animal. Il n'y a pas assez d'information en ce qui concerne l'espèce humaine, ce qui amène toujours à la prescription d'une contraception efficace. Par contre, il n'est pas demandé de prélèvement de sperme.

VIII.8. PHARMACODÉPENDANCE

Il n'y a pas de pharmacodépendance connue.

VIII.9. PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'insuffisance hépatocellulaire et la cholestase risquent de provoquer un surdosage en raison de l'élimination biliaire prédominante.

Un traitement antérieur par des anthracyclines chez le même patient augmente le risque de survenue d'insuffisance cardiaque. La toxicité cardiaque est cumulative dose-dépendante.

La radiothérapie antérieure de la paroi thoracique gauche ou médiastinale est responsable d'un risque accru de toxicité cardiaque. Ceci nécessite une surveillance stricte cardiologique, hématologique, hépatique et rénale.

Il faut injecter le produit par voie IV lente et l'associer à des antiémétiques.

VIII.10. CONTRE-INDICATIONS

- ◆ insuffisance cardiaque
- ◆ grossesse
- ◆ allaitement
- ◆ hypersensibilité connue à la mitoxantrone ou aux sulfites (antioxydant, utilisé dans les boissons, aliments et médicaments comme conservateur)

VIII.11. INTERACTIONS

VIII.11.1. Associations contre-indiquées

phénytoïne introduite en prophylaxie (risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne)

vaccin contre la fièvre jaune (risque de maladie vaccinale généralisée mortelle)

VIII.11.2. Associations déconseillées

vaccins vivants atténués

VIII.11.3. Associations nécessitant des précautions d'emploi (82)

phénytoïne en traitement antérieur (associer momentanément une benzodiazépine car risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne))

VIII.11.4. Associations à prendre en compte

ciclosporine \ risque d'immunodépression excessive

tacrolimus \ (un macrolide, immunosuppresseur, de mécanisme identique à celui de la cyclosporine mais d'activité 100 fois supérieure)

CHAPITRE IX : REVUE DE LA LITTERATURE

IX. REVUE DE LA LITTÉRATURE

IX.1. GONSETTE *ET AL.*, 1990 (92,93)

La première étude clinique avec la mitoxantrone a été réalisé par Gonsette *et al.* en 1990. C'est une étude pilote, ouverte, non contrôlée, poursuivie sur 12 mois. Elle comprenait 22 patients dont 16 avaient une forme rémittente et 6 une forme progressive de SEP.

Les patients recevaient chacun une perfusion de mitoxantrone à la dose de 14 mg/m² en intraveineuse lente (IVL) sur 30 minutes. Ils bénéficiaient d'une perfusion toutes les 3 semaines. Ils ont reçu entre 2 à 8 doses, jusqu'à l'obtention d'une lymphopénie durable inférieure ou égale à 1000/mm³.

Il n'y a pas eu d'adjonction de corticoïdes pendant l'étude pour une évolution ou exacerbation neurologique.

Il n'y avait pas d'IRM de surveillance pendant la durée de l'étude.

Les patients ont été suivis en moyenne pendant 12 mois (de 6 à 23 mois). A la fin de l'étude, le score EDSS était stable chez 15 patients et augmenté chez les 6 autres. Douze patients avaient un nombre élevé de poussées avant l'inclusion pendant l'étude. Après, le nombre de poussées était diminué chez 8 d'entre eux et inchangé chez les 4 autres patients.

Le seul effet secondaire rapporté était une aménorrhée transitoire chez 2 patientes.

Après l'administration de la mitoxantrone, la lymphopénie persistait chez les patients pendant un an, avec une activité prédominante sur les lymphocytes B et sur les cellules HLA-DR+. Seulement 20% des patients présentaient une progression d'au moins un point du score EDSS et le nombre annuel de poussées était diminué de 1,2 à 0,16. Les résultats de cette étude indiquaient la nécessité d'autres études contrôlées avec la mitoxantrone, d'autant plus que la tolérance clinique est meilleure et la toxicité à long terme moins marquée que pour la cyclophosphamide.

IX.2. KAPPOS *ET AL.*, 1990 (93,94)

L'autre étude clinique également rapportée en 1990, par Kappos *et al.*, était cette fois-ci prospective, ouverte, non contrôlée et sur une durée de 6 mois.

Cette étude incluait 14 patients avec une SEP cliniquement définie, rapidement progressive.

Les patients recevaient une perfusion IVL toutes les 3 semaines de 10 mg/m² de mitoxantrone. Ils ont chacun reçu entre 3 et 5 perfusions, en fonction de la lymphopénie ou de l'activité clinique de la maladie.

Il n'y a pas eu d'administration de corticoïdes, quelque soit la voie d'administration, pendant la durée de l'étude.

Une IRM cérébrale avec des séquences pondérées en T2 et en T1 avec injection de gadolinium-DTPA a été réalisée 2 fois avant l'inclusion dans l'étude puis tous les 3 mois.

Chez les 8 patients qui ont été suivis pendant plus de 3 mois, il y avait un nombre moyen de 9 lésions avec une prise de contraste.

A la fin de l'étude, on avait un suivi moyen de 6 mois chez 8 patients. L'EDSS était stable chez 5 patients et amélioré chez les 3 autres. Un des 8 patients avait une IRM à la fin de l'étude, à 6 mois, qui montrait encore une lésion avec une prise de contraste.

Dans cette étude, il n'y a pas eu d'effets secondaires graves rapportés.

Les résultats de cette étude ouverte, non contrôlée suggèrent que la mitoxantrone pourrait être un candidat pour une étude contrôlée, à grande échelle, dans l'évaluation des traitements de la SEP. Il est proposé d'inclure plus de patients, avec un suivi plus prolongé pour pouvoir essayer de répondre à la question si des traitements de charge sont nécessaires dans certaines formes de SEP.

IX.3. NOSEWORTHY *ET AL.*, 1991 (93,95)

Noseworthy *et al.* réalise une première étude clinique en 1991 qui est prospective, ouverte, non contrôlée et sur une durée de 18 mois.

L'étude comprend 13 patients (7 femmes et 6 hommes) avec une SEP progressive qui ont présenté une aggravation de l'EDSS d'au moins un point dans les 18 mois qui précèdent leur inclusion dans l'étude.

Ils reçoivent une perfusion toutes les 3 semaines de mitoxantrone à la dose de 10 mg/m². Ils auront un total de 7 perfusions.

Deux des 4 patients qui ont présenté une aggravation de leurs signes neurologiques ont reçu des corticoïdes en IV pendant l'étude.

Des IRM encéphaliques trimestrielles étaient réalisées avec des séquences pondérées en T2 et en T1 sans et avec injection de gadolinium-DTPA. Au début de l'étude, ils retrouvaient 599 lésions en T2 dont 43 avec une prise de contraste.

Un suivi minimum d'un an a été réalisé chez 11 patients, dont le score EDSS était amélioré chez 3, stable chez 4 et aggravé chez 4 autres patients. En IRM, après 3 mois, chez 7 des 11 patients, 12 nouvelles lésions étaient détectées en T2 et seulement 1 des 611 lésions prenaient le contraste.

Parmi les effets secondaires, ils ont observé des nausées chez 7 patients, des vomissements chez 3 patients, des céphalées chez 2 patients et une aménorrhée secondaire régressive chez 4 patientes.

Cette étude non contrôlée retrouve une diminution du nombre de lésions avec une prise de contraste après injection de gadolinium-DTPA et une stabilisation ou une amélioration de l'EDSS chez 7 patients sur 11 après 1 an, fournissant assez d'arguments pour considérer la mitoxantrone dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez des patients avec une SEP progressive.

IX.4. NOSEWORTHY *ET AL.*, 1993 (93,96)

Noseworthy *et al.* réalisent ensuite une deuxième étude, en 1993, qui est également une étude prospective, ouverte, non contrôlée, avec un suivi des patients sur 18 mois.

Il inclut également 13 patients, (7 femmes et 6 hommes) avec une SEP progressive, dans l'étude, qui présentent une aggravation du score EDSS d'au moins un point dans les 18 mois précédents et un EDSS supérieur ou égal à 4.

Les patients reçoivent par contre cette fois-ci une perfusion toutes les 3 semaines de mitoxantrone à la dose de 8 mg/m². Ils auront au total 7 perfusions.

Les patients n'avaient pas de corticoïdes pendant la durée de l'étude.

L'IRM encéphalique trimestrielle était toujours réalisée avec des séquences pondérées en T2 et en T1 avec injection de gadolinium-DTPA. Avant le début du traitement par la mitoxantrone, ils retrouvaient 687 lésions dont 43 avec une prise de contraste.

Les résultats de cette étude montrent un score EDSS amélioré chez 1 patient, stable chez 9 patients et aggravé chez les 3 patients restants. Les IRM ultérieures montraient l'apparition de nouvelles lésions ou une augmentation des lésions chez 4 patients, une stabilité chez 4 patients et une amélioration chez 2 patients. Les IRM réalisées à 18 mois ne retrouvaient plus que 6 lésions avec une prise de contraste.

Parmi les effets secondaires, les auteurs ont observé des nausées et des vomissements chez 8 patients, des céphalées chez 2 patients, des infections chez 4 patients et une aménorrhée secondaire régressive chez 4 patientes.

La mitoxantrone était bien tolérée par la plupart des patients. La dose totale cumulée restait largement inférieure aux doses théoriquement associées à l'apparition d'une cardiotoxicité. Le protocole testé dans cette étude pilote ouverte n'a pas complètement supprimé les signes cliniques et IRM en faveur d'une maladie active chez la plupart des patients. La comparaison avec 2 groupes historiques de contrôle ont suggéré que la mitoxantrone est inefficace. Ceci a découragé les auteurs de procéder ultérieurement à une étude contrôlée, randomisée.

IX.5. MAUCH ET AL., 1992 (93,97,98)-KRAPF ET AL., 1995 (93,99)

Une autre étude prospective, ouverte et non contrôlée est réalisée sur 12 mois par Mauch et Krapf *et al.*. Cette étude incluait 10 patients (7 femmes et 3 hommes) dont 6 avaient une SEP rémittente et 4 une SEP secondairement progressive. Ces patients avaient présenté une aggravation du score EDSS d'au moins un point dans les 12 mois précédentes et 1,7 poussées par an avant le début de l'étude.

Tous les patients bénéficiaient d'une cure de mitoxantrone à la dose de 12 mg/m² tous les 3 mois avec un total de 4 perfusions.

Huit des dix patients ont bénéficié, de façon concomitante avec la première perfusion de mitoxantrone, d'un gramme de méthylprednisolone en IV pendant 5 jours. Les deux patients restants n'en ont pas bénéficié car ils présentaient une intolérance aux corticoïdes.

Les IRM encéphaliques étaient réalisées avec des séquences pondérées en T2 et en T1 avec injection de gadolinium-DTPA. Avant le début du traitement, ils retrouvaient 169 lésions avec une prise de contraste.

Neuf patients ont été suivis pendant 24 mois (un patient a arrêté l'étude à 6 mois). Le score EDSS était amélioré chez 4 patients et aggravé chez un patient.

Après 12 mois de traitement par la mitoxantrone, on retrouvait une fréquence moyenne de 0,2 poussée par an (par rapport à 1,7 avant l'inclusion dans l'étude) et une fréquence moyenne de 0,1 à 24 mois.

Les IRM de surveillance montraient 10 lésions avec une prise de contraste après 1 an et 5 lésions avec une prise de contraste après 2 ans de traitement.

Le seul effet secondaire rapporté était des nausées chez 6 patients.

Dans cette étude, on constate un nombre plus élevé de lésions avec une prise de contraste après injection de gadolinium-DTPA que dans les autres études. Le nombre total de lésions initiales a été influencé par la charge lésionnelle importante chez 2 patients. Une autre raison

est probablement le fait que les patients étaient inclus dans l'étude à cause d'une rapide détérioration clinique. Les changements de l'aspect IRM étaient plus marqués que l'effet du traitement sur le tableau clinique. Après 6 mois, les résultats IRM rejoignent ceux de l'étude de Kappos.

IX.6. BASTIANELLO ET AL., 1994 (93,100)

La première étude clinique prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique et sur une durée de 12 mois a été réalisée par Bastianello *et al.* en 1994.

Elle comprenait 25 patients (15 femmes et 10 hommes) avec une SEP rémittente qui avait présenté 2 poussées ou plus dans les 2 ans précédents l'inclusion. Leur EDSS était compris entre 2 et 5.

Treize patients ont reçu la mitoxantrone à la dose de 8 mg/m². Ils avaient une perfusion toutes les 4 semaines pendant un an. Douze patients ont reçu un placebo.

Il n'y a pas eu d'administration de corticoïdes pendant la durée de l'étude.

L'IRM encéphalique était réalisée avec des séquences pondérées en T2 et en T1 avec injection de gadolinium-DTPA. Leur but était la recherche de nouvelles lésions, une augmentation de la taille des lésions préexistantes et de lésions avec une prise de contraste.

Les résultats de l'étude montraient un score EDSS qui ne présentait pas de différence significative en faveur du groupe traité. On avait par contre une réduction significative du nombre de poussées en faveur du groupe mitoxantrone. Les résultats IRM ne montraient pas de différence significative entre le groupe sous mitoxantrone et le groupe sous placebo.

Les effets secondaires rapportés étaient des nausées chez 7 patients, une diarrhée chez un patient et une aménorrhée secondaire régressive chez 2 patientes.

L'auteur a surtout regardé l'aspect IRM après l'administration de la mitoxantrone. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe traité par mitoxantrone et le groupe placebo, quant au nombre total de lésions nouvelles, en expansion ou avec une prise de contraste après l'injection de gadolinium-DTPA. Il y a une tendance à la diminution des lésions nouvelles, en expansion et réhaussantes chez les patients sous mitoxantrone. Les limitations de l'étude étaient probablement le petit nombre de patients et la fréquence peu élevée des IRM.

IX.7. EDAN ET AL., 1997 (93,101,102)

Les résultats d'une étude prospective, d'une durée de 6 mois, randomisée, en double aveugle-IRM comprise-, multicentrique, contrôlée versus placebo, ont été rapportés en 1997 par Edan *et al.*.

L'étude comprenait 42 patients (26 femmes et 16 hommes) dont 32 présentaient une SEP avec une forme rémittente et 10 une SEP secondairement progressive. Ces patients avaient présenté 2 poussées avec des séquelles dans les 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude ou une progression de 2 points du score EDSS dans les 12 mois précédents.

L'EDSS des patients était inférieur ou égal à 6.0.

Vingt-et-un patients ont reçu une perfusion de 20 mg de mitoxantrone associée à 1 g de méthylprednisolone par mois pendant 6 mois. Les 21 autres patients ont reçu 1 g de méthylprednisolone par mois pendant 6 mois. Dans le groupe mitoxantrone, 5 bolus de corticoïdes pour des poussées ont dû être administrés contre 19 dans le groupe non-mitoxantrone.

Les IRM mensuelles étaient réalisées avec à chaque fois des séquences en pondération T2 et T1 avec injection de gadolinium-DTPA.

Les résultats de l'étude montrent un EDSS amélioré chez 12 patients dans le groupe mitoxantrone, versus 3 patients dans le groupe méthylprednisolone. L'EDSS était stable chez 8 patients dans le groupe mitoxantrone contre 12 dans le groupe méthylprednisolone. L'EDSS était aggravé chez un patient dans le groupe mitoxantrone, versus 6 patients dans le groupe méthylprednisolone.

Les poussées étaient moins nombreuses dans le groupe mitoxantrone (différence statistiquement significative).

En IRM, il a été observé une diminution significative de l'ensemble des lésions en faveur du groupe mitoxantrone (nouvelles lésions en T2 et les lésions avec une prise de contraste).

Parmi les effets secondaires, il y avait des nausées et des vomissements chez 6 patients, une alopécie chez 7 patients, une aménorrhée secondaire transitoire chez 8 des 15 patientes et des infections (surtout urinaires) chez 9 patients.

L'étude d'Edan *et al.* montre une efficacité de la mitoxantrone sur les paramètres cliniques et IRM d'activité de la maladie sur 6 mois ce qui n'était pas le cas pour le méthylprednisolone.

L'étude ne permet pas de conclure quant à l'efficacité à long terme. La relation entre la prise de contraste précoce après injection de gadolinium et le handicap est incertaine. On ne peut

pas exclure qu'une partie du bénéfice observé dans le groupe mitoxantrone était peut être dû à l'adjonction de méthylprednisolone.

Mais, les résultats de l'étude suggèrent un rôle potentiel pour la mitoxantrone comme traitement de secours ou comme traitement d'induction avant de débiter un autre traitement dans les formes très actives de SEP.

IX.8. MILLEFIORINI ET AL., 1997 (89,93,103)

Millefiorini *et al.* rapporte en 1997 une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, multicentrique, qui s'est déroulée sur 2 ans.

L'étude incluait 51 patients (35 femmes et 16 hommes) avec une SEP de forme rémittente, qui avaient présenté au moins 2 poussées dans les 2 années précédentes et avec un EDSS entre 2 et 5. Vingt – sept patients ont reçu la mitoxantrone à la dose de 8 mg/m². Il s'agissait d'une perfusion mensuelle pendant 12 mois. Vingt quatre patients ont reçu un placebo.

Les patients n'ont pas reçu de corticoïdes pendant la durée de l'étude.

L'IRM encéphalique de surveillance était réalisée avec des séquences pondérées en T2.

Les résultats de l'étude montrent au niveau de l'EDSS une progression du score chez 2 patients par rapport à 9 patients dans le groupe placebo. Il y a une diminution significative du nombre de poussées en faveur du groupe sous mitoxantrone. Au niveau de l'IRM, il y a une tendance non significative, à une réduction du nombre de nouvelles lésions dans le groupe mitoxantrone.

Parmi les effets secondaires, il a été rapporté des nausées et/ou des vomissements chez 9 patients, des infections (urinaires, respiratoires) chez 5 patients, la diarrhée chez un patient et une aménorrhée secondaire transitoire chez 5 des 17 patientes.

Malheureusement, il n'y a pas d'utilisation de séquences en pondération T1 avec injection de gadolinium – DTPA, ce qui permet d'évaluer la présence de lésions actives.

Les données de l'étude suggèrent que la mitoxantrone peut être efficace pour réduire l'activité de la maladie, en diminuant le nombre de poussées et en ralentissant la progression clinique chez la plupart des patients 1 an après la fin du traitement.

IX.9. HARTUNG ET AL., 1998 (93,104) - KRAPF ET AL., 1998 (93,105,106)

Hartung et Krapf rapportent ensuite une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, multicentrique sur 2 ans. Ils ont inclus 188 patients avec une SEP secondairement progressive.

Soixante patients ont reçu une dose de mitoxantrone de 12 mg/m², 64 patients une dose de 5 mg/m² d'administration trimestrielle pendant 24 mois. Soixante quatre patients ont reçu un placebo.

Il n'y avait pas d'administration de corticoïdes pendant la durée de l'étude.

Des IRM encéphaliques annuelles étaient réalisées chez 110 patients avec des séquences pondérées en T2 et en T1 avec injection de gadolinium – DTPA.

A la fin de l'étude, ils retrouvaient une diminution significative de la progression de l'EDSS en faveur du groupe sous mitoxantrone. Ils constataient également une diminution significative du nombre de poussées et un allongement du temps avant la réapparition d'une poussée. Les IRM ont mis en évidence une diminution significative des nouvelles lésions et des lésions avec une prise de contraste.

Ils retrouvaient chez 74% des patients des nausées et des vomissements. Soixante pour cent avaient une alopécie, 18% des patientes ont présenté une aménorrhée secondaire transitoire et 26% des cycles irréguliers. Trente cinq pour cent des patients ont présenté une infection des voies urinaires pendant la durée de l'étude, 16% ont présenté une arythmie.

Cette étude démontre l'effet bénéfique de la mitoxantrone sur le nombre de poussées et sur la progression de l'EDSS. Les résultats des IRM sont parallèles avec les données cliniques.

IX.10. CURSIEFEN ET AL., 1999 (93)

Ils rapportent une étude rétrospective qui comprend 15 patients (9 femmes et 6 hommes) avec 9 formes rémittentes et 6 formes secondairement progressives très actives (en moyenne 3 poussées dans l'année précédente). L'EDSS moyen chez les patients avec une forme rémittente est de 5, chez les formes secondairement progressives de 6.5. Les patients recevaient 10 mg/m² de mitoxantrone par mois les 3 premiers mois, puis une fois tous les 3 mois jusqu'à une dose totale de 141 mg en moyenne.

Ils observent une diminution du nombre de poussées annuelles, une stabilisation de l'EDSS chez 60% de leurs patients, une amélioration de l'EDSS chez 27%. Parmi les effets

secondaires du traitement, ils rapportent des nausées et des vomissements chez 70%, une alopécie chez 13% et une aménorrhée secondaire transitoire chez 35% des patientes.

Il faut noter que dans cette étude rétrospective, les auteurs ne mentionnent pas l'existence d'une surveillance radiologique par IRM de façon parallèle à la surveillance clinique.

IX.11. COMMENTAIRES GÉNÉRAUX (107)

Il y a eu 3 grandes études contrôlées et randomisées. L'étude italienne a concerné des formes rémittentes moyennement actives et peu handicapantes. Comparées au groupe placebo, les données montrent une moindre proportion de patients avec une progression du handicap dans le groupe traité par mitoxantrone. Le nombre moyen de poussées est réduit de 60% dans le groupe mitoxantrone (diminution significative). Le nombre de patients libres de toute poussée était de 17 sur 27 dans le groupe mitoxantrone et de 5 sur 24 dans le groupe placebo. Les données de l'IRM montrent une diminution significative du nombre de nouvelles lésions en T2 dans le groupe mitoxantrone, sans modification du volume des lésions préexistantes.

L'étude française s'est concentrée sur les formes les plus actives et plus rapidement menaçantes. Il y a une réduction significative du nombre de poussées. Les données mensuelles des IRM montrent une réduction significative du pourcentage de patients sans nouvelles lésions décelables dès le 2^e mois avec, au 6^e mois, dans le groupe mitoxantrone, 90% des patients sans activité visible à l'IRM (lésions avec une prise de contraste) contre 30% chez le groupe contrôle et une réduction globale de 80% des nouvelles lésions pondérées en T2.

L'étude allemande concernait des formes plus tardives devenues progressives, étant passées d'une forme rémittente à une forme secondairement progressive. Les données cliniques démontrent une efficacité significative des 2 posologies de mitoxantrone comparées au placebo sur tous les paramètres cliniques : la progression du handicap et la fréquence annuelle des poussées. Les IRM annuelles montrent une efficacité sur l'activité de la maladie avec une diminution significative des nouvelles lésions et des lésions avec une prise de contraste.

Ces 3 études sont complémentaires pour démontrer l'efficacité de la mitoxantrone.

Les posologies de la mitoxantrone ont varié d'une étude à l'autre, mais, quel que soit le protocole utilisé, une efficacité a pu être démontrée : plus rapide et plus marquée avec les fortes doses mensuelles ; moins franche sur l'ensemble des données avec les cures espacées à

faibles doses. Le choix de la posologie est important à considérer, car la durée d'utilisation de la mitoxantrone est nécessairement limitée dans le temps, en raison d'une toxicité dose-dépendante qui impose de ne pas dépasser une dose cumulative de 160 mg/m². Cette limitation provient des risques de cardiotoxicité.

CHAPITRE X : MATERIEL ET METHODES

X. MATERIEL ET METHODES

X.1.PATIENTS

Dans notre étude sont inclus 94 patients (des hommes et des femmes de plus de 18 ans), qui ont bénéficié d'un traitement par mitoxantrone, dont la première perfusion a été effectuée entre le 01.01.1997 (début de l'utilisation de la mitoxantrone en neurologie à Nancy pour la SEP) et le 01.05.2000.

La liste de ces patients a été obtenue par un croisement de plusieurs listes : celle de la pharmacie centrale de l'Hôpital Central à Nancy dont dépend la neurologie et d'un autre côté la base de données EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) utilisée à Nancy, qui contient actuellement 780 patients. Tous ces patients ont bénéficié de 6 cures de mitoxantrone de 20 mg selon le protocole réalisé à Nancy c.a.d. 1g de méthylprednisolone en perfusion intraveineuse lente sur 1 heure suivie de l'administration d'une ampoule de métoclopramide en intraveineuse et enfin l'administration de la mitoxantrone en perfusion intraveineuse lente sur 3 heures. Ceci a été réalisé tous les mois pendant 6 mois.

Tous les patients inclus ont une SEP définie selon Poser, soit cliniquement, soit paracliniquement. Ils présentent soit une forme RR (avec ou sans séquelles), soit une forme SP, soit une forme PP.

X.2.EDMUS

La base de données EDMUS a été créée en 1992, par l'équipe Lyonnaise (Confavreux *et al.*, 108). Elle permet d'avoir un recueil minimum de données sur chaque patient, porteur d'une SEP, vu dans le centre. Par patient, 15 items minimum sont à remplir. Il y a 2 parties. La première partie sert à identifier le patient, ses antécédents médicaux et familiaux, les dates clefs de la SEP avec les poussées (avec ou sans séquelles) et le début de la progression, les dates de l'apparition d'un handicap irréversible, les commentaires généraux. La deuxième partie décrit l'état actuel du patient avec les scores du handicap constitué par une échelle d'incapacité adapté à EDMUS (EIS-DDS=EDMUS impairment scale), l'EDSS, l'index ambulatoire et la cotation de chaque système fonctionnel ; les traitements immunologiques que le patient reçoit pour sa maladie ; les signes et symptômes actuels ; les résultats des analyses LCR et IRM.

Pour pouvoir accéder aux données de la base, il faut un code d'accès, uniquement communiqué aux utilisateurs habituels.

Un groupe de patients peut ainsi être sélectionné dans la base sur un ou plusieurs critères par exemple ceux qui ont reçu un traitement par la mitoxantrone.(cf annexe 5)

X.3.IRM

Des fiches de recueil des données IRM ont été créées. Ces fiches de données contiennent le nom et le prénom de chaque patient, le sexe, la date de naissance et la date de réalisation de l'IRM (cf annexe 6).

Un patient peut globalement avoir entre 2 et 5 fiches IRM. Les 2 fiches minimum correspondent à l'IRM pré et post thérapeutique par rapport à la mitoxantrone.

La technique d'IRM est systématiquement pris en compte (séquences en pondération T2 et en flair associés, séquence T2 seule ou séquence flair seule).

Ensuite, pour chaque patient, les lésions en pondération T2/flair et T1 sans puis avec injection de gadolinium ont été lues de façon manuelle par une seule personne et comptées manuellement, en aveugle par rapport aux données cliniques du patient et la date du traitement par la mitoxantrone.

Les IRM ont pour la plupart été réalisées en Lorraine sur des appareils avec une puissance de 0,5 à 1,5 Tesla. La dose de gadolinium-DTPA injectée était de 0,1 mmol/kg avec l'acquisition des séquences en pondération T1 après environ 5 minutes d'attente.

Sur les séquences pondérées en T2 et/ou en flair, les lésions en hypersignal sont comptées et notées séparément au niveau du tronc cérébral, du cervelet, le corps calleux, la région périventriculaire et la région souscorticale.

La plupart du temps, les lésions étaient le mieux vues sur les coupes axiales.

Ensuite, ont été notées les lésions vues en T1, vues sur les coupes axiales et sagittales, au niveau sous-tentorial, sustentorial et le corps calleux.

Enfin, si la séquence était réalisée, ce qui n'a pas toujours été le cas, surtout pour les IRM réalisées il y a 5 ans, le nombre de lésions avec une prise de contraste après l'injection de gadolinium étaient notées.

X.4. BASE DE DONNÉES

Pour pouvoir traiter le recueil des informations cliniques et paracliniques (représenté par l'IRM) pour chaque patient, une base de données est créée avec plusieurs éléments :

- ◆ Le numéro du patient est entré automatiquement.
- ◆ Le nom puis le prénom du patient, suivi de sa date de naissance.
- ◆ Le sexe est donné de façon binaire : 1=homme, 2=femme.
- ◆ Les antécédents familiaux de SEP : 0=pas d'antécédents, 1=antécédents familiaux.
- ◆ Le patient présente d'autres maladies dysimmunitaires associées (par exemple thyroïdite autoimmune, polyarthrite rhumatoïde, ...), 0=pas de maladies dysimmunitaires associées, 1=autres maladies dysimmunitaires associées.
- ◆ La septième donnée est représentée par la date de survenue du premier événement clinique.
- ◆ La clinique du premier événement neurologique : 1=poussée sans séquelles, 2=poussée avec séquelles, 3=progressif d'emblée.
- ◆ La date de survenue du deuxième événement neurologique.
- ◆ Le nombre de poussées entre le premier événement neurologique et l'instauration du traitement par la mitoxantrone.
- ◆ Le nombre de poussées survenues dans les 2 ans avant l'instauration du traitement par la mitoxantrone.
- ◆ Le nombre de ces poussées dans les 2 ans qui ont précédé l'instauration de la mitoxantrone et qui ont laissé des séquelles.
- ◆ Le nombre de poussées cliniquement différentes dans les 2 ans précédant le traitement. Un tableau clinique différent veut dire que les troubles qui correspondent à la poussée et qui s'installent en général en quelques heures à quelques jours et durent minimum 24 heures, en dehors de tout contexte fébrile, ne correspondent pas à une aggravation de signes neurologiques préexistants, mais à la survenue de nouveaux signes neurologiques. Ceci argumente ainsi en faveur d'une localisation anatomique différente responsable de signes cliniques différents.
- ◆ Si le patient présente à la date de ce jour une forme progressive de sa maladie.
- ◆ Les 7 données suivantes concernent les dates de passage aux EIS successifs. Le premier EIS correspond à l'existence uniquement de signes cliniques. L'EIS n°2 correspond à un patient qui reste normalement ambulatoire mais présente d'autres symptômes neurologiques. L'EIS 3 correspond à un patient qui est capable de marcher normalement,

mais qui ne peut plus courir. L'EIS 4 correspond à un patient qui a un périmètre de marche limité, restant supérieur à 500 mètres, se déplaçant sans aide. L'EIS 5 correspond à un périmètre de marche inférieur à 500 mètres, sans aide. L'EIS 6 correspond à un périmètre de marche inférieur à 100 mètres chez un patient se déplaçant avec une ou deux cannes. En dernier, l'EIS 7 correspond à un patient qui ne sort plus de son domicile, qui se déplace en se tenant aux murs ou en utilisant un déambulateur.

- ◆ Le score EDSS avant le début de la mitoxantrone, suivi de la date à laquelle l'EDSS a été obtenu.
- ◆ L'EDSS après les 6 bolus de mitoxantrone avec la date exacte.
- ◆ Si le patient a été revu ultérieurement, on note le dernier EDSS avec la date (EDSS dernière consultation).
- ◆ Les traitements de fond dont le patient bénéficiait pour sa maladie avant et après la mitoxantrone (aucun, azathioprine, interféron bêta, méthotrexate, cyclophosphamide, association interféron bêta et immunosuppresseur, association de plusieurs immunosuppresseurs)

Puis, sont rentrées les dates successives des IRM (entre 2 et 5 pour chaque patient) avec minimum l'IRM avant l'instauration de la mitoxantrone et l'IRM de contrôle après les 6 cures, exactement conformes aux fiches décrites ci-dessus.

CHAPITRE XI : RESULTATS

XI. RESULTATS

XI.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

L'étude rétrospective faite sur Nancy inclut 94 patients avec une SEP définie selon les critères de Poser. Les 94 patients sont constitués de 26 hommes et 68 femmes. 118 variables sont décrites pour chaque patient dans le chapitre matériel et méthodes.

XI.1.1. Données cliniques générales

La première manifestation de la maladie est retenue par certains auteurs comme facteur pronostique de l'évolution ultérieure de la maladie. Nous avons donc étudié cet élément clinique. Quarante-cinq patients présentent comme manifestation clinique initiale une première poussée qui ne laisse aucune séquelle (RO), ce qui correspond à 48% de notre population. Quarante patients présentent une première poussée avec des séquelles (SO) (42%) et les 9 derniers patients une forme primaire progressive (PP) de SEP (10%). L'âge de début moyen des patients est égal à 30,4 ans.

Leur année de naissance est en moyenne 1960, avec des extrêmes allant de 1939 à 1982.

Dix-huit pour cent des patients ont une forme familiale de SEP avec un parent du premier degré atteint. Quinze pour cent des patients ont une autre maladie dysimmunitaire associée à leur SEP (thyroïdite auto-immune, polyarthrite rhumatoïde, ...).

La première manifestation neurologique de cette population est en moyenne survenue en 1990 (avec des années extrêmes allant de 1969 à 1999). L'écart entre les 2 premières poussées est chiffré à 28 mois avec des extrêmes très importants entre 1 et 63 mois.

Avant de bénéficier d'un traitement par mitoxantrone pour leur maladie, les patients ont présenté en moyenne 6,15 poussées, avec des valeurs extrêmes de 0 à 25. Parmi ces poussées, 34% étaient suivies d'une récupération incomplète. Cf. tableau n° 1 qui décrit les caractéristiques des poussées. Dans les 2 années qui ont précédé l'instauration d'un traitement par mitoxantrone, 2,7 poussées sont survenues en moyenne (allant de 0 pour les formes primaires progressives, jusqu'à 7).

Le score EDSS moyen dans notre population avant l'instauration d'un traitement par la mitoxantrone est coté à 5.4 (valeurs extrêmes de 2.5 à 7.0). Après la dernière cure de

mitoxantrone, les patients ont tous bénéficié d'une évaluation post-cure. Celle-ci a lieu en général dans les 6 à 8 semaines après la fin des 6 cures. L'EDSS moyen post-cure de notre population est évalué à 4.7 (allant de 1.5 à 7.0). L'EDSS à la dernière consultation (délai de temps variable par rapport au bilan d'évaluation post-mitoxantrone) est de 4.9 (1.5 à 7.0).

	valeur moyenne	%	valeur minimale	valeur maximale
<i>année naissance</i>	1960		1939	1982
<i>âge début</i>	30,4		15	57
<i>antécédents familiaux</i>		18%		
<i>maladie dysimmunitaire</i>		15%		
<i>année début</i>	1990		1969	1999
<i>délai entre les deux premières poussées (mois)</i>	28		1	63
<i>total poussées</i>	6,15		0	25
<i>séquelles</i>	2,1	34%	0	6
<i>poussées 2 ans</i>	2,7		0	7
<i>EDSS avant</i>	5,4		2,5	7
<i>EDSS après</i>	4,7		1,5	7
<i>EDSS fin</i>	4,9		1,5	7
<i>différence EDSS après-avant mitoxantrone</i>	-0,7		- 1	0

Tableau 1 : données cliniques générales

XI.1.2. Données évolutives

Le tableau n° 2 donne les intervalles de temps entre les différents niveaux de score EIS, avec une étude entre les EIS1 et les EIS7. Ainsi apparaît que la première phase de la maladie (EIS1-EIS4) a une évolution globalement plus lente que la phase suivante.

EIS1-EIS7 correspond à la durée totale de la maladie et EIS4-EIS7/EIS1-EIS7 à l'indice d'évolutivité.

	durée moyenne en mois	% patients Nancy	durée minimum en mois	durée maximum en mois
<i>EIS1-EIS2</i>	20,6	90	1	316,5
<i>EIS2-EIS3</i>	22,4	87	1	220,2
<i>EIS3-EIS4</i>	15,3	90	1	73,1
<i>EIS4-EIS5</i>	14,8	75	1	71
<i>EIS5-EIS6</i>	15,1	52	1	56,8
<i>EIS6-EIS7</i>	18,3	24	1	46,7
<i>EIS1-EIS7</i>	18,6	100	1	85,2
<i>EIS1-EIS4</i>	18,9	100	1	158,7
<i>EIS4-EIS7</i>	14,8	81	1	71
<i>EIS4-EIS7/EIS1-EIS7</i>	1,1	81	0,1	1,9

Tableau 2 : évolution de la maladie population globale

XI.1.3. Données radiologiques générales

Les patients de la base de données nancéennes ont bénéficié de 5 IRM au maximum au cours de leur maladie.

➤ Première IRM

Les données moyennes de cette IRM mettent en évidence en pondération T2 2,4 hypersignaux au niveau du tronc, 1,8 lésions au niveau du cervelet, 14,4 lésions au niveau souscortical, 17,2 lésions périventriculaires et 1,7 lésions au niveau du corps calleux. Sur la séquence pondérée en T1, on retrouve 2,3 lésions soustentorielles en moyenne, 14,4 lésions sustentorielles et 1,8 lésions au niveau du corps calleux. Chez 48 patients, une IRM avec injection de gadolinium-DTPA a été réalisée, montrant en moyenne 2,9 lésions qui prennent le contraste.

➤ Deuxième IRM

Les données moyennes de cette IRM mettent en évidence en pondération T2 2,8 lésions au niveau du tronc, 2 lésions au niveau du cervelet, 19,1 lésions au niveau souscortical, 21,6 lésions périventriculaires et 3 lésions au niveau du corps calleux. Sur la séquence pondérée en T1, on retrouve en moyenne 3,3 lésions soustentorielles, 19,4 lésions sustentorielles et 2,5 lésions au niveau du corps calleux. L'injection de gadolinium-DTPA a été réalisée chez 75 patients, montrant 1,4 lésions avec une prise de contraste.

➤ *Troisième IRM*

Les données moyennes de cette IRM mettent en évidence en pondération T2 2,6 lésions au niveau du tronc, 1,6 lésions au niveau du cervelet, 18,9 lésions souscorticales, 23,8 lésions périventriculaires et 2,1 lésions au niveau du corps calleux. Sur la séquence pondérée en T1, on retrouve 3,5 lésions soustentorielles, 21 lésions sustentorielles et 2,7 lésions au niveau du corps calleux. Quarante-cinq patients ont eu des séquences avec injection d'un produit de contraste, permettant de retrouver en moyenne 1,2 lésions réhaussantes.

➤ *Quatrième IRM*

Les données moyennes de cette IRM mettent en évidence en pondération T2 2,4 lésions au niveau du tronc cérébral, 2 lésions au niveau du cervelet, 20,8 lésions au niveau souscortical, 21,5 lésions périventriculaires et 2,4 lésions au niveau du corps calleux. Sur la séquence pondérée en T1, on en retrouve en moyenne 3,4 lésions au niveau soustentoriel, 20,6 en sustentoriel et 3,2 au niveau du corps calleux. Vingt des vingt et un patients ont bénéficié d'une injection de gadolinium-DTPA avec 1 lésion avec une prise de contraste en moyenne.

➤ *Cinquième IRM*

Deux patients ont bénéficié d'une IRM de contrôle à distance

Nous avons présenté la somme des données des lésions en pondération T2 et en T1.

Le tableau n° 3 présente les données quantitatives en IRM avant et après le traitement par la mitoxantrone.

De façon globale, il est possible de commenter ces données de la façon suivante.

Il existe une aggravation entre la première IRM réalisée chez le patient et l'IRM avant le traitement.

La variation entre l'IRM réalisée en fin de traitement par rapport à celle réalisée en début de traitement est minime concernant les valeurs obtenues sur les séquences pondérées en T2 et en T1, ce qui peut contraster avec l'histoire de la maladie des patients présentant une variation clinique importante.

Il y a une nette différence du nombre de prises de contraste entre les IRM de début et de fin de traitement dans le sens d'une diminution voire d'une disparition de celles-ci. Ce point sera abordé dans la discussion

	total valeur moyenne	% patients	valeur minimale	valeur maximale
<i>lésions T2 IRM début</i>	47,5	95	5	130
<i>lésions T2 IRM fin</i>	48	91	5	107
<i>lésions T1 IRM début</i>	24	97	3	70
<i>lésions T1 IRM fin</i>	25,2	96	5	78
<i>diff T2 (fin - début)</i>	11,6	91	-55	59
<i>diff T1 (fin - début)</i>	6,6	94	-24	37
<i>lésions gado+ début</i>	2,7	84	0	16
<i>lésions gado+ fin</i>	0,6	80	0	6
<i>diff gado (fin - début)</i>	-2,3	45	-22	6

Tableau 3 : données radiologiques générales

XI.2. RÉSULTATS EN FONCTION DU SEXE

XI.2.1. Données cliniques

Comme le montre bien le tableau n° 4, un tiers de notre population qui a bénéficié de la mitoxantrone, est constitué par des hommes et deux tiers par des femmes. L'année de naissance est globalement identique. Les femmes ont commencé leur SEP plus jeune que les hommes (âge de début 30 ans par rapport à 32 ans chez les hommes mais cette différence n'est pas statistiquement significative). Les femmes présentent par contre plus de poussées au total et dans les 2 ans qui précèdent le traitement par la mitoxantrone (6,7 par rapport à 4,5 et 2,9 par rapport à 2,2 respectivement) que les hommes. Les hommes présentent un peu moins de poussées avec un tableau clinique différent (1,7 par rapport à 2). La durée d'évolution de la maladie jusqu'au début du traitement est plus élevée chez la femme (97 mois) que chez l'homme (79,8 mois), mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Sinon, en ce qui concerne le score EDSS avant et après le traitement par mitoxantrone et l'EDSS obtenu à la dernière consultation, les données sont superposables entre les 2 sexes. Il n'y a pas de différence entre nos 2 populations pour la différence entre l'EDSS de fin par rapport au début

du traitement par la mitoxantrone, ni pour la différence de l'EDSS de la dernière consultation par rapport à l'EDSS de début.

	Hommes	Femmes
<i>nombre</i>	26	68
<i>année naissance</i>	1959	1960
<i>âge début maladie</i>	32 ans	30 ans
<i>durée maladie avant le début du traitement (mois)</i>	79,8	97
<i>année début</i>	1991	1989
<i>délai entre les deux premières poussées (mois)</i>	29,8	28,2
<i>année 2e poussée</i>	1994	1992
<i>nombre total de poussées avant le début de la mitoxantrone</i>	4,5	6,7
<i>poussées avec séquelles</i>	1,5	2,4
<i>poussées 2 ans</i>	2,2	2,9
<i>EDSS avant mitoxantrone</i>	5.3	5.4
<i>EDSS après la mitoxantrone</i>	4.6	4.7
<i>EDSS dernière consultation</i>	4.9	5.0
<i>différence EDSS après-avant mitoxantrone</i>	-0,7	-0,7

Tableau 4 : données cliniques en fonction du sexe

XI.2.2. Données évolutives

La durée moyenne d'aggravation d'un niveau EIS au suivant est plus longue chez la femme que chez l'homme (18,9 mois contre 15,9 mois, non significatif), surtout dans la première phase de la maladie (20,5 mois pour la femme et 14,8 mois pour l'homme, non significatif également). Par contre, au cours de la deuxième phase, ce rapport a tendance à s'inverser (14,2 mois pour la femme et 16,5 mois pour l'homme, toujours non significatif). L'indice d'évolutivité est superposable entre les deux sexes (1,0 pour la femme et 1,1 pour l'homme, non significatif). Tableau n° 5.

	homme durée moyenne en mois	femme durée moyenne en mois
<i>EIS1-EIS2</i>	13,4	23,4
<i>EIS2-EIS3</i>	19,6	23,5
<i>EIS3-EIS4</i>	14,2	15,7
<i>EIS4-EIS5</i>	16,3	14,3
<i>EIS5-EIS6</i>	12,1	16,1
<i>EIS6-EIS7</i>	30,9	13,9
<i>EIS1-EIS7</i>	15,9	18,9
<i>EIS1-EIS4</i>	14,8	20,5
<i>EIS4-EIS7</i>	16,5	14,2
<i>EIS4-EIS7/EIS1-EIS7</i>	1,1	1

Tableau 5 : données évolutives en fonction du sexe

XI.2.3. Données radiologiques

Les chiffres sont donnés sur le tableau ci dessous (n° 6). Ce sont des valeurs moyennes pour chaque IRM, indépendamment du délai par rapport à la mitoxantrone. Il y a quelques différences entre les sexes mais qui ne sont pas significatives.

	homme	femme
<i>lésions T2 IRM début</i>	51,9	45,8
<i>lésions T2 IRM fin</i>	52,3	46,3
<i>lésions T1 IRM début</i>	22,2	24,7
<i>lésions T1 IRM fin</i>	23,8	25,8
<i>diff T2 (fin - début)</i>	0,2	1,4
<i>diff T1 (fin - début)</i>	1,6	0,5
<i>lésions gado+ début</i>	1,9	2,9
<i>lésions gado+ fin</i>	0,8	0,6
<i>diff gado (fin - début)</i>	-1,3	-2,7

Tableau 6 : données radiologiques en fonction du sexe

XI.3. RÉSULTATS EN FONCTION DU TABLEAU CLINIQUE INITIAL

XI.3.1. Données cliniques

Trois groupes de mode de début sont individualisés : les formes RO (première poussée sans séquelles) avec 45 patients, les formes SO (première poussée avec séquelles) comprenant 40 patients et les formes PP (forme progressive d'emblée) avec 9 patients (tableau n° 7). La différence n'est pas significative en ce qui concerne les années moyennes de naissance (de 1958 à 1961), l'année de début de la maladie (1988 jusqu'à 1992) et l'âge de début de leur SEP (29 à 32 ans). Il n'y a également pas de différence statistiquement significative de délai entre les deux premières poussées pour les groupes RO et SO, même si on trouve 37,3 mois dans le groupe RO versus 18,8 mois dans le groupe SO, ce qui veut dire qu'à priori dans ce groupe, le 2^e épisode vient plus vite, confirmé par les données de la littérature. Le groupe RO présente un peu plus de poussées au total avant le début de la mitoxantrone par rapport au groupe SO mais cette différence n'est pas significative. On retrouve 2 poussées dans le groupe PP, parce qu'il inclut ici également des patients progressifs d'emblée avec quelques poussées, ce qui correspond à la classification de Lublin (109) avec les formes progressives rémittentes. On observe un nombre de poussées identiques dans les groupes RO et SO (6,9 et 6,2), alors qu'il est très différent dans le groupe PP (2) ($p < 0,001$). On a à chaque fois les mêmes données avec le nombre de poussées dans les 2 ans précédents, le nombre de poussées avec séquelles et le nombre de poussées avec un tableau clinique différent. La durée de la maladie est plus longue avant le début du traitement par la mitoxantrone dans le groupe RO (199,6 mois) que dans le groupe SO (63,8 mois) avec $p < 0,001$. Cette différence n'est plus significative quand on compare le groupe RO avec le groupe PP (82,1 mois) et le groupe SO avec le groupe PP. Le score EDSS est le plus faible dans le groupe RO (5.0) ($p = 0,01$), puis vient le groupe SO (5.6) ($p = 0,06$) et le groupe PP (6.3) en dernier. L'EDSS est dans ce même ordre pour les 3 groupes après traitement par la mitoxantrone et à la dernière consultation. Il en découle que la différence d'EDSS entre la fin par rapport au début du traitement par mitoxantrone et la différence entre l'EDSS de la dernière consultation par rapport à l'EDSS du début est la plus grande pour le groupe RO.

	RO	SO	PP
<i>nombre</i>	45	40	9
<i>année naissance</i>	1959	1961	1958
<i>année début maladie</i>	1988	1992	1990
<i>âge début SEP</i>	29	31	32
<i>durée de la maladie avant le début du traitement (mois)</i>	119,6	63,8	82,1
<i>délai entre les 2 premières poussées (mois)</i>	37,3	18,8	-
<i>nombre total de poussées avant le début de la mitoxantrone</i>	6,9	6,2	2
<i>nombre de poussées dans les 2 ans avant le début de la mitoxantrone</i>	3,15	2,6	1
<i>poussées totales avec séquelles</i>	2,2	2,3	0,7
<i>poussées avec tableau clinique différent</i>	2,2	1,9	0,5
<i>EDSS avant mitoxantrone</i>	5.0	5.6	6,27
<i>EDSS après mitoxantrone</i>	4.1	4.9	6.33
<i>EDSS dernière consultation</i>	4.4	5.1	6.6
<i>différence EDSS après-avant mitoxantrone</i>	-0,9	-0,7	0,06

Tableau 7 : données cliniques en fonction du tableau clinique initial

XI.3.2. Données évolutives

Les patients qui ont comme clinique de début une forme rémittente pure, mettent 30 à 40 fois plus de temps que les formes secondairement ou primaires progressives pour passer de l'EIS1 à l'EIS2. C'est ce même sous-groupe qui évolue le plus lentement pour passer de l'EIS2 à l'EIS3 (2 à 3 fois plus lent). Cet élément est lié à l'existence de séquelles qui fait aggraver très vite le niveau de handicap fonctionnel. Quand on regarde l'évolution globale de la SEP (passage de l'EIS1 à l'EIS7), c'est le groupe RO qui évolue le plus lentement, ceci est probablement dû à l'évolution lente de la première phase de la maladie (EIS1-4 : 27,4 mois ce qui est 2 à 3 fois plus que les 2 autres groupes). Par contre, ceci n'est plus du tout vrai pour la 2^e phase de la maladie (EIS4 à 7), ce qui fait que c'est le groupe RO qui évolue le plus rapidement pendant la 2^e phase de la SEP. Cf. tableau n° 8.

	RO durée moyenne	SO durée moyenne	PP durée moyenne
<i>EIS1-EIS2</i>	43,7	3,2	1
<i>EIS2-EIS3</i>	31	15,6	12,5
<i>EIS3-EIS4</i>	13	17,8	14,9
<i>EIS4-EIS5</i>	18,9	10,9	16,9
<i>EIS5-EIS6</i>	16,3	14,9	13,3
<i>EIS6-EIS7</i>	13,6	19,3	20,7
<i>EIS1-EIS7</i>	25,1	12,5	12,4
<i>EIS1-EIS4</i>	27,4	11,4	9,4
<i>EIS4-EIS7</i>	17,2	12,3	17,4
<i>EIS4-EIS7/EIS1-EIS7</i>	0,7	0,9	1,4

Tableau 8 : données évolutives en fonction du tableau clinique initial

XI.3.3. Données radiologiques

Cf. tableau n° 9 ci-dessous. Nous pouvons constater de façon concordante aux données de la littérature que les formes PP ont une charge lésionnelle plus faible que les formes rémittentes.

Il semble apparaître une discrète augmentation de lésions entre la fin et le début du traitement dans le groupe RO par rapport aux 2 autres groupes, mais ceci correspond uniquement à une fluctuation d'échantillonnage. Par contre, en ce qui concerne les prises de contraste, nous mettons en évidence, de façon très significative, une diminution franche des prises de contraste dans les formes RO et SO, ce qui n'apparaît pas dans les formes progressives d'emblée.

	RO	SO	PP
<i>lésions T2 IRM début</i>	47,9	48,3	42
<i>lésions T2 IRM fin</i>	51,9	45,5	37
<i>lésions T1 IRM début</i>	23,2	25,9	18,9
<i>lésions T1 IRM fin</i>	25,1	26,5	18,6
<i>diff T2 (fin - début)</i>	3,9	- 2,1	- 0,8
<i>diff T1 (fin - début)</i>	1,5	0,2	- 0,3
<i>lésions gado+ début</i>	3	2,5	1,2
<i>lésions gado+ fin</i>	0,7	0,7	0
<i>diff gado (fin - début)</i>	- 2,7	- 2	0

Tableau 9 : données radiologiques en fonction du tableau clinique initial

XI.4. RÉSULTATS EN FONCTION DU TABLEAU CLINIQUE ULTÉRIEUR

XI.4.1. Données cliniques

La question est désormais celle de la forme clinique de SEP à l'initiation du traitement. Il y a donc 2 groupes évolutifs entre une part les patients qui sont restés en forme rémittente et d'autre part les patients qui ont évolué vers une forme progressive auxquels sont ajoutés les formes PP (SPPP). La durée moyenne de la maladie est plus faible dans le groupe qui est resté en forme rémittente (74,6 mois) et de la même façon, les patients en forme progressive sont un peu plus âgés (110,7 mois). Cet écart de 3 ans est statistiquement significatif ($p=0,01$). L'évolution initiale de la maladie est identique dans les 2 groupes (même écart entre les 2 premières poussées et même nombre de poussées). Par contre, le groupe RR présente 2 fois plus de poussées dans les 2 ans qui précèdent la mitoxantrone, par rapport au groupe SPPP. Ce même groupe (RR) a également presque 2 fois plus de poussées avec des séquelles et 2,5 fois plus de poussées avec un tableau clinique différent. Sinon, le score EDSS dans le groupe RR avant et après la mitoxantrone et à la dernière consultation est toujours moins important. Le groupe SPPP présente même un score EDSS plus élevé à la dernière consultation qu'avant le début de la mitoxantrone. Tableau n° 10.

	formes qui restent rémittentes	toutes les formes progressives
<i>nombre</i>	48	46
<i>année naissance</i>	1962	1957
<i>année début maladie</i>	1992	1988
<i>âge début SEP</i>	30	31
<i>durée de la maladie avant le traitement (mois)</i>	74,6	110,7
<i>année 2e poussée</i>	1994	1990
<i>nombre total de poussées avant le début de la mitoxantrone</i>	6,3	6
<i>nombre de poussées dans les 2 ans avant le début de la mitoxantrone</i>	3,6	1,8
<i>poussées totales avec séquelles</i>	2,7	1,5
<i>poussées avec tableau clinique différent</i>	2,7	1,1
<i>EDSS avant mitoxantrone</i>	4.8	6.0
<i>EDSS après mitoxantrone</i>	3.5	5.9
<i>EDSS dernière consultation</i>	3.4	6.5
<i>différence EDSS après-avant mitoxantrone</i>	-1,3	-0,1

Tableau 10 : données cliniques en fonction du tableau clinique ultérieur

XI.4.2. Données évolutives

Globalement, pour évoluer de l'EIS1 à l'EIS7, les 2 groupes présentent la même pente de progression. Pour ce qui est de la phase initiale de la maladie (EIS1-EIS4), le délai est également identique. Par contre, les formes qui restent rémittentes évoluent plus vite en deuxième partie de la maladie, avec un indice d'évolutivité plus court. Tableau n° 11.

	formes rémittentes durée moyenne	toutes formes progressives durée moyenne
<i>EIS1-EIS2</i>	22,7	18,1
<i>EIS2-EIS3</i>	23,7	21,1
<i>EIS3-EIS4</i>	12,3	18,3
<i>EIS4-EIS5</i>	13,5	15,7
<i>EIS5-EIS6</i>	11	16,4
<i>EIS6-EIS7</i>	2	19,9
<i>EIS1-EIS7</i>	18,7	18,4
<i>EIS1-EIS4</i>	18,6	19,2
<i>EIS4-EIS7</i>	12,9	16,2
<i>EIS4-EIS7/EIS1-EIS7</i>	0,7	0,9

Tableau 11 : données évolutives en fonction du tableau clinique ultérieur

XI.4.3. Données radiologiques

Les valeurs IRM des formes RR montrent une charge lésionnelle en nombre, en hypersignal T2 et en hyposignal T1, moins importante que le groupe SPPP. En ce qui concerne les prises de contraste, elles sont assez comparables tant au début qu'en fin de traitement, ce qui tente à démontrer que sur cet élément d'évaluation, il n'y a pas de différence évolutive entre les différentes formes de la maladie. Tableau n° 12.

	formes rémittentes	toutes formes progressives
<i>lésions T2 IRM début</i>	44,9	50,3
<i>lésions T2 IRM fin</i>	47,3	48,8
<i>lésions T1 IRM début</i>	21,9	26,2
<i>lésions T1 IRM fin</i>	24	26,6
<i>diff T2 (fin - début)</i>	1,4	0,6
<i>diff T1 (fin - début)</i>	1,7	-0,1
<i>lésions gado+ début</i>	2,9	2,4
<i>lésions gado+ fin</i>	0,9	0,3
<i>diff gado (fin - début)</i>	-2,2	-2,5

Tableau 12 : données radiologiques en fonction du tableau clinique ultérieur

XI.5. RÉSULTATS DE LA THÉRAPEUTIQUE

Après le traitement par la mitoxantrone, 48 patients se sont améliorés et présentent un EDSS après le traitement qui est strictement inférieur à l'EDSS de début. X patients sont restés stables avec un EDSS après le traitement qui est égal à l'EDSS de début et très peu de patients se sont aggravés (X), avec un EDSS après le traitement qui est supérieur à l'EDSS de début. Pour réaliser l'analyse statistique, la population a été distribuée en 2 groupes : le groupe amélioré et le groupe aggravé/stable qui comprend les gens stables et aggravés.

Le tableau ci-joint (n° 13) décrit les principales caractéristiques cliniques des patients en fonction de cette évolution sous traitement.

En moyenne, le groupe aggravé/stable a un EDSS avant le traitement de 5.7 (SD=1,1) alors que le groupe amélioré a un EDSS moyen initial de 5.0 (SD=1,1) et en fin de traitement un EDSS de 3.6 (SD=1,2). L'EDSS de la dernière consultation du patient met dans le groupe aggravé/stable un EDSS à 6.3 (SD=1,5) alors que dans le groupe amélioré il est de 3.7 (SD=1,4).

Les caractéristiques globales des patients sont les mêmes et les caractéristiques de début sont les mêmes également. Néanmoins, on met en évidence que la proportion de formes secondairement progressives est plus importante dans le groupe aggravé/stable et que l'EDSS de début de traitement est plus élevé dans le groupe avec une réussite médiocre du traitement.

Par contre, les caractéristiques évolutives des 2 groupes diffèrent dans les 2 années qui précèdent la mise sous traitement (nombre de poussées, séquelles, poussées avec un tableau clinique différent et l'EDSS avant), et comme l'atteste en IRM la différence sur les prises de contraste.

L'objectif de l'étude était de trouver les données cliniques les plus pertinentes. Avec cette analyse, on a conjugué les données cliniques des poussées avec une clinique différente, les poussées avec séquelles, le score EDSS avant le traitement. De la même façon, on a étudié les variables radiologiques. Seul le nombre de prises de contraste semble pertinent avec la réponse thérapeutique. Cette variable sera retenue dans le modèle final. Nous avons également voulu étudier l'indice d'évolutivité qui apparaît comme une donnée clinique assez fine.

C'est le nombre de poussées avec un tableau clinique différent qui semble le plus corrélé avec le traitement et il sera retenu dans l'analyse finale. Le groupe amélioré en avait 2,7 (SD=1,3) et le groupe aggravé 1,1 (SD=1,2) avec $p < 0,001$.

Ensuite viennent 2 variables avec une signification limite. Le score EDSS avant le traitement par la mitoxantrone est égal à 5.0 (SD=1,1) dans le groupe amélioré et 5.7 (SD=1,1) dans le groupe aggravé/stable avec $p=0,002$. L'indice d'évolutivité a également une signification limite. Il est de 0,9 (SD=0,5) dans le groupe amélioré et de 1,2 (SD=0,4) dans le groupe aggravé/stable avec $p=0,04$.

La dernière variable, la différence du nombre de lésions avec une prise de contraste entre la fin par rapport au début du traitement, montre une tendance, mais elle n'est pas significative. Dans le groupe amélioré, elle est égale à 2,7 (SD=4,2) et dans le groupe aggravé/stable à 1,7 (SD=3,6) avec $p=0,045$. Elle doit être gardée dans l'analyse finale.

Tout ceci montre que la variable qui est la plus corrélée avec une amélioration de l'EDSS sous mitoxantrone est le nombre de poussées avec un tableau clinique différent. Dans ce modèle, les variables qui sont représentées par le score EDSS avant, la différence de lésions avec une prise de contraste et l'indice d'aggravation sont également intéressantes, mais beaucoup moins marquées.

La variable qui mesure la durée d'évolution de la dernière partie de la maladie (EIS4-EIS7) retrouve 11,5 mois (SD=14,6) pour le groupe amélioré et 17,6 (SD=12) pour le groupe aggravé/stable, mais n'est pas significative.

Les variables qui mesurent les lésions totales en IRM ne sont pas significatives également par rapport à l'évolution de l'EDSS sous mitoxantrone. Pour les lésions observées en pondération T2 en début de traitement, il y en a 45,2 (SD=23,6) dans le groupe amélioré et 50 (SD=29,9) dans le groupe aggravé/stable avec $p=0,5$. Pour les lésions T1 en début de traitement, il y en a 22,1 (SD=14,5) dans le groupe amélioré et 26,1 (SD=14,5) dans le groupe aggravé/stable avec $p=0,2$.

Dans un deuxième temps, nous avons réalisé une analyse multivariée avec des méthodes de régression logistique et le modèle de Cox, dont les résultats sont les suivants.

	groupe amélioré	groupe aggravé/stable	
<i>sexe femme/homme</i>	36/12	32/14	NS
<i>antécédents familiaux</i>	15%	22%	NS
<i>autres maladies dysimmunitaires</i>	17%	13%	NS
<i>RR/SPPP</i>	40/8	8/38	p<0,001
<i>age début maladie (ans)</i>	28,8 (SD=9,4)	32,1 (SD=9,6)	NS
<i>age au moment traitement (ans)</i>	35,3 (SD=9,6)	40,6 (SD=8,7)	p=0,008 (MW)
<i>durée maladie avant traitement (mois)</i>	81,5 (SD=74,7)	103,4 (SD=67)	p=0,04 (MW)
<i>intervalle de temps entre 2 premières poussées (mois)</i>	29,3 (SD=47,4)	27,7 (SD=36,7)	NS
<i>poussées</i>	6,7 SD(=3,4)	5,6 SD(=4,7)	NS
<i>poussées dans les 2 ans précédant le traitement</i>	3,7 (SD=1,6)	1,7 (SD=1,7)	p<0,001
<i>poussées avec séquelles dans les 2 ans</i>	2,9 (SD=1,3)	1,3 (SD=1,4)	p<0,001
<i>poussées avec un tableau clinique différent dans les 2 ans</i>	2,7 (SD=1,3)	1,1 (SD=1,2)	p<0,001
<i>EDSS avant</i>	5.0 (SD=1,1)	5.7 (SD=1,1)	p=0,002
<i>EDSS après</i>	3.5	5.8	p<0,001
<i>EDSS dernière consultation</i>	3.7	6.3	p<0,001
<i>aggravation au début de la maladie (mois) (MW)</i>	22,2 (SD=28,2)	15,5 (SD=16,9)	NS
<i>durée moyenne de saut d'un niveau EIS</i>			
<i>aggravation en fin de maladie (mois) (MW)</i>	11,5 (SD=14,6)	17,6 (SD=12)	NS
<i>aggravation globale (mois) (saut EIS1 à EIS7)</i>	19 (SD=20)	17,1 (SD=14,3)	NS
<i>indice d'évolutivité (EIS4-EIS7/EIS1-EIS7)</i>	0,9 (SD=0,5)	1,2 (SD=0,4)	p=0,04
<i>IRM HST2 début</i>	45,2 (SD=23,6)	50 (SD=29,9)	NS
<i>IRM HST1 début</i>	22,1 (SD=14,5)	26,1 (SD=14,5)	NS
<i>gadolinium début</i>	3,3 (SD=3,5)	1,9 (SD=3,1)	p=0,007 (MW)
<i>différence T2</i>	- 1,1 (SD=15,8)	3,3 (SD=16,9)	NS
<i>différence T1</i>	0,1 (SD=5,3)	1,6 (SD=8,3)	NS
<i>différence gadolinium</i>	- 2,7 (SD=4,2)	- 1,7 (SD=3,6)	p=0,045 (MW)

Tableau 13 : principales caractéristiques cliniques et IRM selon l'efficacité de la mitoxantrone

XI.6. ANALYSE MULTIVARIÉE AVEC MÉTHODE DE RÉGRESSION LOGISTIQUE

Dans une étude multivariée, toutes les variables significatives en univariée sont retenues et seules les plus pertinentes sont gardées. Toute la population a été étudiée avec la méthode de régression logistique. Ainsi, 3 variables quantitatives seront dans un premier temps retenues: le nombre de poussées argumentant en faveur d'une localisation anatomique différente, le

nombre de lésions avec une prise de contraste au début du traitement, la durée de la maladie avant le début du traitement et une qualitative : l'existence d'une progression.

Ensuite, avec cette même méthode, il est possible de pratiquer une étude par sous-groupe.

Enfin, grâce au modèle de Cox, qui intègre la notion de temps et la possibilité de rendre les variables dichotomiques, nous pouvons calculer les Odd-Ratio's, qui donnent les chiffres suivants.

La question posée est la suivante : quelle est la variable qui a le plus de puissance pour pouvoir prédire une efficacité de la mitoxantrone chez un patient présentant une SEP ?

Quelque soit la technique utilisée, la forme clinique de SEP apparaît comme la donnée déterminante. Ensuite, 2 variables qualitatives demeurent importantes et seront retenues dans le modèle final qui sont d'une part le nombre de poussées argumentant en faveur d'une localisation anatomique différente ($p=0,01$) et d'autre part la notion d'une prise de contraste en IRM, avec une sensibilité moindre ($p=0,1$ et doit rester inférieur à 0,15 pour être significatif). L'âge à laquelle on débute le traitement et la durée de la maladie au moment du traitement perdent toute leur importance par rapport à la notion de progression, elles ne sont plus significatives.

En analyse multivariée, seules les variables les plus pertinentes sont finalement retenues. Cette technique permet ainsi de ne retenir que les éléments cliniques ou radiologiques qui sont les plus intéressants. Il s'avère que les éléments cliniques tels que la durée de la maladie, l'âge, l'évolution au début de la maladie ne sont pas pertinents pour juger de l'indication de la mitoxantrone. De même, concernant les poussées, seule la notion de poussée avec localisation anatomique différente est, in fine, retenue. Pour les données radiologiques, elles disparaissent dès que la notion de prise de contraste est entrée dans le modèle final.

Quelque soit l'évolution clinique (forme évolutive), les données à retenir pour juger de la bonne indication du traitement sont au nombre de 3 :

- 1- le nombre de poussées (à localisation anatomique différente) ;
- 2- l'existence ou non de prise de contraste en IRM ;
- 3- la forme évolutive.

Curieusement, la forme évolutive n'est retenue que « de justesse ». Il s'avère en effet que la notion de poussées prend une signification considérable et qu'ainsi, même au sein du groupe de patients présentant une forme progressive, c'est l'existence de poussées qui renseigne le plus sur l'efficacité du traitement.

Les données peuvent être présentées de la façon suivante :

	< 3 poussées/pas de prise de contraste	<3 poussées / ≥ 1 prise de contraste	≥ 3 poussées/pas de prise de contraste	≥ 3 poussées / ≥ 1 prise de contraste
Forme progressive	0.4 (0.1-1.2)	1 (0.1 – 7.5)	1.9 (0.2 – 22,9)	5.2 (0.2 – 159.2)
Forme rémittente	1	2,7 (1.1 – 7.0)	5.2 (1.4 – 19.3)	14.3 (1.5 – 134.3)

Tableau 14 : critères de décision pour apprécier l'efficacité prévisible de la mitoxantrone toutes formes cliniques confondues (présentés en risque relatif avec son intervalle de confiance)

Poussées : p=0.005

Prise de contraste : p=0.024

Forme évolutive : p=0.064

XI.7. EFFETS SECONDAIRES RENCONTRÉS DANS NOTRE SÉRIE NANCÉENNE

- ◆ Alopecie : 25% des femmes ont présenté un grade I de l'OMS (110), ce qui correspond à une perte de cheveux. Il n'y avait aucun grade II (alopécie modérée par plaques).
- ◆ Aucun effet secondaire pulmonaire ou rénal n'a été rapporté.
- ◆ Aucun effet secondaire neurologique.
- ◆ Infections : il n'y en a eu aucune liée au traitement. La survenue d'une infection urinaire basse est néanmoins fréquente au cours du traitement et assez difficile à évaluer de façon précise (plus de 50% des femmes au moins une fois au cours des 6 mois de traitement ; 25% des hommes). Deux cas d'infection urinaire haute sont à noter. Enfin, quelques cas d'infection broncho-pulmonaire ou ORL ou de syndromes grippaux sont à signaler sans que leurs fréquences ne soient particulières.

- ◆ Hématologique : des leucopénies et thrombopénies assez banales de type G1 et G2 (les leucocytes restent supérieurs à 2,9 Giga par litre et les plaquettes restent supérieures à 74000 Giga par litre) selon la classification de l’OMS. Il n’y a aucun problème particulier à signaler en rapport avec cette question.
- ◆ Digestif : des nausées sont survenues chez environ 40% des patients (=grade I de l’OMS), 10% a présenté des vomissements transitoires (=grade II de l’OMS). 15% des patients ont présenté des vomissements nécessitant un traitement antiémétique (=grade III de l’OMS) et 3 patients ont présenté une mucite avec une dysgueusie.
- ◆ Aucun effet secondaire cutané.
- ◆ Aucun effet secondaire cardiologique. La surveillance comprend de principe une échographie cardiaque de début de traitement, une radiographie pulmonaire et un électrocardiogramme. Des anomalies sur ces examens nous ont fait interdire la réalisation de ce traitement chez 2 patients. Dans 3 autres cas, une scintigraphie cardiaque couplée à une épreuve d’effort a été réalisée avec des résultats satisfaisants permettant d’effectuer le traitement dans de bonnes conditions. Le contrôle mensuel par électrocardiogramme et le contrôle final au moment de l’évaluation post-cure par une échocardiographie transthoracique a toujours été correct.
- ◆ Gynécologique : 50% des femmes ont présenté une dysménorrhée. Il y avait une aménorrhée transitoire chez 32% des femmes et un cas d’aménorrhée tardive à 18 mois de la fin du traitement. Il faut noter aussi de façon habituelle « l’accélération » du mécanisme de ménopause chez les femmes présentant déjà quelques irrégularités menstruelles préménopausiques (chez les femmes après 45 ans).
- ◆ Divers : un cas d’arrêt de traitement pour effets secondaires pour une maladie sérique survenue quelques jours après la seconde perfusion.
- ◆ Carcinologique : il y a eu un cas d’arrêt de traitement pour la survenue et le diagnostic d’un cas de néoplasie mammaire en cours de traitement par la mitoxantrone. Il y a une bonne évolution clinique actuelle sous traitement radiochirurgical et hormonothérapie. Aucun autre cas n’est à signaler actuellement.

CHAPITRE XII : DISCUSSION

XII. DISCUSSION

XII.1. DONNÉES IRM

Nous souhaiterions faire quelques commentaires concernant les données IRM dans notre base de données nancéennes, qui sont incomplètes.

Les patients ont tous bénéficié de la mitoxantrone au Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy, mais l'IRM de début ou de fin de traitement n'a pas forcément été réalisé dans le service de Neuroradiologie de Nancy. Assez souvent, celles-ci étaient réalisées dans un des hôpitaux périphériques de la région (Metz, Thionville, Epinal) ou dans une structure privée, avec des difficultés pour récupérer les clichés pour pouvoir les étudier.

L'autre inconvénient est le fait que les appareils IRM ne proviennent pas tous de la même société et la puissance des appareils peut varier entre 0,5 et 1,5 Tesla. Ceci provoque un certain degré d'hétérogénéité au niveau de la résolution de l'image et une interprétation qui peut être moins facile.

En fonction du lieu de la réalisation de l'examen, des séquences en pondération T2, avec ou sans séquences en FLAIR ou seulement des séquences en FLAIR ont été réalisées. C'est la même chose pour l'injection du produit de contraste, le gadolinium-DTPA, qui n'a pas été réalisée à chaque fois, rendant impossible le comptage des lésions avec une prise de contraste. Pour 2 patients sur 94, il y a eu un arrêt du traitement (cf paragraphe effets secondaires), sans réalisation d'une IRM post-mitoxantrone.

XII.2. REPRÉSENTATIVITÉ DE L'ÉCHANTILLON ÉTUDIÉ

Notre population est constituée de 2/3 de femmes et 1/3 d'hommes, ce qui correspond à la fréquence dans la population générale, comme cela a déjà été brièvement abordé dans le chapitre épidémiologie et étiologie (16). D'autres données concordent avec les données de la population générale des malades avec une SEP : l'âge moyen de notre population qui se situe autour de 30,4 ans, la proportion des formes cliniques de début au moment du traitement (48% de formes rémittentes, 42% de formes secondairement progressives et 9% de formes primaires progressives). Les femmes de notre base de données débutent leur SEP un peu plus tôt que les hommes et les formes rémittentes se sont exprimées plus tôt que les autres formes de la maladie (29 ans par rapport à 31 et 32 ans).

La comparaison de notre population avec les études qui ont été réalisées jusqu'à maintenant avec la mitoxantrone (89,92-107,111,112), permet de retrouver les données suivantes. Il y a

globalement 2/3 de femmes et 1/3 d'hommes inclus dans les études, ce qui est tout à fait comparable à notre base. Par contre, nous devons signaler que dans les études, il est retrouvé une majorité de formes rémittentes. Quelques études ne concernent que des formes rémittentes ou que des formes secondairement progressives.

Dans les études publiées (100-106), parmi les critères d'inclusion, le nombre de poussées supérieur ou égal à 2 dans les 2 ans précédant l'inclusion est un facteur fondamental, ce qui est tout à fait concordant avec nos données (2,7 poussées dans les 2 ans avant le début du traitement).

Dans notre population, le score EDSS est moins élevé dans les formes rémittentes (EDSS=4.8) par rapport aux formes progressives (EDSS=6.0). Cette différence est retrouvée de la même façon dans une étude rétrospective (93).

XII.3. PLACE DE LA MITOXANTRONE DANS L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE

Depuis environ 8 ans, les publications concernant les mises au point des traitements pour la sclérose en plaques mentionnent la mitoxantrone.

En 1993, un cas de sclérose concentrique de Balo (113) chez une femme de 32 ans est rapporté. La mitoxantrone est instaurée après l'absence d'efficacité avec les corticoïdes. Une amélioration clinique est constatée dès la première cure et l'IRM réalisée à distance ne retrouve plus de prise de contraste et montre une diminution de la taille de la lésion. Un auteur, en 1994 considère que la mitoxantrone est inefficace comme traitement pour la SEP (114). Un autre considère la mitoxantrone comme une alternative à l'endoxan (115).

En 1996, Vass *et al.* (116) considèrent que le traitement est à priori actif sur les formes rémittentes et secondairement progressives, mais ils restent sceptiques concernant l'efficacité sur les lésions en IRM et le risque de cardiotoxicité.

Gonsette (117) pose l'indication du traitement dans le cas d'une SEP rapidement progressive et/ou avec beaucoup de poussées. Il indique le traitement comme thérapeutique de secours dans ces cas-là. D'autres auteurs pensent que le médicament devra être réservé au traitement d'attaque de formes très évolutives, avant d'être relayé par un traitement immunomodulateur (60). Ils rajoutent que cette thérapeutique ne doit être proposée que dans des centres spécialisés et dans le cadre de protocoles, en raison notamment de sa toxicité cardiaque (59,118,119). Ils considèrent également que le traitement doit être réservé aux patients sélectionnés sur des critères d'évolutivité, en particulier inflammatoires (57). Un autre auteur (120) regrette le peu d'études contrôlées en double aveugle réalisées à l'heure actuelle et ne conclut pas plus quant aux indications.

Les dernières publications (107,121-124) concluent en faveur de l'efficacité à la fois sur les critères cliniques (fréquence des poussées, progression du handicap) et sur les critères IRM (nombre de nouvelles lésions en T1 et charge lésionnelle en T2) chez les patients avec une activité clinique forte (forme rémittente et forme secondairement progressive).

Les publications qui concernent les études elles-mêmes, montrent les choses suivantes : sur les 10 études rapportées à l'heure actuelle, 3 ne font pas la différence entre les formes rémittentes et secondairement progressives mais parlent de patients avec une SEP rapidement progressive (94-96), 2 études concernent uniquement les formes rémittentes (100,103) et 1 étude concerne uniquement les formes secondairement progressives (104-106). L'étude italienne (103) a concerné des formes rémittentes moyennement actives et peu handicapantes. Les données montrent une moindre progression du handicap, une diminution de 60% des poussées et une diminution des nouvelles lésions en T2 chez les patients sous mitoxantrone.

L'étude française (101,102) s'est concentrée sur les formes actives et plus rapidement menaçantes, sans faire de distinction entre les formes rémittentes et secondairement progressives, avec une diminution du nombre de poussées et une diminution des lésions avec une prise de contraste et des nouvelles lésions en IRM.

L'étude allemande concernait des formes devenues secondairement progressives. Les données cliniques démontrent une efficacité de la mitoxantrone sur la progression du handicap et la fréquence annuelle des poussées. L'IRM montre une diminution significative des nouvelles lésions et des lésions avec une prise de contraste.

Ils nous semble intéressant de faire également cette distinction dans notre population, en essayant de déterminer les facteurs prédictifs d'une efficacité pour chaque groupe, ce qui n'a pas encore été réalisé à l'heure actuelle dans les études, leur critère principal étant de démontrer une efficacité de la mitoxantrone par rapport au placebo par l'intermédiaire du nombre de poussées, le score EDSS et les lésions IRM. Dans notre population, il s'agit bien sûr à chaque fois de formes actives.

XII.3.1. Formes rémittentes avec ou sans séquelles

Nous montrons, dans notre série nancéenne, de façon statistiquement significative, un effet bénéfique de la mitoxantrone pour les SEP de forme rémittente avec ou sans séquelle. Les données de la littérature nous donnent habituellement comme facteur prédictif le plus important à la fois le nombre de poussées et l'existence de prises de contraste en IRM. Dans notre étude, tous patients confondus, le facteur prédictif d'une efficacité de la mitoxantrone le

plus important est l'absence d'une progression au moment de la mise en route du traitement. Ainsi, l'existence d'une forme rémittente de SEP est très fortement corrélée avec un bénéfice très rapide de la mitoxantrone. D'autres éléments doivent être pris en compte. Notre étude a permis de différencier les différents types de poussées. Le nombre total de poussées présentées par les patients n'apparaît pas comme un élément important. Le nombre de poussées dans les 2 ans précédant le traitement est par contre un élément important, ce qui est retrouvé dans toutes les études. Comme Edan *et al.*, il apparaît également que les poussées avec séquelles sont un élément encore plus pertinent. Il nous est apparu que la prise en compte des éléments sémiologiques des poussées s'avérait encore plus statistiquement significative sur l'appréciation de l'évolutivité clinique de nos patients. Ainsi, le nombre de poussées correspondant à une localisation anatomique différente, apprécié uniquement sur des critères sémiologiques, est pour nous l'élément le plus significatif, ce que les tests statistiques ont montré. Pour les formes rémittentes de SEP, la notion de durée de la maladie ou de l'âge du patient au moment du traitement, n'ont finalement aucune importance et ne seront pas retenus comme facteurs prédictifs.

Dans notre population, l'évolution initiale de la maladie est identique dans le groupe rémittent et dans le groupe progressif au moment du traitement. Par contre, la durée de la maladie est plus faible dans le groupe rémittent, ce même groupe présente également deux fois plus de poussées avec des séquelles et 2,5 fois plus de poussées avec un tableau clinique différent. Il n'y a pas une grande différence entre les 2 groupes au niveau de l'aspect IRM.

D'après une revue de la littérature, les études qui concernent uniquement les formes rémittentes (100,103) retrouvent une diminution significative du nombre de poussées, mais pas pour le score EDSS ni les lésions vus en IRM.

XII.3.2. Formes secondairement progressives

La mitoxantrone a également une indication dans les formes secondairement progressives. Par la méthode multivariée de régression logistique, il apparaît que le facteur prédictif le plus important d'une efficacité du traitement reste le nombre de poussées au sein de cette forme progressive, associé ou non à l'existence d'une prise de contraste en IRM. L'autre facteur très important dans cette population de patients est le nombre de poussées avec un tableau clinique différent avant d'initier le traitement. Cette fois-ci encore, l'âge du patient et la durée d'évolution de la maladie au moment d'initier le traitement n'ont pas d'importance

statistiquement retenue. Ces résultats sont relatés dans la littérature, qui retrouvent une diminution significative de la progression de l'EDSS sous mitoxantrone chez des patients avec une SEP de forme secondairement progressive. Ils notent également une diminution significative du nombre de poussées et du nombre de prises de contraste vus en IRM.

XII.3.3. Formes primaires progressives

Notre étude ne permet pas de conclure à une efficacité du traitement dans les formes primaires progressives. Dans notre série, il n'y avait que 9 patients avec cette forme de la maladie, mais d'après l'analyse statistique univariée, on voit que les scores EDSS avant et après sont globalement identiques et on observe même une tendance à une discrète aggravation entre le début et la fin du traitement. Dans ce groupe, il n'y a pas la notion de poussées avant l'instauration du traitement, liée à la forme de la maladie et utilisée comme facteur prédictif dans les formes secondairement progressives. Par contre, sur les données d'imagerie, chez ces patients, il n'est plus retrouvé de prise de contraste sur les IRM effectuées après le traitement, ce qui peut argumenter en faveur d'une certaine efficacité du traitement, actuellement évalué aux États-Unis, dans cette forme particulière de SEP, dans un essai thérapeutique versus placebo.

XII.3.4. SEP avec ou sans critères radiologiques d'évolutivité

En analysant les résultats, en faisant abstraction des données d'imagerie, nous avons démontré que le facteur prédictif le plus important de la mitoxantrone était l'absence d'une forme progressive et de la même façon, la présence de nombreuses poussées avant la mise en route du traitement, notamment quand celles-ci argumentent en faveur d'une dissémination spatiale des lésions, repérées par une sémiologie argumentant en faveur d'une localisation anatomique différente. Ainsi, dans une forme rémittente avec de nombreuses poussées, l'indication du traitement pourrait être posé pratiquement sans données radiologiques. La persistance en modèle multivariée de la notion d'une prise de contraste, nous incite à continuer à faire réaliser cet examen. Les mêmes conclusions sont finalement adoptées pour les formes secondairement progressives, où en l'absence de poussées cliniques franches, l'existence d'une prise de contraste devient alors un critère majeur.

Il est retrouvé dans la littérature (101,102,104-106), une diminution significative du nombre de lésions avec une prise de contraste, après le traitement par la mitoxantrone.

XII.4. PROFIL PATIENT IDÉAL

De la même façon, le patient idéal correspond à une forme rémittente avec beaucoup de poussées et au moins une prise de contraste ce qui donne un risque relatif de 14,3 pour avoir un bénéfice de la mitoxantrone.

Avec le modèle de Cox, 2 variables très importantes pour le profil idéal ont été déterminées:

- ◆ les patients avec 3 poussées ou plus argumentant en faveur d'une localisation anatomique différente pendant les 2 ans qui précèdent le traitement
- ◆ l'existence d'au moins une lésion avec une prise de contraste en IRM

Le nombre global de poussées présentées par le patient au cours des 2 dernières années est intéressant, surtout si elles laissent des séquelles à chaque fois plus importantes, mais c'est l'élément argumentant en faveur d'une localisation anatomique différente qui est réellement le plus pertinent.

Les patients améliorés après la mitoxantrone apparaissent être globalement plus jeunes que les autres, ce qui est simplement lié au fait de la proportion d'une forme encore rémittente plus grande. De la même façon, la durée réelle de la maladie est forcément plus courte et le handicap moins marqué.

XII.5. EFFETS SECONDAIRES RENCONTRÉS DANS NOTRE SÉRIE NANCÉENNE

Les fréquences des effets secondaires correspondent à ceux rapportés par Gonsette (117) qui observe des troubles gastro-intestinaux chez 50% des patients, une discrète toxicité hématologique qui ne nécessitait pas l'arrêt du traitement, une aménorrhée secondaire transitoire chez 33% des patientes. Par contre, il retrouvait 11,7% des patients qui avaient des signes de cardiotoxicité avec des doses cumulatives de mitoxantrone de 100 à 200 mg/m². Millefiorini *et al.* (89,103), Hartung *et al.* (104) et Krapf *et al.* (105,106) retrouvent les mêmes effets secondaires que dans notre série, sans cardiotoxicité (dose cumulative < 160 mg/m²) également. Bastianello *et al.* (100) rapportent des troubles gastro-intestinaux et deux aménorrhées secondaires transitoires. Dans les séries de Noseworthy *et al.* (95,96), on retrouve des troubles gastro-intestinaux sous la forme de nausées et quelques vomissements, des

céphalées et une aménorrhée secondaire transitoire. Et dans la série de Mauch, Krapf *et al.*(97-99), on retrouve des nausées.

Dans la série d'Edan *et al.* (101,102), qui a le même protocole thérapeutique que notre série, on retrouve globalement les mêmes effets secondaires que dans la série nancéenne, à savoir une alopécie mineure et transitoire, des aménorrhées secondaires et transitoires et une aménorrhée définitive chez une patiente de 44 ans. Tous les patients sous mitoxantrone présentaient une leucopénie 14 jours après la cure, qui s'améliorait ensuite en quelques jours. Certains patients avaient une discrète anémie ou des nausées. Toujours d'après l'équipe de Rennes (125), sur les 103 patients dont 75 avaient reçu une dose cumulative de 68 mg/m² (6 cures de 20 mg) et 28 patients une dose cumulative de 127 mg/m², seulement 2 présentaient des signes de cardiotoxicité à l'échocardiographie transthoracique de surveillance, sans signes cliniques d'insuffisance cardiaque. Tout ceci confirme l'importance de la surveillance régulière des patients sous mitoxantrone.

Deux publications mentionnent la survenue de leucémies aiguës après l'administration de mitoxantrone. Il s'agit de 10 femmes qui ont été traitées pour un cancer du sein. L'étude (91) a une puissance statistique limitée, mais l'auteur suggère que la mitoxantrone, utilisée à des doses cumulatives de plus de 13 mg/m², en association avec une radiothérapie, a peut-être un potentiel leucémique beaucoup plus élevé que les anthracyclines. L'autre publication (126) concerne un patient de 30 ans, qui a reçu une dose totale de mitoxantrone de 87,5 mg (5 cures) pour une SEP active. Cinq ans après, il présente une leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3), confirmée par la biopsie osseuse et la présence du gène de fusion PML/RAR-alpha en analyse moléculaire. Après traitement, le patient est en rémission depuis un an. Il n'existe pas de critères morphologiques ou moléculaires pour déterminer si cette LAM3 est primitive ou secondaire à l'administration de la mitoxantrone. A l'heure actuelle, aucun autre cas n'a été rapporté. Dans notre série, aucun cas de leucémie aiguë a été rencontré.

XII.6. EFFICACITÉ DE LA MITOXANTRONE À PLUS LONG TERME

Nous ne pouvons pas répondre à cette question.

Dans notre série, les premiers patients ont un suivi de presque 3 ans ½ après la fin de la mitoxantrone, mais les derniers traités n'ont qu'un suivi de quelques mois après l'évaluation post-cure.

Globalement, l'EDSS a tendance à se réaggraver à distance des 6 cures ce qui est confirmé par la valeur moyenne de l'EDSS en fin d'étude, un peu plus important qu'en fin de

traitement (EDSS après le traitement=4.7 ; EDSS fin d'étude=4.9). Cependant, il y a encore une différence entre les formes cliniques de SEP. En effet, au cours des formes rémittentes, le bénéfice semble persister longtemps, puisque l'EDSS de fin d'étude est égal à 3.4 (EDSS après le traitement=3.5), ce qui n'est plus le cas dans les formes progressives qui présentent une réaggravation.

Nous avons aussi l'impression que si la mitoxantrone peut avoir un effet bénéfique persistant au cours des formes rémittentes très actives, elle n'a un bénéfice que relatif au cours des formes secondairement progressives. La mitoxantrone agirait sur la composante inflammatoire mais l'axonopathie de la forme progressive continuerait à évoluer pour son propre compte.

Déjà l'équipe d'Edan *et al.* (101,102) a soulevé ce point important. A l'heure actuelle, au vu des résultats des études publiées et de notre étude, la mitoxantrone confirme son activité sur la SEP, mais son action à long terme sur le score EDSS et le handicap reste à déterminer. La signification pathogénique exacte de la prise de contraste en IRM n'est également que partiellement connue. Ces éléments pronostiques à long terme sont encore largement méconnus.

Vu la réaggravation du score EDSS, la mitoxantrone a probablement une efficacité limitée dans le temps, la question des traitements de relais est très actuelle. Trois hypothèses actuellement disponibles peuvent être proposées au patient, en vue d'une abstention thérapeutique. Il s'agit des interférons bêta, de l'acétate de glatiramer (copolymère-1) et de la poursuite d'une immunosuppression (azathioprine, ...). Enfin, la question du protocole d'administration de la mitoxantrone peut vraisemblablement être rendue plus efficiente, faut-il faire des cures mensuelles ou trimestrielles (protocole allemand) ? Faut-il débiter par une cure mensuelle puis passer à un rythme trimestriel ou semestriel ? Peut-on reprendre à distance la thérapeutique ? Tout ceci fait ou fera l'objet de protocoles d'études.

CHAPITRE XIII : CONCLUSION

XIII. CONCLUSION

Les grandes études randomisées et contrôlées de ces dernières années ont permis de mettre en évidence l'efficacité de la mitoxantrone chez les patients avec une sclérose en plaques active, rapidement évolutive, représentée par un nombre de poussées élevées dans les 2 années précédentes et des lésions avec une prise de contraste en IRM.

Notre série nancéenne a bien confirmé cette efficacité, mais notre but a été d'aller un peu plus loin et de déterminer les facteurs prédictifs d'une efficacité de ce traitement.

Nous avons retrouvé comme facteurs prédictifs les plus importants l'existence d'une forme rémittente au moment de l'initiation du traitement, des lésions avec une prise de contraste après l'injection du gadolinium-DTPA en IRM et le nombre de poussées avec un tableau clinique différent dans les 2 années précédentes. On a voulu affiner l'élément clinique des poussées et ce n'est pas le nombre brut de poussées dans les 2 ans précédents mais les poussées avec un tableau clinique différent. Ainsi le nombre de poussées, correspondant à une localisation anatomique différente appréciée uniquement sur des critères sémiologiques, est encore plus statistiquement significatif.

On a également pu déterminer un profil patient idéal avec le calcul d'un risque relatif de 14,3 d'avoir une bonne efficacité du traitement. Il s'agit d'un patient ayant présenté plus de 3 poussées dans les 2 ans précédents, une prise de contraste à l'IRM au minimum, toute forme clinique confondue au moment de l'initiation du traitement.

La question reste d'actualité en ce qui concerne l'efficacité à long terme du traitement et le relais par une autre thérapeutique. Le suivi trop court de notre population n'a pas permis de répondre à cette question, mais les études qui sont actuellement en cours nous le diront.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. MCDONALD W.-I.

Historique des maladies démyélinisantes.

In : Affections Démyélinisantes Neuro-Immunologie et Clinique.

Rueil – Malmaison : Initiatives Santé, 1999,-p. 97-108.-

2. CARSWELL R.

Pathological anatomy: illustrations of the elementary forms of the disease.

London: Longmans, 1938.

3. CRUVEILHIER J.

Anatomie pathologique du corps humain: descriptions avec figures lithographiées et coloriées; des diverses altérations morbides dont le corps humain est susceptible.

Paris : JB Baillière, 1835-1842.

4. VALENTINER W.

Ueber die Sklerose des Gehirns und Ruckenmarks.

Dutsche Klein 1856; 8:147-151.

5. GASSER J.

Approche historique de la sclérose en plaques. Les années Charcot (1861-1893).

In : Affections Démyélinisantes Neuro-Immunologie et Clinique.

Rueil – Malmaison : Initiatives Santé, 1999,- p. 109-113.-

6. RASCOL A., CLANET M.

La Sclérose en Plaques. De Charcot et Vulpian à nos jours.

Rev Neurol (Paris), 1982, 138, 12, 921-930.

7. COMPSTON A.

The story of multiple sclerosis.

In: McAlpine's Multiple Sclerosis.

London: Churchill Livingstone, 1998,- p. 3-42.-

8. MARIE P.

Sclérose en plaques et maladies infectieuses.

Prog Med (Paris) 1884,12:287-289.

9. PUTNAM T.J.

Evidence of vascular occlusion in multiple sclerosis and "encephalomyelitis".

Arch Neurol Psychiatry 1937;37:1298-1321.

10. PATY D.W., COUSIN H.K., READ S., ADLAKH A.K.

Linoleic acid in multiple sclerosis: failure to show any therapeutic benefit.

Acta Neurol Scand 1978;58:53-58.

11. MOREAU TH., COLES A., WING M., THORPE J., MILLER D., MOSELEY I., ISSACS J., HALE G., CLAYTON D., SCOLDING N., WALDMANN H., COMPSTON A.

Campath-1H in multiple sclerosis.

Multiple Sclerosis 1996;1:357-365.

12. SANDBERG-WOLLHEIM M., BYNKE H., CRONQVIST S., HOLTÅS S., PLATZ P., RYDER LP.

A long-term prospective study of optic neuritis: evaluation of risk factors.
Ann Neurol 1990;27:386-393.

13. TRAPP B.D., PETERSON J., RANSOHOF R.M., RUDICK R., MÔRK S., BÔ L.

Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis.
New England Journal of Medicine 1998;338:278-285.

14. KURTZKE J.F.

Multiple Sclerosis: changing times.
Neuroepidemiology 1991;10:1-8.

15. LYON-CAEN O., CLANET M.

Epidémiologie: génétique et environnement.
In : La sclérose en plaques.
Paris : John Libbey Eurotext, 1997,- p. 13-33.-

16. BATES D., BARKHOF F., CLANET M., EBERS G., FIESCHI C., FREDERIKSON S., HOHFELD R., JONES R., LUCAS K., REDER A.

The Epidemiology and Aetiology of Multiple Sclerosis.
In: The Diagnosis of Multiple Sclerosis.
MS forum 1994.
Eds Professional Postgraduate Services Europe Ltd.,- p. 2-6.-

17. GOLDBERG P.

Multiple Sclerosis: Vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence (a viewpoint). Part 1: Sunlight, dietary factors and epidemiology.
Int J Environ Studies 1974;6:19-27.

18. YAOUANQ J., SEMANA G., EICHENBAUM S., QUELVENNEC E., ROTH M.P., CLANET M., EDAN G., CLERGET-DARPOUX F.

Evidence for linkage disequilibrium between HLA DRB1 gene and multiple sclerosis.
Science 1997;267:664-665.

19. CLANET M., FONTAINE B., AZAIS-VUILLEMIN C., BRASSAT D.

Epidémiologie et génétique.
In : Affections démyélinisantes Neuro-immunologie et Clinique.
Rueil – Malmaison : Initiatives Santé, 1999,- p. 149-159.-

20. HILLERT J.

Human leukocyte antigen studies in multiple sclerosis.
Ann Neurol 1994;36:S15-S17.

21. LYON-CAEN O., CLANET M.

Immunologie.
In : La sclérose en plaques.
Paris : John Libbey Eurotext, 1997,- p. 63-71.-

22. SADOVNICK A.D., BULMAN D., EBERS G.C.

Parent child concordance in multiple sclerosis.
Ann Neurol 1991;29:252-255.

23. SADOVNICK A.D., EBERS G.C.

Genetics of multiple sclerosis in British Columbia and throughout the Canada.
Ann Neurol 1994;36:S18-S21.

24. MUMFORD C.J., WOOD N.W., KELLAR-WOOD H., THORPE J.W., MILLER D.H., COMPSTON D.A.

The British Isles survey of multiple sclerosis in twins.
Neurology 1994;44:11-15.

25. LIBLAU R., FONTAINE B.

Environnement, génétique et immunologie dans la sclérose en plaques.
La revue du Prat, 1999, 49:1853-1860.

26. COMPSTON A.

Genetic susceptibility to multiple sclerosis.
In: McAlpine's Multiple Sclerosis.
London: Churchill Livingstone, 1998,- p. 101-115.-

27. KURZTKE J.F.

The epidemiology of multiple sclerosis.
In: Raine CD, Mc Fayrland HF, Tourtelotte WW, eds. Multiple sclerosis, clinical and pathological basis.
London: Chapman & Hall Medical, 1997,- p. 91-140.-

28. MARTIN R., MCFARLAND H.F.

Immunology of Multiple Sclerosis and Experimental Allergic Encephalomyelitis.
In: Multiple Sclerosis: Clinical and pathogenetic basis. Edited by Cedric S. Raine, Henry F. McFarland and Wallace W. Tourtellotte.
London: Chapman & Hall, 1997,- p. 222.-

29. BROSNAN C., RAINE C.

Mechanisms of immune injury in multiple sclerosis.
Brain Pathol 1996;6:243-257.

30. OFFENBACHER H., FAZEKAS F., SCHMIDT R., FREIDL W., FLOOH E., PAYER F., LECHNER H.

Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS.
Neurology 1993;43:905-909.

31. STONE L.A., SMITH M.E., ALBERT P.S., BASH C.N., MALONI H., FRANCK J.A., MCFARLAND H.F.

Blood-brain barrier disruption on contrast-enhanced MRI in patients with mild relapsing-remitting multiple sclerosis.
Neurology 1995;45:1122-1126.

32. RIECKMANN P., ALTENHOFEN B., RIEGEL A., BAUDEWIG J., FELGENHAUER K.

Soluble adhesion molecules (sVCAM-1 and sICAM-1) in cerebrospinal fluid and serum correlate with MRI activity in multiple sclerosis.
Ann Neurol 1997;41:326-333.

33. LYON-CAEN O., CLANET M.

Diagnostic.

In : La sclérose en plaques.

Paris : John Libbey Eurotext, 1997,- p. 83-107.-

34. SCHUMACHER G.A., BEEBE G., KIBLER R.E., KURLAND L.T., KURTZKE J.F., MCDOWELL F., NAGLER B., SIBLEY W.A., TOURTELOTTE W.W., WILLMON T.L.

Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis.

Ann NY Acad Sci 1965;122:552-568.

35. POSER C.M., PATY D.W., SCHEINBERG L., MCDONALD I., DAVIS F.A., EBERS G.C., JOHNSON K.P., SIBLEY W.A., SILBERBERG D.H., TOURTELOTTE W.W.

New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols.

Ann Neurol 1983;13:227-231.

36. LUBETZKI C., FONTAINE B., LYON-CAEN O.

Diagnostic clinique et évolution de la sclérose en plaques.

In : Affections démyélinisantes Neuro-immunologie et Clinique.

Rueil – Malmaison : Initiatives Santé, 1999,- p. 161-175.-

37. MATTHEWS B.

Symptoms and signs of multiple sclerosis.

In: McAlpine's Multiple Sclerosis.

London: Churchill Livingstone 1998,- p.145-190.-

38. CONFAVREUX C., AIMARD G., DEVIC M.

Course and progress of multiple sclerosis assessed by the computerized data progressing of 349 patients.

Brain 1980;103:281-300.

39. KURTZKE J.F.

Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).

Neurology 1983;33:1444-1452.

40. FREDERIKSON S.

CSF-abnormalities and MS diagnosis.

Int MSJ 1994;1:69-71.

41. BARKHOF F., FILIPPI M.

Can MRI be a predictor of long-term clinical outcome for MS?

Int MSJ 1995;2:4-9.

42. ANDERSSON M., ALVAREZ-CERMENO J., BERNARDI G., COGATO I., FREDMAN P., FREDRIKSEN J., FREDRIKSON S., GALLO P., GRIMALDI L.M., GRØNNING M., KEIR G., LAMERS K., LINK H., MAGALHÃES A., MASSARO A.R., ÖHMAN S., REIBER H., RÖNNBÄCK L., SCHLUEP M., SCHULLER E., SINDIC C.J.M., THOMPSON E.J., TROJANO M., WURSTER U.

Cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report.

J Neurol Neurosurg Psych 1994;57:897-902.

43. STENDHAL-BRODIN L., LINK H.

Optic neuritis: oligoclonal bands increase the risk of multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand 1983;67:301-304.

44. TOURBAH A., LYON-CAEN O.

Examens complémentaires.
In : Affections Démyélinisantes Neuro-immunologie et Clinique.
Paris : Initiatives Santé, 1999,- p. 177-189.-

45. LYON-CAEN O., CLANET M.

Examens complémentaires.
In : La sclérose en plaques.
Paris : John Libbey Eurotext, 1997,- p. 109-124.-

46. HUME A.L., WAXMAN S.G.

Evoked potentials in suspected multiple sclerosis: diagnosis value and prediction of clinical course.
J Neurol Sci 1988;83:191-210.

47. PATY D.W.

Magnetic resonance in multiple sclerosis.
Curr Opin Neurol Neurosurg 1993;6:202-208.

48. MCDONALD W.-I.

Diagnostic methods and investigation in multiple sclerosis.
In: McAlpine's Multiple Sclerosis.
London, Churchill Livingstone 1998,- p. 252-267.-

49. TRUYEN L., VAN WAESBERGHE J.H.T.M., VAN WALDERVEEN M.A.A., VAN OOSTEN B.W., POLMAN C.H., HOMMES O.R., ADÈR H.J.A., BARKHOF F.

Accumulation of hypointense lesions (black holes) on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis.
Neurology 1996;47:1469-1476.

50. UHLENBROCK D., SEHLEN S.

The value of T1-weighted images in the differentiation between MS, white matter lesions, and subcortical arteriosclerotic encephalopathy (SAE).
Neuroradiology 1989;13:227-231.

51. O'RIORDAN J.I., THOMPSON A.J., RUDGE P.

The long term risk of multiple sclerosis following clinically isolated syndromes of the central nervous system.
Neurology 1996;243 (suppl 2):S33. Abstract 173.

52. MORRISSEY S.P., MILLER D.H., KENDALL B.E., KINGSLEY D.P.E., KELLY M.A., FRANCIS D.A., MACMANUS D.G., MCDONALD W.I.

The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study.
Brain 1993;116:135-146.

53. VAN WALDERVEEN M.A., BARKHOF F., HOMMES O.R., POLMAN C.H., TOBI H., FREQUIN S.T.F.M., VALK J.

Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images.
Neurology 1995;45:1684-1690.

54. NAUTA J.J.P., THOMPSON A.J., BARKHOF F., MILLER D.H.

Magnetic resonance imaging in monitoring treatment of multiple sclerosis patients: statistical power of parallel groups and crossover designs.
J Neurol Sci 1994;122:6-14.

55. MCFARLAND H.F., FRANK J.A., ALBERT P.S., SMITH M.E., MARTIN R., HARRIS J.O., PATRONAS N., MALONI H., MCFARLIN D.E.

Using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging lesions to monitor disease activity in multiple sclerosis.
Ann Neurol 1992;32:758-766.

56. COMPSTON A.

Methylprednisolone and multiple sclerosis.
Arch Neurol 1988;45:669-670.

57. BECK R.W., CLEARY P.A., TROBE J.D., KAUFMAN D.I., KUPERSMITH M.J., PATY D.W., BROWN C.H.

The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group.
Comment in: N Engl J Med 1993;329:1764-1769.

58. BERGER E., RUMBACH L.

Les nouvelles stratégies thérapeutiques au cours de la sclérose en plaques.
Rev Med Interne 1999 Aug ;20 Suppl 3:346s-350s.

59. BESSON G., CARPENTIER F.

Nouvelles thérapeutiques de la sclérose en plaques.
Presse Med 1998 Dec 12 ;27:2032-2035.

60. BROCHET B.

Immunosuppression non spécifique et sclérose en plaques.
Rev Neurol (Paris) 1998 Sep ;154:629-634.

61. YUDKIN P.L., ELLISON G.N., GHEZZI A., GOODKIN D.E., HUGHES R.A., MCPHERSON K., MERTIN J., MILANESE C.

Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis.
Lancet 1991;338:1051-1055.

62. PALACE J., ROTHWELL P.

New treatments and azathioprine in multiple sclerosis.
Lancet 1997;350:261.

63. WEINER H., MACKIN G.A., ORAV E.G., HAFLER D.A., DAWSON D.M., LAPIERRE Y., HERNDON R., LEHRICH J.R., HAUSER S.L., TUREL A.

Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis. Final report of the North-East Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group.
Neurology 1993;43:910-918.

64. GOODKIN D.E., RUDICK R.A., VANDERBRUG MEDENDORP S., DAUGHTRY M.M., SCHWETZ K.M., VAN DYKE C.

Low dose (7,5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis.
Ann Neurol 1995;37:30-40.

65. CONFAVREUX C., GRIMAUD J., MOREAU T.

Traitements de la sclérose en plaques.

In : Affections Démyélinisantes Neuro-immunologie et Clinique.

Rueil – Malmaison : Initiatives Santé, 1999,- p. 199-232.-

66. IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP

Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis.

Neurology 1995;45:1277-1285.

67. JACOBS L., COOKFAIR D.L., RUDICK R.A., HERNDON R.M., RICHERT J.R., SALAZAR A.M., FISCHER J.S., GOODKIN D.E., GRANGER C.V., SIMON J.H., ALAM J.J., BARTOZAK D.M., BOURDETTE D.N., BRAIMAN J., BROWNSCHIEDLE C.M., COATS M.E., COHAN S.L., DOUGHERTY D.S., KINKEL R.P., MASS M.K., MUNSCHAUER F.E. 3RD, PRIORE R.L., PULLICINO P.M., SCHEROKMAN B.J., WHITHAM R.H.

Intramuscular recombinant beta-1a interferon for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group.

Ann Neurol 1996;39:285-294.

68. EUROPEAN STUDY GROUP ON INTERFERON BETA-1B IN SECONDARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS

Placebo-controlled multicenter randomised trial of interferon beta-1b in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis.

Lancet 1998;352:1491-1497.

69. HUGHES R.A.C. AND THE SPECTRIMS GROUP

Relapsing versus non relapsing SPMS: Different prognosis in response to interferon therapy in the SPECTRIMS-study.

Neurology 2000;54;7 Suppl 3:S38.003.

70. JOHNSON K.P., BROOKS B.R., COHEN J.A. AND THE COPOLYMER 1 MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP

Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis.

Neurology 1995;45:1268-1276.

71. ACHIRON A., PRAS E., GILAD R., MELAMED E.

Open controlled therapeutic trial of intravenous immune globulins in relapsing-remitting multiple sclerosis.

Arch Neurol 1992;49:1233-1236.

72. ABRAMSKI O., LEHMANN D., KARUSSIS D.

Immunomodulation with linomide: possible novel therapy for multiple sclerosis.
Multiple Sclerosis 1996;2:206-210.

73. HARTUNG H.P., GONSETTE R., MORRISSEY S., KRAPP H., FAZEKAS F.

Mitoxantrone.

In: Multiple Sclerosis Therapeutics by Rudick RA and Goodkin Martin DE.
London: Dunitz, 1999,- p. 335-348.-

74. LEVINE S., SALTZAM A.

Regional suppression, therapy after onset and prevention of relapses in experimental allergic encephalomyelitis by mitoxantrone.

J Neuroimmunol 1986;13:175-181.

75. LUBLIN F.D., LAVASA M., VITI C., KNOBLER R.L.

Suppression of acute and relapsing experimental allergic encephalomyelitis with mitoxantrone.

Clin Immunol Immunopathol 1987;45:122-128.

76. GORCZYCA W., GONG J., ARDELT B., TRAGANOS F., DARZYNKIEWICZ Z.

The cell cycle related differences in susceptibility of HL-60 cells to apoptosis induced by various antitumor agents.

Cancer Res 1993;53:3186-3192.

77. KAPUSCINSKI J., DARZYNKIEWICZ Z.

Condensation of nucleic acids by intercalating aromatic cations.

Proc Natl Acad Sci U S A 1984;81:7368-7372.

78. FOX M.E., SMITH P.J.

Long-term inhibition of DNA synthesis and the persistence of trapped topoisomerase II complexes in determining the toxicity of the antitumor DNA intercalators mAMSA and mitoxantrone.

Cancer Res 1990;50:5813-5818.

79. FIDLER J.M., QUIN DE JOY S., SMITH III F.R., GIBBONS J.J.

Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. Non-specific adherent suppressor cell derived from mitoxantrone treated mice.

J Immunol 1986;136:2747-2754.

80. FIDLER J.M., QUIN DE JOY S., GIBBONS J.J.

Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. Suppression of B lymphocyte function.

J Immunol 1986;137:727-732.

81. GBADAMOSI J.G., HEESSEN C.H., BUHMANN C.B., MOENCH A.M., TESSMER W.T., HAAG F.H.

Effects of mitoxantrone on multiple sclerosis patient's lymphocyte subpopulations, immunoglobuline and TNF alpha production.

J of Neurol 2000;247 (suppl 13), P 563.

82. NOVANTRONE

In: Vidal 2000, Le Dictionnaire

Paris: Editions du Vidal, 2000,- p. 1321.-

- 83. HARPER-WYNNE C., ENGLISH J., MEYER L., BOWER M., ARCHER C., SINNETT H.D., LOWDELL C., COOMBES R.C.**
Randomized trial to compare the efficacy and toxicity of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) with methotrexate mitoxantrone (MM) in advanced carcinoma of the breast.
Br J Cancer 1999;81:316-322.
- 84. OSOBA D., TANNOCK I.F., ERNST D.S., NEVILLE A.J.**
Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisolone alone or mitoxantrone and prednisone.
J Clin Oncol 1999;17:1654-1663.
- 85. ADVANI R., VISANI G., MILLIGAN D., SABA H., TALLMAN M., ROWE J.M., WIERNIK P.H., RAMEK J., DUGAN K., LUM B., VILLENA J., DAVIS E., PAIETTA E., LITCHMAN M., COVELLI A., SIKIC B., GREENBERG P.**
Treatment of poor prognosis AML patients using PSC833 (valsopodar) plus mitoxantrone, etoposide, and cytarabine (PSC-MEC).
Adv Exp Med Biol 1999;457:47-56.
- 86. SILVER R.T., CASE D.C. JR, WHEELER R.H., MILLER T.P., STEIN R.S., STUART J.J., PETERSON B.A., RIVKIN S.E., GOLOMB H.M.**
Multicenter clinical trial of mitoxantrone in non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease.
J Clin Oncol 1991;9:754-761.
- 87. POSNER L.E., DUKART G., GOLDBERG J., BERNSTEIN T., CARTWRIGHT K.**
Mitoxantrone: an overview of safety and toxicity.
Invest New Drugs 1985;3:123-132.
- 88. CRAUSTE-MANCIET S., FAURE P., MADELAINE I., SAULNIER J.L.**
Dossier du Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier. Anticancéreux. Utilisation pratique de la Mitoxantrone.
Paris : Kaiser JM, 1992,- p. 99-100.-
- 89. DE CASTRO S., CARTONI D., MILLEFIORINI E., FUNARO S., GASPERINI C., MORINO S., TALLARICO D., BENI S.**
Noninvasive assessment of mitoxantrone cardiotoxicity in relapsing-remitting multiple sclerosis.
J Clin Pharmacol 1995;35:627-632.
- 90. LEVY R.J., SPARANO J.A., KHAN G.**
Rhabdomyolysis: an unusual complication of cytotoxic chemotherapy.
Med Oncol 1995;12:219-222.
- 91. CHAPLAIN G., MILAN C., SGRO C., CARLI P.M., BONITHON-KOPP C.**
Increased risk of acute leukemia after adjuvant chemotherapy for breast cancer: a population-based study.
J Clin Oncol 2000;18:2836-2842.
- 92. GONSETTE R.E., DEMONTY L.**
Immunosuppression with mitoxantrone in multiple sclerosis: a pilot study for 2 years in 22 patients.
Neurology 1990;40(suppl 1):261.

93. CURSIEFEN S., FLACHENECKER P., RIECKMANN P., TOYKA K.V.

Mitoxantrone (Novantron) in therapy of severe multiple sclerosis. A retrospective study of 15 patients.

Nervenarzt 1999;70:723-731.

94. KAPPOS L., GOLD R., KUNSTLER E., ROHRBACH E., HEUN R., STÄDT D., HOFMANN E.

Mitoxantrone (MX) in the treatment of rapidly progressive multiple sclerosis: a pilot study with serial gadolinium (GD)-enhanced MRI.

Neurology 1990;40(suppl 1):261.

95. NOSEWORHTY J.H., LEE D., PENMAN M., HOPKINS M., VANDERVOORT M.K., KARLIK S.J., RICE G.P.A., EBERS G.C.

A phase II evaluation of mitoxantrone in the treatment of progressive multiple sclerosis.

Neurology 1991;41(suppl 1):146.

96. NOSEWORTHY J.H., HOPKINS M.B., VANDERVOORT M.K., KARLIK S.J., LEE D.H., PENMAN M., RICE G.P.A., GRINWICH K.D., CAUVIER H., HARRIS B.J., EBERS G.C.

An open-trial evaluation of mitoxantrone in the treatment of progressive MS.

Neurology 1993;43:1401-1406.

97. MAUCH E., KORNHUBER H.H., KRAPF H., FETZER U., LAUFEN H.

Treatment of multiple sclerosis with mitoxantrone.

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1992;242:96-102.

98. MAUCH E., KORNHUBER H.H.

Immunosuppressive therapy of multiple sclerosis with mitoxantrone.

Fortschr Neurol Psychiatr 1993;61:410-417.

99. KRAPF H., MAUCH E., FETZER U., LAUFEN H., KORNHUBER H.H.

Serial gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone.

Neuroradiology 1995;37:113-9.

100. BASTIANELLO S., POZZILLI C., D'ANDREA F., MILLEFIORINI E., TROJANO M., MORINO S., GASPERINI C., BOZZAO A., GALLUCCI M., ANDREULA C., BOZZAO L., GAMBI D., PRENCIPE M.

A controlled trial of mitoxantrone in multiple sclerosis: serial MRI evaluation at one year.

Can J Neurol Sci 1994;21:266-270.

101. EDAN G. FOR THE «FRENCH AND BRITISH MULTIPLE SCLEROSIS MITOXANTRONE TRIAL GROUP »

Mitoxantrone in MS with a very active disease course (summary).

Multiple Sclerosis 1996;1:333-334.

102. EDAN G., MILLER D., CLANET M., CONFAVREUX C., LYON-CAEN O., LUBETZKI C., BROCHET B., BERRY I., ROLLAND Y., FROMENT J.C., DOUSSET V., CABANIS E., IBA-ZIZEN M.T., GANDON J.M., LAI H.M., MOSELEY I., SABOURAUD O.

Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria.

J Neurol Neurosurg Psych 1997;62:112-118.

103. MILLEFIORINI E., GASPERINI C., POZZILLI C., D'ANDREA F., BASTIANELLO S., TROJANO M., MORINO S., BRESCIA MORRA V., BOZZAO A., CALO' A., BERNINI M.L., GAMBI D., PRENCIPE M.

Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome.

J Neurol 1997;244:153-159.

104. HARTUNG H.P., GONSETTE R. AND THE MIMS-STUDY GROUP

Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized, observer-blind european phase III multicenter study – clinical results.

Multiple Sclerosis 1998;4:325.

105. KRAPF H., MORRISSEY S.P., ZENKER O., GONSETTE R., HARTUNG H.P. AND THE MIMS-STUDY GROUP

Mitoxantrone in progressive MS: a placebo-controlled, randomised, observer-blind European phase III multicenter study-MRI results.

Multiple Sclerosis 1998;4:380.

106. KRAPF H., MORRISSEY S.P., ZENKER O., ZWINGERS T., GONSETTE R. AND THE MIMS-STUDY GROUP

Mitoxantrone in Progressive Multiple Sclerosis: MRI Results of the European Phase III Trial.

Neurology 1999;52 (suppl 2):A495.

107. EDAN G., COUSTANS M.

L'immunosuppression est-elle une stratégie thérapeutique d'avenir dans la sclérose en plaques?

Pathol Biol 2000;48:114-120.

108. CONFAVREUX C., COMPSTON D.A.S., HOMMES O.R., MCDONALD W.I., THOMPSON A.J.

EDMUS, a European database for multiple sclerosis.

J Neurol Neurosurg Psych 1992;55:671-676.

109. LUBLIN F.D., REINGOLD S.C.

Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey.

Neurology 1997;46:907-911.

110. CRAUSTE-MANCIET S.

Dossier du Centre National d'Information sur le Médicament. Evaluation Thérapeutique : Cytotoxiques.

Effets toxiques aigus et subaigus des cytotoxiques : cotation OMS.

Paris : Kaiser JM, 1998,XIX ;2-3 :-p. 370-371.-

111. MESAROŠ Š., LEVIC Z., DRULOVIC J., STOJSAVLJEVIC N., DUJMOVIC I.

Treatment of multiple sclerosis with mitoxantrone.

Multiple Sclerosis 1998;4:387.

112. REESS J., EISENMANN S., MAUCH E.

Results of an open study with 75 MS-patients treated with mitoxantrone.

Multiple Sclerosis 1998;4:382.

113. HANEMANN C.O., KLEINSCHMIDT A., REIFENBERGER G., FREUND H.J., SEITZ R.J.

Balo's concentric sclerosis followed by MRI and positron emission tomography. *Neuroradiology* 1993;35:578-580.

114. TSELIS A.C., LISAK R.P.

Multiple Sclerosis: Therapeutic Update. *Arch Neurol* 1999;56:277-280.

115. SPULER S., HOHLFELD R.

Current therapy of multiple sclerosis: mitoxantrone. *Nervenarzt* 1994;65:136-138.

116. VASS K., SCHMIED M.

Current therapy of multiple sclerosis. *Wien Med Wochenschr* 1996;146:514-519.

117. GONSETTE R.E.

Mitoxantrone immunotherapy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1996;1:329-332.

118. CAZZATO G., ANTONELLO R.M., ZORZON M., TORRE P., ZIVADINOV R., MORETTI R., MONTI BRAGADIN L., DE MASI R., NASUELLI D.

Treatment of multiple sclerosis. The present and the future. Study Group on Diagnosis and Therapy of Multiple Sclerosis. *Recenti Prog Med* 1999;90:538-544.

119. WEINSTOCK-GUTTMAN B., JACOBS L.D.

What is new in the treatment of multiple sclerosis? *Drugs* 2000;59:401-410.

120. SMITH P.F., DARLINGTON C.L.

Recent developments in drug therapy for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1999;5:110-120.

121. BIELEKOVA B., MARTIN R.

Multiple Sclerosis: Immunotherapy. *Curr Treat Options Neurol* 1999;1:201-220.

122. JAIN K.K.

Evaluation of mitoxantrone for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:1139-1149.

123. Mitoxantrone receives multiple-sclerosis indication.

Am J Health Syst Pharm 2000;15;57:2038,2040.

124. CURSIEFEN S., FLACHENECKER P., TOYKA K.V., RIECKMANN P.

Escalating immunotherapy with mitoxantrone in patients with very active relapsing-remitting or progressive multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2000;43:186-187.

125. KERDONCUFF V., DE MARCO O., BRUNET P., LAURENT M., COUSTANS M., EDAN G.

Evaluation of cardiac side effect in 103 MS patients treated with mitoxantrone.
Rev Neurol 2000;156 (suppl 3):3S132.

126. VICARI A.M., CICERI F., FOLLI F., LANZI R., COLOMBO B., COMI G., CAMBA L.

Acute promyelocytic leukemia following mitoxantrone as single agent for the treatment of multiple sclerosis.
Leukemia 1998;12:441-447.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Diagnostics différentiels de la SEP.

Atteinte diffuse du système nerveux central d'évolution parfois rémittente

- ◆ vasculite (lupus érythémateux disséminé, périartérite noueuse...)
- ◆ maladie de Behçet
- ◆ sarcoïdose
- ◆ CADASIL
- ◆ maladies mitochondriales
- ◆ cavernomatose cérébrale multiple
- ◆ lymphome
- ◆ Sida
- ◆ maladie de Lyme
- ◆ maladie de Whipple
- ◆ syphilis
- ◆ parasitoses

Affections systématisées d'évolution progressive

- ◆ sclérose combinée de la moelle (carence en vitamine B12)
- ◆ adrénomyélongueuropathie
- ◆ paraplégie spastique tropicale (HTLV-1)
- ◆ dégénérescence cérébelleuse ou spinocérébelleuse
- ◆ carence en vitamine E
- ◆ paraplégie spastique familiale

Atteinte focale pouvant parfois avoir une évolution rémittente

- ◆ tumeur bénigne ou maligne (notamment lymphome)
- ◆ malformation d'Arnold-Chiari

ANNEXE 2 :Critères diagnostiques de Schumacher *et al.*

1. L'examen clinique trouve des signes témoignant d'une atteinte du système nerveux central (SNC)
2. Les antécédents du patient comportent au moins deux atteintes différentes du SNC
3. L'atteinte du SNC témoigne d'une atteinte prédominant dans la substance blanche
4. L'évolution de l'atteinte du SNC correspond à une ou deux des modalités suivantes
 - au moins deux poussées séparées d'un intervalle de plus d'un mois, chaque poussée durant plus de vingt-quatre heures
 - évolution progressive ou en marche d'escalier sur une durée d'au moins six mois
5. L'âge du patient au début de sa maladie est compris entre 10 et 50 ans
6. Les symptômes et les signes ne connaissent pas de meilleure explication

ANNEXE 3 :Critères diagnostiques de Poser *et al.*

Catégorie	Poussées	Clinique	Paraclinique	LCR
A SEP définie cliniquement				
A1	2	2		
A2	2	1	et 1	
B SEP définie avec les examens de laboratoire				
B1	2	1	ou 1	
B2	1	2		oui
B3	1	1	et 1	oui
C SEP cliniquement probable				
C1	2	1		
C2	1	2		
C3	1	1	et 1	
D SEP probable définie avec les examens de laboratoire				
D1	1	1		oui

ANNEXE 4 :Échelle de handicap EDSS. D'après Kurtzke.

0. Examen neurologique normal (tous les paramètres fonctionnels (PF)) à 0; le niveau du handicap mental peut être coté à 1
- 1.0. Pas de handicap, signes minimaux dans un des PF (un niveau 1 sauf PF mental)
- 1.5. Pas de handicap, signes minimaux au niveau de plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental)
- 2.0. Handicap minimal au niveau de 2 PF (un niveau 2; les autres, niveaux 0 et 1)
- 2.5. Handicap minimal au niveau de 2 PF (deux niveaux 2 ;les autres, niveaux 0 et 1)
- 3.0. Handicap modéré au niveau d'un PF (un PF à 3 ;les autres à 0 et 1), pas de problème de déambulation
- 3.5. Pas de problème de déambulation, mais handicap modéré au niveau d'un PF (un 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 douze 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 m 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 m sans aide et sans repos
- 5.0. Déambulation sans aide et sans repos sur une distance d'environ 200 m, 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 le grade 4
- 5.5. Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 m, 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 100 m sans ou avec repos intermédiaire
- 6.5. Aide permanente et bilatérale (cane, canne anglaise, béquille) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter
- 7.0. Ne peut plus marcher plus de 5 m avec aide, essentiellement confiné au fauteuil roulant, fait avancer lui-même son fauteuil et effectue ses transferts, est au moins douze heures par jour au fauteuil roulant
- 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 au 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 manger et communiquer
- 9.5. Patient totalement impotent, ne peut plus parler ou avaler, ni communiquer
10. Décès lié à la SEP

ANNEXE 5 : EDMUS

SECRET 198805

<p>Source : European Database for Political Subjects.</p>		<p>IDENTIFICATION</p>													
<p>Person</p>															
Code Number :	[]	Maximal Number :	[]												
Suf name :	[]	First Name :	[]												
Maiden name :	[]	Gender :	<input type="radio"/> M <input type="radio"/> F												
Birth date :	[]														
<table border="1"> <tr> <td>Birth place</td> <td>Residence at present</td> <td>Present address :</td> </tr> <tr> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> </table>		Birth place	Residence at present	Present address :	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	<p>Phone :</p>	
Birth place	Residence at present	Present address :													
[]	[]	[]													
[]	[]	[]													
[]	[]	[]													
<p>City :</p>		<p>Date of first recruitment in the recruitment</p>													
<p>Country :</p>		<p>[]</p>													
<p>Registration number</p>		<p>Name/Address/Phone number</p>													
<p>[]</p>		<p>[]</p>													

Genetics

Twins : unknown yes no

Caucasoid : unknown yes no

if no, specify :

HLA typing done :

Other MS cases in the family ? unknown yes no

if yes, checked by a neurologist ? unknown yes no

Medical History

Pregnancies :

unknown yes no

if yes, specify (number, type, birth date) :

Other diseases :

unknown yes no

if yes, specify (auto-immune disease, HTA, cancer ...) :

Diseases liable to interfere with MS-related disability :

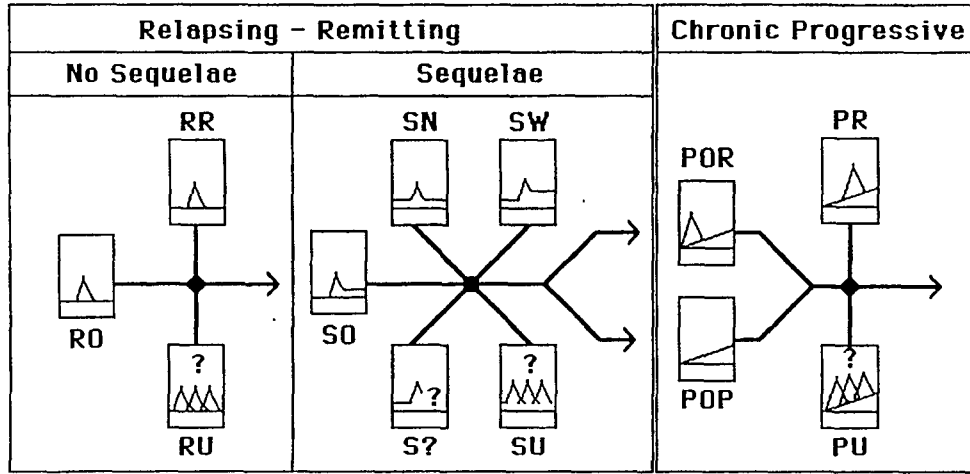
unknown yes no

if yes, specify :

Particular presentation at MS onset

unknown yes no

if yes, specify :



Date of event onset	Type	Symptoms													
		UK	LE - UE - SS - SP - SX	FM - FS - OM - YE - BB	ON	PS - MT	OT								
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EDMUS : European Database for Multiple Sclerosis.	COMMENTS	
Patient knowledge of diagnosis		
<input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> No		
Banking facilities		
Serum :	<input type="text"/>	CSF : <input type="text"/>
Cells :	<input type="text"/>	Nervous tissue : <input type="text"/>
Key words		
<input type="text"/>		
Comments		
<input type="text"/>		

EDMUS : European Database for Multiple Sclerosis.	DIAGNOSIS SYNOPSIS
<input type="checkbox"/> "Wait and See"	

MS - NON REVERSIBLE DISABILITY KEY-DATES

[Empty box for patient identification]

EIS (DSS adapted)

	Onset date
01. Signs only -----	[]
02. Ambulation - unrelated symptoms only -----	[]
03. Unable to run, unlimited walking -----	[]
04. Limited walking but without aid, > 500 m -----	[]
05. Limited walking but without aid, < 500 m -----	[]
06. Limited walking with cane(s) < 100 m -----	[]
07. Home restricted, ambulation by walls or furniture assistance -----	[]
08. Wheelchair restricted, no step, some use of arms, -----	[]
09. Bed ridden, transfer < 0 -----	[]

Decense

[Empty box for date]

MS related : unknown yes no

if no, specify : []

Pathological verification : unknown yes no

CURRENT STATUS : Clinical Scoring

Patient number :

Date :

Prospective Retrospective

Concurrent Relapse :
 Unknown Yes No

Current disability Level :
EIS (DSS adapted) :
Kurtzke EDSS scale :
Ambulation index :
Handicap scale :

Kurtzke functional systems :
Pyramidal : Cerebellar :
Brainstem : Sensory :
Sphincter : Visual :
Mental : Other :

Comments :

Date :

Patient number :

Type	Date of onset	Route		Stopping, if any, during the previous 3-months
		Oral	Parenteral	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Specify (daily dose, cumulative dose, side-effects, efficiency...)		<input type="text"/>		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Specify (daily dose, cumulative dose, side-effects, efficiency...)		<input type="text"/>		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Specify (daily dose, cumulative dose, side-effects, efficiency...)		<input type="text"/>		

June 1992

Date :

Patient number :

MRI

MS related abnormality :

Cerebrum : ND - +
Brainstem : ND - +
Cerebellum : ND - +
Spinal cord : ND - +
Optic nerve : ND - +

Periventricular
 White matter focal
 Strongly suggestive of MS

Enhancement : ND - +
If previous MRI, any change ? ND - +

MS - Unrelated abnormality

specify :

CT Scan

ND - +

Strongly suggestive of MS

Other exams

ANNEXE 6 : IRM

NOM, Prénom :

SEXE :

DATE NAISSANCE :

DATE IRM :

TECHNIQUE :

- 1 : T2 + FLAIR**
- 2 : T2 seul**
- 3 : flair seul**

T2 tronc :

T2 cervelet :

T2 souscortical :

T2 périventriculaire :

T2 corps calleux :

T1 soustentorial :

T1 sustentorial :

T1 corps calleux :

T1 prise de contraste :

(si nouvelle IRM : prise de contraste nouvelle :)

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	20
II. APPROCHE HISTORIQUE DE LA SEP.....	22
III. EPIDEMIOLOGIE ET ETIOLOGIE.....	27
III.1. Origine ethnique.....	27
III.2. Localisation géographique.....	27
III.3. Environnement.....	27
III.4. Age et sexe.....	28
III.5. Infection.....	28
III.6. Facteurs génétiques.....	28
III.7. Système immunitaire.....	29
IV. BARRIERE HEMATO – ENCEPHALIQUE.....	31
V. DIAGNOSTIC.....	34
V.1. Manifestations initiales de la maladie.....	34
V.1.1. Symptômes et signes sensitifs (37).....	34
V.1.2. Symptômes et signes moteurs.....	34
V.1.3. Symptômes et signes visuels.....	35
V.1.4. Atteinte des nerfs crâniens.....	35
V.1.5. Symptômes et signes cérébelleux.....	35
V.1.6. Autres manifestations cliniques.....	35
V.2. Histoire naturelle de la SEP.....	35
V.3. Critères diagnostiques de la SEP.....	36
V.4. Classification selon le handicap.....	36
V.5. Evolution.....	37
V.6. Quelques définitions.....	37
VI. EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	39
VI.1. Liquide céphalo-rachidien (40).....	39
VI.2. Potentiels évoqués (46).....	39
VI.3. Imagerie par résonance magnétique.....	39
VII. TRAITEMENTS DE LA SEP.....	43
VII.1. Traitement de la poussée.....	43
VII.2. Traitement de fond.....	43
VII.2.1. Immunosuppresseurs.....	43

➤ Azathioprine (61)	43
➤ Cyclophosphamide (63)	44
➤ Méthotrexate (64).....	44
➤ Cladribine (65)	44
VII.2.2. Immunomodulateurs.....	44
➤ Les interférons (IFN) (66,67)	44
➤ Copolymère 1 (70)	45
➤ Immunoglobulines intraveineuses (71)	45
➤ Linomide (72).....	46
VIII. MITOXANTRONE.....	48
VIII.1. Introduction	48
VIII.2. Mécanisme d'action	48
VIII.2.1. Action cytotoxique	48
VIII.2.2. Action immunosuppressive et immunomodulatrice.....	49
VIII.3. Pharmacocinétique (82).....	50
VIII.3.1. Absorption.....	50
VIII.3.2. Répartition.....	50
VIII.3.3. Demi-vie.....	50
VIII.3.4. Elimination.....	50
VIII.4. Propriétés pharmacologiques	50
VIII.5. Indications thérapeutiques.....	50
VIII.6. Effets secondaires.....	52
VIII.7. Effets sur la descendance	53
VIII.8. Pharmacodépendance	53
VIII.9. Précautions d'emploi.....	53
VIII.10. Contre-indications	54
VIII.11. Interactions	54
VIII.11.1. Associations contre-indiquées.....	54
VIII.11.2. Associations déconseillées	54
VIII.11.3. Associations nécessitant des précautions d'emploi (82).....	54
VIII.11.4. Associations à prendre en compte.....	54
IX. REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	57
IX.1. Gonsette <i>et al.</i> , 1990 (92,93).....	57
IX.2. Kappos <i>et al.</i> , 1990 (93,94).....	57
IX.3. Noseworthy <i>et al.</i> , 1991 (93,95).....	58

IX.4.	Noseworthy <i>et al.</i> , 1993 (93,96).....	59
IX.5.	Mauch <i>et al.</i> , 1992 (93,97,98)-Krapf <i>et al.</i> , 1995 (93,99).....	60
IX.6.	Bastianello <i>et al.</i> , 1994 (93,100).....	61
IX.7.	Edan <i>et al.</i> , 1997 (93,101,102).....	62
IX.8.	Millefiorini <i>et al.</i> , 1997 (89,93,103).....	63
IX.9.	Hartung <i>et al.</i> , 1998 (93,104) - Krapf <i>et al.</i> , 1998 (93,105,106).....	64
IX.10.	Cursiefen <i>et al.</i> , 1999 (93).....	64
IX.11.	Commentaires généraux (107).....	65
X.	MATERIEL ET METHODES.....	68
X.1.	Patients.....	68
X.2.	EDMUS.....	68
X.3.	IRM.....	69
X.4.	Base de données.....	70
XI.	RESULTATS.....	73
XI.1.	Description de la population.....	73
XI.1.1.	Données cliniques générales.....	73
XI.1.2.	Données évolutives.....	74
XI.1.3.	Données radiologiques générales.....	75
	➤ Première IRM.....	75
	➤ Deuxième IRM.....	75
	➤ Troisième IRM.....	76
	➤ Quatrième IRM.....	76
	➤ Cinquième IRM.....	76
XI.2.	Résultats en fonction du sexe.....	77
XI.2.1.	Données cliniques.....	77
XI.2.2.	Données évolutives.....	78
XI.2.3.	Données radiologiques.....	79
XI.3.	Résultats en fonction du tableau clinique initial.....	80
XI.3.1.	Données cliniques.....	80
XI.3.2.	Données évolutives.....	81
XI.3.3.	Données radiologiques.....	82
XI.4.	Résultats en fonction du tableau clinique ultérieur.....	83
XI.4.1.	Données cliniques.....	83
XI.4.2.	Données évolutives.....	84
XI.4.3.	Données radiologiques.....	85

XI.5. Résultats de la thérapeutique.....	86
XI.6. Analyse multivariée avec méthode de régression logistique	88
XI.7. Effets secondaires rencontrés dans notre série nancéenne	90
XII. DISCUSSION	93
XII.1. Données IRM	93
XII.2. Représentativité de l'échantillon étudié	93
XII.3. Place de la mitoxantrone dans l'arsenal thérapeutique	94
XII.3.1. Formes rémittentes avec ou sans séquelles	95
XII.3.2. Formes secondairement progressives.....	96
XII.3.3. Formes primaires progressives.....	97
XII.3.4. SEP avec ou sans critères radiologiques d'évolutivité.....	97
XII.4. Profil patient idéal	98
XII.5. Effets secondaires rencontrés dans notre série nancéenne	98
XII.6. Efficacité de la mitoxantrone à plus long terme.....	99
XIII. CONCLUSION.....	102
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	104

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Diagnostics différentiels de la SEP.	118
ANNEXE 2 : Critères diagnostiques de Schumacher et al.....	119
ANNEXE 3 : Critères diagnostiques de Poser et al.....	120
ANNEXE 4 : Échelle de handicap EDSS. D'après Kurtzke.....	121
ANNEXE 5 : EDMUS	122
ANNEXE 6 : IRM	130

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : données cliniques générales.....	74
Tableau 2 : évolution de la maladie population globale	75
Tableau 3 : données radiologiques générales.....	77
Tableau 4 : données cliniques en fonction du sexe	78
Tableau 5 : données évolutives en fonction du sexe	79
Tableau 6 : données radiologiques en fonction du sexe	79
Tableau 7 : données cliniques en fonction du tableau clinique initial.....	81
Tableau 8 : données évolutives en fonction du tableau clinique initial	82
Tableau 9 : données radiologiques en fonction du tableau clinique initial.....	82
Tableau 10 : données cliniques en fonction du tableau clinique ultérieur.....	84
Tableau 11 : données évolutives en fonction du tableau clinique ultérieur	85
Tableau 12 : données radiologiques en fonction du tableau clinique ultérieur.....	85
Tableau 13 : principales caractéristiques cliniques et IRM selon l'efficacité de la mitoxantrone.....	88
Tableau 14 : critères de décision pour apprécier l'efficacité prévisible de la mitoxantrone toutes formes cliniques confondues (présentés en risque relatif avec son intervalle de confiance)	90

VU

NANCY, le **14 FEVRIER 2001**

Le Président de Thèse

Professeur **M. WEBER**

NANCY, le **15 FEVRIER 2001**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **21 FEVRIER 2001**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I

Professeur **C. BURLET**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La mitoxantrone est un immunosuppresseur d'origine synthétique, découverte en 1978, surtout utilisé comme antinéoplasique dans le cancer du sein.

Très vite, ses actions immunosuppressives et immunomodulatrices ont été démontrées. Ceci rend son utilisation très intéressante dans la sclérose en plaques (SEP), caractérisée par une infiltration de la substance blanche du système nerveux central par des cellules inflammatoires, essentiellement des lymphocytes T.

La revue de la littérature des études réalisées jusqu'à maintenant démontrent une efficacité de la mitoxantrone sur les critères cliniques et IRM de l'activité de la maladie. Nous rapportons les résultats de notre étude rétrospective de 94 patients porteurs d'une SEP active. Ils ont bénéficié d'une perfusion mensuelle de mitoxantrone (20 mg) pendant 6 mois et d'une IRM avant et après le traitement.

Par plusieurs méthodes statistiques, nous avons essayé d'évaluer les facteurs prédictifs d'efficacité de la mitoxantrone. A l'aide d'une étude multivariée, les facteurs les plus pertinents à garder sont au nombre de 3 : la forme clinique de la maladie, le nombre de poussées dans les 2 ans précédant la mise en route du traitement et parmi elles surtout le nombre de poussées argumentant en faveur d'une localisation anatomique différente, l'existence d'une prise de contraste en IRM.

Nous concluons que les patients présentant une forme rémittente, avec au moins 3 poussées de localisation anatomique différente dans les 2 ans précédents et avec une prise de contraste en IRM, bénéficieront de la mitoxantrone. D'autres études sont nécessaires pour juger de l'efficacité à long terme.

TITRE EN ANGLAIS

Predictive factors of efficacy of mitoxantrone in multiple sclerosis.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2001

MOTS CLEFS : mitoxantrone, sclérose en plaques, facteurs prédictifs, efficacité

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 – VANDOEUVRE LES NANCY Cédex
