

Mitoxantrone dans le traitement des scléroses en plaques récurrentes-rémittentes et progressives : suivi à 10 ans d'une cohorte de 411 patients

Noémie Chartier

▶ **To cite this version:**

Noémie Chartier. Mitoxantrone dans le traitement des scléroses en plaques récurrentes-rémittentes et progressives : suivi à 10 ans d'une cohorte de 411 patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932157

HAL Id: hal-01932157
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932157

Submitted on 23 Nov 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-thesesexercice-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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE 2016 FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

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

par

Noémie CHARTIER

le 10 octobre 2016

MITOXANTRONE DANS LE TRAITEMENT DES SCLÉROSES EN PLAQUES RÉCURRENTES-RÉMITTENTES ET PROGRESSIVES : SUIVI À 10 ANS D'UNE COHORTE DE 411 PATIENTS

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur Marc DEBOUVERIE	Président
M. le Professeur René ANXIONNAT	Juge
Mme le Professeur Louise TYVAERT	Juge
M. le Docteur Guillaume MATHEY	Directeur

Président de l'Université de Lorraine:
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens
Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :
Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER
Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Chantal KOHLER
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

==========
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER Professeur Henry COUDANE

==========
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE Alain BERTRAND - Pierre BEY Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER - Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2ème sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)*** Professeur Christo CHRISTOV– Professeur Bernard FOLIGUET **3ème sous-section :** ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON
Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

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

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL - Professeur François MARCHAL
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*** Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER **2ème sous-section :** ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER
3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)***

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2ème sous-section : ***(Réanimation ; médecine d'urgence)***

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY **3ème sous-section :** ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*** Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

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

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)*** Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN **4ème sous-section :** ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

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

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*** Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET **3ème sous-section :** ***(Néphrologie)***

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)***

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

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

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3ème sous-section : ***(Médecine générale)***

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

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

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Sophie SIEGRIST

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Docteure Chantal KOHLER

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Jean-Marie ESCANYE

2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

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

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS *(stagiaire)*
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN *(stagiaire)*
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
2ème sous-section : ***(Réanimation ; Médecine d'urgence)***
Docteur Antoine KIMMOUN
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*** Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA **4ème sous-section :** ***(Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)***
Docteur Nicolas GIRERD

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
3ème sous-section : ***(Médecine générale)***
Docteure Elisabeth STEYER

54ème Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-Rhino-Laryngologie)***
Docteur Patrice GALLET

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER
7ème Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST
19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66ème Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE Docteur Jean-Michel MARTY

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) *Brown University, Providence (U.S.A)*
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982) *Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) *Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A) Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE) Professeur Duong Quang TRUNG (1997) *Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*
Professeur Daniel G. BICHET (2001) *Université de Montréal (Canada)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

À mon Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Marc DEBOUVERIE,

Professeur de Neurologie.

Vous me faites l‟honneur de présider ce jury de thèse.

Veuillez trouver ici l‟expression de ma reconnaissance pour votre accueil au sein du service de Neurologie du CHRU de Nancy.

Je vous remercie pour votre accompagnement tout au long de mon internat, qui a été riche en enseignements tant pratiques que théoriques. Je vous suis toute aussi reconnaissante pour le soutien et l‟aide que vous m‟avez apportés pour ce travail.

À mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur René ANXIONNAT,

Professeur de Radiologie.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici mes sincères remerciements et l'assurance de ma profonde estime à votre égard. Merci pour les multiples avis et enseignements dispensés pendant mon internat.

À mon Maître et Juge,

Madame le Professeur Louise TYVAERT,

Professeur de Neurologie,

Je vous adresse mes sincères remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail de thèse, et vous remercie de tout cœur pour tout ce que j'ai appris à vos côtés.

À mon Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Guillaume MATHEY,

Docteur en Neurologie,

Merci d'avoir été présent tout au long de l'élaboration de ce travail. Je te suis notamment reconnaissante pour ta disponibilité et ton éclairage quant aux aspects méthodologiques d'un travail de recherche. Ton accompagnement m'a permis d'être à la fois parrainée et autonome pour l'élaboration de cette thèse.

Aux personnes ayant participé à l'élaboration de ce travail,

À Monsieur Marc SOUDANT, pour la réalisation des statistiques et les explications quant aux résultats.

À ma sœur Solène et à Kévin, pour leurs relectures successives et leurs talents de mise en page.

À mes collègues de travail pendant mes années d'externat et d'internat,
Au service de Neurologie du CHR Metz-Mercy, qui m'a fait découvrir et aimer cette magnifique spécialité.
Au Docteur Etienne Godet, pour sa gentillesse et ses conseils. Grâce à vous j'ai pu changer de spécialité et m'épanouir professionnellement.
Au Service de médecine A de l'hôpital de Verdun, en particulier au Docteur Bindi, au Docteur Gilson et au Docteur Diarrassouba pour leur bienveillance, leur professionnalisme et leur gentillesse.
À mes anciens et actuels co-internes : Mathilde, Thomas, Nicolas, Nolwenn, Arnaud, Emmanuelle, Morgan, Marion, Mickael, Hélène, Mathieu, Anne-Laure, Walid, Julie, Guillaume, Jennifer, Claire, Clotilde
A tous les médecins seniors et assistants des équipes de Neurologie et de Neuroradiologie : j'ai beaucoup appris à vos côtés.
Aux équipes paramédicales de Neurologie et de Neuroradiologie qui m'ont aidée à grandir professionnellement, pour tous les moments (drôles et moins drôles) partagés avec vous.
A Kévin, à mes côtés chaque jour : cette thèse est aussi un peu la tienne ! Merci de m'avoir suivie à Nancy et maintenant plus au Sud pour de nouvelles aventures. Merci pour absolument tout.
À mes parents, pour m'avoir offert leur soutien et leur amour inconditionnel. Parce que la distance ne compte pas.
À mes grands-parents, qui m'ont transmis leurs valeurs.
À ma sœur, Solène, merci pour tes conseils avisés, pour ton soutien sans faille. Tu es la meilleure !
A ma famille, tout simplement. Je vous aime.
À mes amis nancéens et verdunois : Chloé (« excusez-moi Mademoiselle, vous avez quelque chose dans le dos »), Marie-Astrid, Hugo, Linda, Fatima, Thierry : vous allez me manquer !
A Sandrine, amie d'enfance, latiniste et cavalière
Au Professeur Denis Pezet, pour son amitié et ses précieux conseils
To Andrew Puddicombe, for helping out with allostasis overload.

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 ».

TABLE DES MATIÈRES

1 INTRODUCTION 17

1.1 GÉNÉRALITÉS 17

1.2 PHYSIOPATHOLOGIE 18

1.2.1 LYMPHOCYTES T 19

1.2.2 LYMPHOCYTES B 20

1.3 COURS ÉVOLUTIF 20

1.4 NOTION DE HANDICAP / EDSS 21

1.5 DUALITÉ ÉVOLUTIVE 22

1.6 POUSSÉES ET HANDICAP 23

1.7 NEDA 23

1.8 FORMES AGRESSIVES DE SEP 24

1.9 TRAITEMENTS DE FOND 25

1.9.1 IMMUNOMODULATEURS 25

1.9.2 IMMUNOSUPPRESSEURS 25

1.10 TRAITEMENT D'ESCALADE 26

1.11 TRAITEMENT D'INDUCTION 26

1.12 INDICATIONS DE LA MITOXANTRONE 27

1.13 MÉCANISME D'ACTION DE LA MITOXANTRONE 28

1.14 EFFETS SECONDAIRES 28

1.14.1 A COURT TERME 28

1.14.2 EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES 28

1.15 PRÉSENTATION DE LA COHORTE RELSEP 29

2 ARTICLE 30

2.1 INTRODUCTION 30

2.2 METHODS 31

2.2.1 STUDY POPULATION 31

2.2.2 TREATMENT PROTOCOL 32

2.2.3 OUTCOMES 32

2.2.4 STATISTICAL ANALYSIS 33

2.3 RESULTS 33

2.3.1 DEMOGRAPHICS AND FOLLOW-UP 33

2.3.2 RR FORMS 35
2.3.3 PROGRESSIVE FORMS 40
2.3.4 TREATMENT DISCONTINUATION 41
2.3.5 SAFETY PROFILE 41
2.4 DISCUSSION 42
2.5 CONCLUSION 46
3 CONCLUSION ET PERSPECTIVES 47
BIBLIOGRAPHIE 49
TABLE DES ILLUSTRATIONS 57
TABLE DES TABLEAUX 57
ANNEXE 58
INDEX 60

1 INTRODUCTION

1.1 GÉNÉRALITÉS

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire du système nerveux central, dont la physiopathologie est encore mal comprise. Elle affecte principalement des sujets jeunes, avec une nette prédominance féminine. Il s „agit d‟une maladie fréquente et invalidante : elle est la cause principale de handicap acquis non traumatique du sujet jeune. La présentation clinique et l‟évolutivité sont très hétérogènes, du fait de la dissémination spatiale et temporelle de l‟atteinte, variable d‟un patient à l‟autre.

Elle est caractérisée par l'existence de lésions multiples démyélinisantes et axonales disséminées dans le système nerveux central, et semble être la conséquence de deux processus : inflammatoire et neurodégénératif.

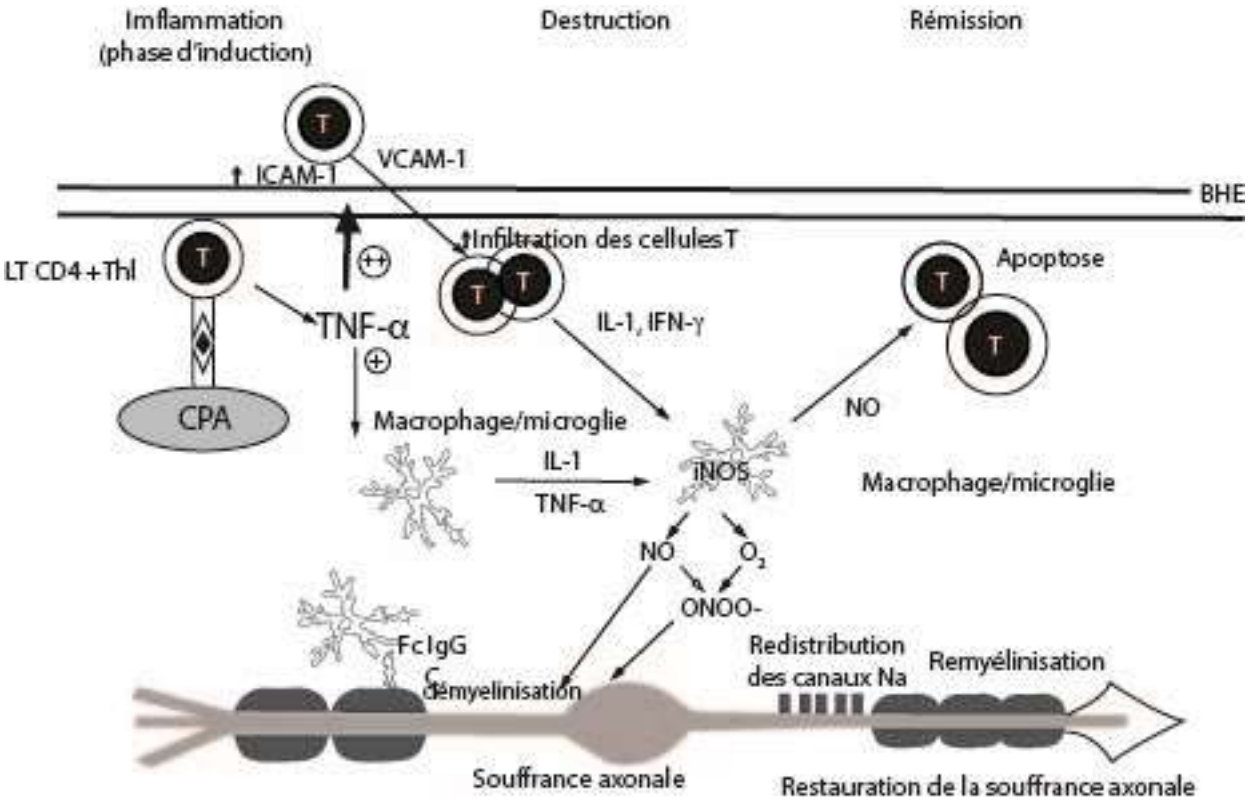
La recherche a permis de mettre en œuvre des stratégies de traitement de plus en plus nombreuses, tentant de s‟adapter le plus possible au profil du patient et au cours évolutif de la maladie.

On distingue deux grandes approches thérapeutiques : l‟induction et l‟escalade, chacune présentant ses avantages et inconvénients. La notion de « fenêtre de tir thérapeutique » est un paramètre majeur dans le choix du traitement : l‟instauration d‟une thérapeutique dans cette période de réceptivité optimale au traitement permettrait de retarder au maximum la progression lésionnelle, et la survenue d‟un seuil évolutif irréversible.

L‟évolution à long terme est un déterminant crucial de l‟impact médical, social et économique de la sclérose en plaques sur la société. En France, la maladie est reconnue comme enjeu de santé publique et s‟inscrit dans le plan des maladies neurodégénératives 2014-2019.

1.2 PHYSIOPATHOLOGIE

Il s'agit d'une pathologie dysimmunitaire inflammatoire du système nerveux central. Les données récentes montrent une grande diversité et une hétérogénéité interindividuelle alors qu'une certaine homogénéité intra-individuelle est décrite. Même si les lésions macroscopiques prédominent dans la substance blanche, l'ensemble du système nerveux central est touché. Deux grands mécanismes sont impliqués : la démyélinisation et la dégénérescence axonale.



MÉCANISMES LÉSIONNELS DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES (D'APRÈS GRASSIN, 2000). IL : INTERLEUKINE ; TNF : TUMOUR NECROSIS FACTOR ; ICAM : INTEGRIN CELLULAR ADHESION MOLECULE ; VCAM : VASCULAR CELLULAR ADHESION MOLECULE ; BHE : BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE : IGG : IMMUNOGLOBULINES G ; CPA : CELLULES PRÉSENTATRICES D'ANTIGÈNE ; NO : MONOXYDE D'AZOTE.

Les plaques de démyélinisation sont réparties dans l'ensemble du SNC, ce qui explique la diversité des présentations cliniques. La dégénérescence axonale est présente dans les zones atteintes et est corrélée à l'importance de l'inflammation.

Les premiers arguments impliquant le système immunitaire dans le développement de la SEP proviennent des modèles animaux d'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE)(1)(2).Ces modèles ont permis une découverte physiopathologique majeure : celle de l'implication des lymphocytes par l'objectivation de leur présence au sein des lésions de SEP, avec une répartition oligoclonale évoquant une sélection antigène-dépendante.

1.2.1 LYMPHOCYTES T

La première étape se situe loin du système nerveux, dans les organes lymphoïdes. La cellule présentatrice d'antigène, le plus souvent un macrophage, présente un antigène au lymphocyte T. Puis, se produit la différenciation et la prolifération des lymphocytes. Une fois que le contact avec l'antigène a été effectué, les lymphocytes T, vont ensuite s'engager dans la phase de différenciation où s'effectuent les choix entre la voie TH1 et TH2 et de prolifération.

En condition physiologique, la barrière hémato encéphalique (BHE) protège le système nerveux des invasions d'agents pathogènes et limite le passage des cellules immunitaires entre le sang périphérique et le SNC. La BHE et les lymphocytes expriment peu de molécules d'adhérence, les lymphocytes ne peuvent donc pas pénétrer dans le SNC en temps normal.

En condition inflammatoire, les lymphocytes T sont activés par des cellules présentatrices d'antigènes, et les molécules d'adhérence augmentent à leur surface (notamment les intégrines). Le mécanisme d'activation des lymphocytes T est encore incomplètement élucidé. Parmi les hypothèses physiopathologiques évoquées, on peut citer la théorie du mimétisme moléculaire (par réaction croisée avec certains virus), le rôle de super-antigènes ou encore un dysfonctionnement des mécanismes régulateurs (Cellules T reg). Lorsque la BHE perd son intégrité, elle laisse passer les cellules immunitaires auto-réactives au sein du parenchyme cérébral. La réponse dysimmunitaire est alors amplifiée : par relargage de nouveaux épitopes, activation de cytokines pro inflammatoires, ou encore par activation macrophagique et microgliale.

Le mécanisme dysimmunitaire évoluerait donc au cours du temps : l'atteinte débuterait en périphérie pour ensuite gagner le système nerveux central.

1.2.2 LYMPHOCYTES B

La sclérose en plaques est aussi une maladie du lymphocyte B, comme en témoigne la présence d'un profil oligoclonal dans le liquide céphalorachidien, lié à la synthèse intrathécale d'immunoglobulines par les plasmocytes. (Les plasmocytes sont des lymphocytes B différenciés capables de synthétiser des anticorps). La mise en évidence de follicules ectopiques dans les méninges dans le cadre de l'EAE et de la SEP secondairement progressive, ainsi que la découverte d'auto-anticorps dirigés contre différents épitopes du SNC sont des arguments supplémentaires quant à l'implication du lymphocyte B dans la pathogenèse de la SEP(2).

1.3 COURS ÉVOLUTIF

La poussée correspond à l'apparition de signes neurologiques ou à l'aggravation de signes préexistants, durant plus de vingt-quatre heures, en dehors de tout contexte fébrile, à plus d'un mois de la dernière poussée. La progression est définie par l'aggravation des signes durant six mois et plus.

La classification des formes évolutives de SEP, sur laquelle reposent les indications des traitements de fond, comprenait auparavant quatre formes :

- La forme rémittente (SEP-R), la plus fréquente, caractérisée par des poussées et des rémissions avec ou sans séquelles ;
- La forme progressive secondaire (SEP-SP) caractérisée par une évolution progressive du déficit neurologique, après une phase rémittente ; des poussées surajoutées sont possibles ;
- La forme progressive primaire (SEP-PP), caractérisée par une évolution progressive d'emblée sans poussée associée ni avant ni pendant cette progression ; des phases de plateau sont admises ;
- La forme progressive à rechutes (SEP-PR), caractérisée par une évolution progressive d'emblée émaillée de poussées.

Différentes études, dont celle de Vukusic *et al.*, ont suggéré que le phénotype clinique et l'évolution de la SEP sont essentiellement dépendants de l'âge des patients, et incitent à conclure à une conception unifiée de la maladie, au cours de

laquelle l'évolution progressive, qu'elle soit primaire ou secondaire, peut être considérée comme similaire(3).

Lublin et al., en 2013, ont proposé une révision de la classification (4).De nouvelles définitions ont été ajoutées :

- Les formes « avec ou sans progression » : leur évaluation est basée sur l'évolution radiologique au cours de l'année précédente.
- Les formes actives , non actives , ou indéterminées (non évaluées . Une forme active présente des signes d'activité clinique ou I M .
- La forme progressive à rechutes a disparu, remplacée par les formes PP actives et inactives.
- Enfin, il a été décidé que le terme de progression serait réservé aux formes progressives. Pour les formes rémittentes, on emploiera le terme « d'aggravation .

Ainsi, pour caractériser le cours évolutif, il faut préciser la forme (rémittente-récurrente ou progressive , l'activité et enfin la progression (primaire ou secondaire s'il s'agit d'une SEP progressive.

Le syndrome cliniquement isolé ou CIS, correspond à un début clinique et des signes de démyélinisation évoquant une SEP, mais sans les critères de dissémination temporelle nécessaires au diagnostic.

Le syndrome radiologiquement isolé ou I S, correspond à la découverte fortuite d'images évocatrices de lésions de SEP, sans traduction clinique.

La notion de RIS et de CIS amène la question de la précocité d'instauration d'un traitement de fond, lorsque le diagnostic de SEP n'est pas initialement posé.

1.4 NOTION DE HANDICAP / EDSS

L'échelle d'évaluation du handicap utilisée habituellement dans la SEP est l'Expanded Disability Status Scale ou EDSS (5) .Elle est basée sur la cotation de 8 scores fonctionnels (SF), correspondant aux principaux systèmes fonctionnels neurologiques : pyramidal, sensitif, cérébelleux, tronc cérébral, sphinctérien, visuel, mental, et autres (englobant toute autre perturbation imputable à la SEP . Ces

différents scores sont intégrés dans un score total allant de 0.0 à 10, et évoluant par 0.5(à l exception du premier palier, ne comprenant pas de demi-point).

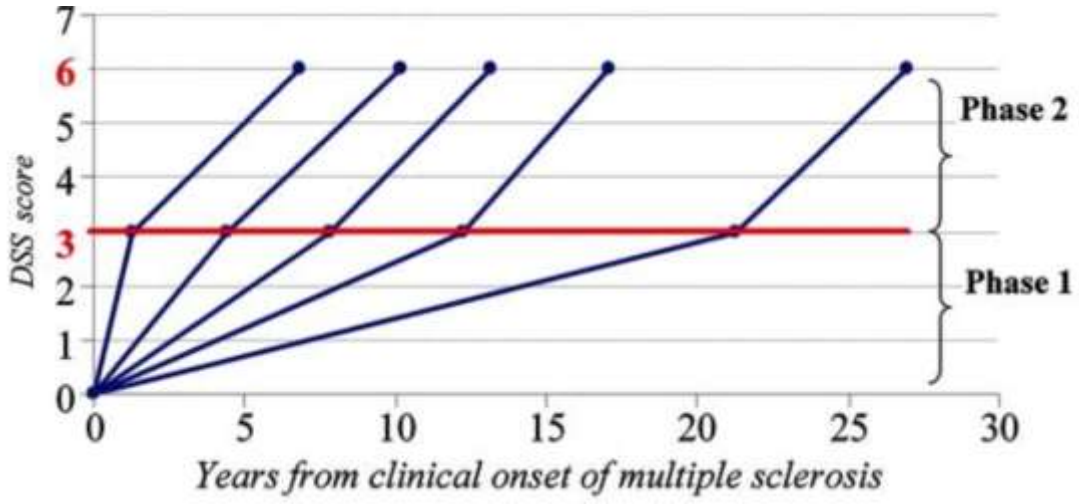
Les étapes de progression du handicap les plus remarquables sont :

- EDSS 0.0 : examen neurologique normal, sans aucune perturbation secondaire à la SEP
- EDSS 4.0 : limitation du périmètre de marche à 500m
- EDSS 6.0 : utilisation permanente et indispensable d une aide unilatérale à la marche
- EDSS 7.0 : utilisation du fauteuil roulant
- EDSS 9.0 : patient grabataire
- EDSS 10 : décès secondaire à la SEP.

(Voir Annexe 2 en page 58)

1.5 DUALITÉ ÉVOLUTIVE

Les travaux de Leray *et al.* ont fait naître une théorie de la « dualité évolutive » : avec une première phase dépendante de l'activité de la maladie jusqu'à un EDSS irréversible à 3 et une deuxième phase (EDSS>4) identique pour tous les patients, indépendante de la première et correspondant à un processus dégénératif autonome(6).



THÉORIE DE LA DUALITÉ ÉVOLUTIVE DE LA SEP SELON LERAY *ET AL.*

Dans ce concept, afin de modifier le cours évolutif de la pathologie et la progression du handicap, et retarder la survenue d'une étape évolutive « irréversible », les traitements de fond doivent avant tout pouvoir impacter la première phase. L'existence d'une telle fenêtre thérapeutique renforce également le principe du traitement précoce.

1.6 POUSSÉES ET HANDICAP

La valeur pronostique des poussées semble déterminée par leur risque élevé de laisser des séquelles, donc un handicap résiduel, à chaque nouvel évènement. Lublin *et al.* ont mis en évidence que 28 à 33% des poussées seraient à l'origine d'une augmentation d'un point d'EDSS(7). Un lien a été établi entre accumulation du handicap et nombre de poussées dans les deux à cinq ans après le premier évènement clinique évocateur de SEP. Il semble que les poussées aient moins de conséquences sur l'évolution à long terme au-delà de cette période. Pour les formes RR, une évolution plus rapide, vers des seuils de handicap toujours plus élevés, est associée à un délai de passage en forme SP plus court (6,8–10).

D'après Scalfari *et al.*, « le passage en forme SP est un élément clé du pronostic à long terme chez les patients RR, et retarder cet événement constitue un objectif thérapeutique majeur »(11).

1.7 NEDA

L'objectif est une absence d'activité de la maladie ou « NEDA » (No Evidence of Disease Activity (12).L'absence d'activité pathologique ou NEDA-3 est atteinte en présence de trois critères (13)(14) :

- Pas de poussée confirmée ;
- Pas d'activité IRM (nouvelles lésions T2 ou lésions T2 aggravées, lésions rehaussées par produit de contraste) ;
- Pas de progression avérée de l'invalidité (EDSS

L'application de ces trois paramètres est pertinente car il a été démontré que le taux initial de poussées ainsi que la charge lésionnelle initiale à l'IRM d'un patient sont corrélés avec son invalidité ultérieure (8)(15).

Les travaux de Jeffery *et al.* ont mis en évidence qu‟un taux plus élevé de perte de volume cérébral après 24 mois était associé à un risque accru de progression de l‟invalidité après 24 et 48 mois(16).

Le NEDA-4 intègre à ces critères cette notion de perte de volume cérébral, afin de garantir une évaluation plus globale du risque de progression.

La valeur-seuil pour la perte de volume cérébral a été définie comme une diminution annuelle du volume cérébral de 0,4% ou plus, étant donné que cette valeur est située entre la fourchette définie pour la perte de volume cérébral chez les sujets adultes sains et celle pour les patients atteints de SEP.

1.8 FORMES AGRESSIVES DE SEP

A ce jour, il n‟a pas été identifié de biomarqueur à visée pronostique de la maladie. Le clinicien manque de recommandations consensuelles permettant d‟identifier précisément et précocement les patients à risque de développer une SEP agressive.

Plusieurs études mettent en évidence que les patients présentant un nombre de poussées précoces élevé, avec des séquelles (menant ainsi à un EDSS élevé), de sexe masculin et d‟âge plus avancé, évoluent plus rapidement vers un EDSS de 4. (correspondant à une réduction du périmètre de marche à 500 m)(17–19).D‟autres travaux retrouvent qu‟un EDSS élevé (≥6 à 5 ans d‟évolution, un handicap important à l‟âge de 40 ans et une transition rapide en forme secondairement progressive sont également des critères prédictifs d „une évolution agressive(20–22).

Plus récemment, les travaux de Kaunzer *et al.* (2016) ont permis de proposer des critères prédictifs précoces de SEP agressive, dans l‟année qui suit les premiers symptômes :deux poussées (ou plus) et deux lésions (ou plus) prenant le gadolinium ou une poussée à l‟origine d‟un EDSS de 3 et deux lésions (ou plus prenant le gadolinium(23).

1.9 TRAITEMENTS DE FOND

Dans la littérature, ils sont souvent désignés par le terme « DMT » : Disease Modifying Therapies. Une SEP sera dite « active » si :

- Cliniquement, on observe une poussée ou une progression du handicap
- Radiologiquement, on assiste à l'apparition d'une nouvelle lésion en T2 ou une prise de contraste inflammatoire.

La majorité des traitements disponibles cible l'inflammation focale du système nerveux central, qui prédomine au stade initial de la maladie.

Il existe deux grands types de traitements de fond : les immunosuppresseurs et les immunomodulateurs.

1.9.1 IMMUNOMODULATEURS

- Interférons bêta-1b, et bêta-1a : commercialisés à la fin des années 90, ils constituèrent une avancée considérable dans le traitement des SEP RR, car aucun traitement n'était jusqu'alors disponible.
- Acétate de glatiramère : il a rejoint l'arsenal thérapeutique en 2003.

1.9.2 IMMUNOSUPPRESSEURS

1.9.2.1 Sélectifs

- Natalizumab (Autorisation de Mise sur le Marché(AMM) en 2006)
- Fingolimod (AMM en 2011)
- Alemtuzumab (AMM 2016)
- Rituximab
- Ocrelizumab

1.9.2.2 Non sélectifs

- Mitoxantrone (AMM en 2003)
- Mycophénolate mofetil (hors AMM)
- Azathioprine (hors AMM)
- Cyclophosphamide (hors AMM)

- Méthotrexate (hors AMM)

1.9.2.3 Les immunosuppresseurs « relatifs » oraux

- Tériflunomide (AMM en 2014)
- Diméthylfumarate (AMM en 2014)

1.9.2.4 Greffe de cellules souches hématopoiétiques autologues

Ce traitement n'a pas encore fait l'objet d'essais cliniques en France. Des études cliniques (phase I, phase II et phase III sont en cours dans d'autres pays.

Dans le cadre de notre étude, nous avons étudié les patients de notre registre ayant reçu de la mitoxantrone (MITOX) avant le 1er janvier 2006.

L'arsenal thérapeutique disponible en France, comme l'indique le paragraphe ci-dessus, avec les dates d'AMM, s'est depuis largement élargi. Les profils de tolérance et d'efficacité des différentes molécules disponibles incitent à définir des traitements de première, deuxième et troisième ligne. Deux grandes stratégies thérapeutiques s'opposent (24)(25)(26):

- Le traitement d'induction
- Le traitement d'escalade

1.10 Traitement d'escalade

Il s'agit d'utiliser en priorité les DMT avec le meilleur rapport bénéfice /risque, dits de première ligne (immunomodulateurs), puis, le cas échéant, de changer de ligne de traitement pour des thérapeutiques plus agressives mais également plus toxiques. L'un des principaux désavantages est un contrôle parfois insuffisant de l'activité inflammatoire, et pose le problème du monitorage régulier et attentif de celle-ci.

1.11 Traitement d'induction

Le principal atout est l'obtention d'un effet immunosuppresseur puissant et rapide au début de la maladie. Ce concept est utilisé depuis de nombreuses années en oncologie(27).Ainsi, un contrôle rapide de l'activité inflammatoire, par « réinitialisation » du système immunitaire permet de prévenir efficacement la survenue de lésions irréversibles. Cependant, les effets indésirables potentiels des

immunosuppresseurs sont bien supérieurs à ceux des immunomodulateurs et constituent un désavantage important : ce choix thérapeutique expose davantage les patients à de multiples risques : infectieux, néoplasique, toxique, etc. Ce schéma thérapeutique apparaît adapté aux formes d„emblée agressives à forte charge lésionnelle et d"évolution rapide.

1.12 INDICATIONS DE LA MITOXANTRONE

L"impact clinique de la MITOX sur la fréquence des poussées, la progression du handicap et son impact I M sur l"accumulation de nouvelles lésions actives a été mis en évidence dans trois essais randomisés contrôlés (17,28,29). La période de traitement variait de 6 à 24 mois. Ces études sont qualifiées de niveau de preuve intermédiaire.

L"efficacité sur les formes progressives est débattue (30). Comparativement aux autres essais cliniques intéressant les SEP SP, les populations étudiées dans les essais thérapeutiques avec la MITOX présentaient un stade évolutif moins avancé (EDSS et durée de la maladie moindres).

Les formes agressives concerneraient 5% à 10% des patients atteints de SEP. Parmi ces patients, environ 40% ne pourraient pas recevoir de MITOX (patients déjà traités par MITOX, pathologie cardiaque, autres contre-indications...). En conséquence, le nombre de patients justiciables d"un traitement par MITOX serait compris entre 1 500 et 3 000 patients (données HAS).En France, l"AFSSAPS a approuvé l"utilisation de la MITOX (ELSEP®) en octobre 2003, dans les formes agressives de SEP définies selon les critères cliniques et I M de l"étude franco-britannique(31): survenue d"au moins deux poussées avec séquelles ou aggravation d"au moins 2 points du score EDSS dans les 12 mois précédant le traitement, et présence d"au moins une lésion prenant le gadolinium dans les 3 mois précédant le début du traitement.

La posologie est de 12 mg/m2 une fois par mois sans dépasser 20 mg par perfusion, sur une période de 6 mois (soit au maximum 6 perfusions au total avec une dose maximale cumulée limitée à 72 mg/m2 et à une dose totale cumulée maximale de 120 mg. Il n"est pas démontré que la poursuite du traitement au-delà de 3 perfusions mensuelles chez les patients non répondeurs soit efficace. Il est donc recommandé

de réévaluer le bénéfice/risque de la poursuite du traitement après la troisième perfusion. L'AMM précise que le produit n'est pas indiqué en traitement de première intention ;
ni dans les formes progressives primaires de sclérose en plaques.

1.13 MÉCANISME D'ACTION DE LA MITOXANTRONE

La MITOX est un agent intercalant antinéoplasique de la famille des anthracène-diones, utilisé depuis les années 1970.Par son action intercalante, la molécule inhibe la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Son efficacité sur les modèles animaux de la SEP (encéphalite auto immune expérimentale) a été démontrée(32).L'inhibition de l'activité des cellules T helper, l'augmentation de l'activité T suppressive et l'inhibition des lymphocytes B et de la sécrétion d'anticorps, l'induction de l'apoptose des Lymphocytes B et des monocytes lui confèrent une action immunomodulatrice et immunosuppressive (33–37).Cette action est dose-dépendante. La molécule est séquestrée dans les tissus profonds (jusqu'à quatre semaines) puis lentement libérée :sa demie vie terminale est estimée de 9 heures à 9 jours (38).Son élimination est lente, et s'effectue à la fois au niveau hépatique et rénal.

1.14 EFFETS SECONDAIRES

1.14.1 A COURT TERME

A court terme, les effets indésirables sont nombreux : neutropénie, aménorrhée parfois persistante, alopécie, nausées, vomissements, infections (urinaires et respiratoires).

1.14.2 EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES

1.14.2.1 Cardiotoxicité

La toxicité est dose-dépendante et cumulative. Elle se manifeste par une cardiomyopathie, une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche ou encore une insuffisance cardiaque congestive.

Une surveillance de mesure de la fraction d'éjection ventriculaire est recommandée par échographie cardiaque avant le début du traitement, à la fin du traitement puis tous les ans pendant 5 ans.

Les travaux de Mariott *et al.* estiment le taux de dysfonction systolique à 12% pour un NNH (Number Needed to Harm à 8 et à 0,4 % en ce qui concerne l'insuffisance cardiaque congestive (39).

1.14.2.2 Néoplasies secondaires

1.14.2.2.1 Leucémie aigue

Le risque de leucémie aiguë induit par la MITOX en monothérapie dans la SEP peut être estimé entre 1 et 2 cas pour 1000 patients traités (40).L'incidence des leucémies aigues myéloïdes est dix fois supérieure à celle de la population générale(41).Ellis *et al.* estiment le risque de leucémie aiguë myéloïde à 0,73%, avec un number needed to harm(NNH) de 137.5 (42).

1.14.2.2.2 Cancer colorectal

Les travaux de Buttman *et al.* retrouvent une incidence des cancers colorectaux trois fois supérieure à celle de la population générale chez les patients traités par mitoxantrone (41).

1.14.2.3 Autres néoplasies

En ce qui concerne les autres types de néoplasie, peu de données ont été publiées.

1.15 PRÉSENTATION DE LA COHORTE RELSEP

La cohorte de ce travail fait partie du Registre Lorrain des Scléroses En Plaques. (ReLSEP). Ce registre recense tous les patients atteints de sclérose en plaques examinés au moins une fois en consultation par les neurologues du réseau lorrain. Les données sont informatisées depuis 1996 grâce à la base de données européenne EDMUS(43).

Chaque fichier-patient recense les données démographiques et d'identification, l'anamnèse, les évènements marquants du cours évolutif de la maladie (Date de début des signes cliniques, date du diagnostic, poussées, passage en forme progressive, EDSS, dates de constatation d'un EDSS irréversible, données biologiques, électro-physiologiques et IRM, traitement).

2 ARTICLE

CLINICAL FOLLOW-UP OF 411 PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS TEN YEARS AFTER MITOXANTRONE TREATMENT

2.1 INTRODUCTION

Mitoxantrone (MITOX) is an anthracene-dione introduced in the 1970s. Its immunomodulatory and immunosuppressive properties make it a powerful asset to treat Multiple Sclerosis (MS) (33,37). Used as an induction treatment, it reduces focal central nervous system inflammation and might prevent the dysimmune response from spreading from the peripheral to the central nervous system (34). Clinically, it reduces the exacerbation rate and the disease progression (17,28,29). The European market authorization was obtained in 2002, but the product was used beforehand to treat MS patients with highly active remitting- relapsing (RR MS) or progressive multiple sclerosis (secondary progressive, SP MS and primary progressive multiple sclerosis, PP MS) associated with rapidly evolving disability when no other option is available. Several studies have proven the efficacy of MITOX in RR MS up to five years after its administration (44–46). However, much less data has been published regarding SP or PP MS, even if MITOX is sometimes used on an off-label basis. Debouverie *et al.* and Lepage *et al.* previous works contributed to the notion of « therapeutic window »: MITOX is more effective over the long-term when it is administered at the early stages of disease (for a median follow up period of 6.8 years in Lepage *et al.* study). Indeed, it has been demonstrated that low disability and low age at MITOX start are positive prognostic factors of treatment response. The potential side effects (mainly haematological and cardiac toxicity) limit both the cumulative dosing and the eligible population most likely to benefit from it (44).

We sought to investigate the long term benefits and safety profile of MITOX at ten years after its use, on two prospectively acquired cohorts of MS patients in Lorraine (France): the first one was made of relapsing patients and the second one of progressive patients at MITOX start. We assessed inflammatory activity and disability

progression by clinical data and looked for pre-treatment factors of good prognosis. We also reported side effects notified in the database.

2.2 METHODS

2.2.1 STUDY POPULATION

Patients were identified through the cohort ReLSEP (Registre Lorrain de la Sclérose en Plaques). This population-based registry uses data collected in primary medical files from a network of health practitioners, data from health insurance systems and hospital patient registries in the Lorraine region. Data were collected prospectively, checked for consistency with other sources and then entered in the European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) system(43). Data collection was approved by the French National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL), and confidentiality and safety of the data were ensured in accordance with their recommendations. All patients gave their informed consent for their data to be stored in the database and to be used for research purposes(47).

We enrolled all MS patients treated by MITOX with a follow-up of at least ten years before data extraction, treated by a minimum of 3 monthly infusions (i.e. last infusion of MITOX before January 1st 2006). Sometimes the last visit was reported before the ten-year threshold, due to loss of follow-up. For the purpose of this study, we didn‟t exclude them, but computations at given time points (e.g. clinical scores at two, five and 10 years) were made on patients with available data at this point, leading to smaller cohorts.

MS diagnosis has been established according to the recommended classification at the time of the registration in the cohort (48–52). They were divided into two groups, depending on the disease course at the moment of the first infusion: relapsing, defined by the presence of one (clinically isolated syndrome, CIS) or more relapses (RR MS) and no progression, and progressive, defined by the irreversible accumulation of disability for at least six months, preceded by a relapsing phase (SP MS) or not (PP MS) at the moment of the first infusion.

Patients who fulfilled the selection criteria of Edan *et al*. -which are in agreement with the guidelines of the French regulatory authorities for the use of MITOX in MS - were

part of the study (17).The criteria for disease activity were either two relapses with sequelae within the previous 12 months or progression of two points on the EDSS scale during that time in those with SP MS, both with one (or more) new gadolinium-enhanced lesion on the cerebral Magnetic Resonance Imaging (MRI).Some progressive patients have been treated off-label, as a rescue procedure, because of rapid progression in disability scores, even with no evidence of clinical or imaging inflammatory activity as stated by the authorities (48–52).

2.2.2 TREATMENT PROTOCOL

In accordance with the 2003 guidelines from the French Regulatory Authority, each patient received 6 monthly infusions of MITOX (unitary dose of 12 mg/m2 monthly, never exceeding 20mg, with a maximum cumulative dose of 72 Mg/m2 and a maximum total dose of 120mg). Female patients were neither pregnant nor lactating, had a negative screening pregnancy test and were required to use contraception. Assessment of left ventricular ejection fraction was required for each patient before MITOX administration.

2.2.3 OUTCOMES

Disability has been initially assessed on Kurtzke‟s Expanded Disability Status Scale (EDSS). Each EDSS score had to be confirmed 3 months later to be considered as irreversible. For patients lost to follow-up, the EDSS score rated at last visit was chosen as the last irreversible EDSS score. Concerning relapsing forms, the following outcomes after the last infusion of MITOX were assessed: the annualized relapse rate (ARR) and EDSS studied at two, five and 10 years (“A at *x* years” designates a time frame of *x* years after MITOX completion), time to the first relapse, time to increase of one point of EDSS, time to conversion to the SP phase, time to restart of a disease modifying therapy (DMT). On the concern of progressive forms, we focused on EDSS at 2, 5, and 10 years after the last infusion of MITOX, and time to increase of one point of EDSS. Safety data were treated differently: for the 411 patients, regardless of the disease form at MITOX onset, we considered and described any notified adverse event, even exceeding the follow-up period of 10 years.

2.2.4 *STATISTICAL ANALYSIS*

The ARR and the EDSS at two, five and ten years were first treated as continuous variables and their mean at each time point were compared with ARR or EDSS at MITOX initiation by the non-parametric Friedman test. One-way analysis of variance for repeated measures (ANOVA) using a Tukey-Kramer adjustment was performed for statistical analysis between greater than two groups, in order to compare ARRs at MITOX initiation, two, five and ten years between each other. The other outcomes were treated as time-depending variables. Survival curves were performed with a Kaplan-Meier analysis. Cox models were used to test associations between time depending outcomes and different demographic and clinical explanatory variables in a bivariate fashion first, and if $p<0.02$, they were used in multivariate models. The explanatory covariates were chosen when known to potentially influence the disease course : sex, age at MITOX start, year of first prescription of MITOX, type of DMT administered prior to MITOX, level of irreversible disability before MITOX (EDSS $\leq$3 and]3-9]), time between MS first symptoms and MITOX prescription, ARR one and two years before the first administration of MITOX, and the previous course of MS : CIS or RR MS (relapsing forms), or PP or SP MS (progressive forms). Results were considered significant if $p<0.05$. All calculations were performed using SAS for Windows version 9.3.

2.3 RESULTS

2.3.1 *DEMOGRAPHICS AND FOLLOW-UP*

On the first of January 2006, 411 patients have been treated by MITOX for at least three months: 155 were relapsing at treatment start, and 256 had a progressive form. Table 1 summarizes baseline demographic and clinical data.

Beside these 411 patients, 34 had received MITOX for less than three months, mainly for unknown reasons.

Last visit date was likely to be at least 10 years after MITOX discontinuation. However, some of the patients were lost to follow-up before this date, especially because of death. At ten years, 117 relapsing patients and 186 progressive patients

still participated in the study. Some of them had an ongoing follow-up thereafter, leading to a mean total follow-up of 11.9 years (SD 4.3). (table 2)

TABLEAU 1 DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND EDSS ASSESSMENT AT BASELINE ACCORDING TO DISEASE COURSE

CIS: clinically isolated syndrome, RR: relapsing remitting, SP: secondary progressive, PP : primary progressive; MS : multiple sclerosis, MITOX : mitoxantrone, EDSS : expanded disability status scale, ARR : annualized relapse rate, DMT : disease modifying therapy, SD : standard deviation. For SP MS: disease duration = time between start of progression and first MITOX infusion

Characteristic	**Study group**	
	Relapsing MS n=155	**Progressive MS** n=256
Female sex, *No of patients(%)*	124(80.0%)	167(65.2%)
Age at disease onset, *yr,mean(SD)*	28.1(9.73)	33.2(9.82)
Age at MITOX onset,*yr,mean(SD)*	35.0(10.74)	42.9(9.07)
Age at first DMT if not MITOX, *yr,mean(SD)*	30.3(8.72)	37.5(8.69)
Baseline EDSS, *mean(SD)*	2.8(1.42)	4.9(1.32)
CIS/RR course, *No of patients*	6 /149	-
SP/PP course, *No of patients*	-	192/64
Disease duration before MITOX onset, *yr, mean(SD)*	7.5(6.33)	4.0(3.76)
Baseline ARR (1 year before MITOX), *mean(SD)*	2.0(1.18)	-
MITOX as first MS treatment *(Yes/No), No of patients*	60/95	97/159
DMT before MITOX, *No of patients(%)*		
Immunosuppressant	10(10.5%)	92(57.9%)
Immunomodulatory	85(89.5%)	67(42.1%)

TABLEAU 2 : PATIENTS LOST TO FOLLOW UP DURING THE TEN FIRST YEARS

FU : follow up, MS : multiple sclerosis

FU	Patients completing FU		Deceased or lost to FU	
Subgroup, No.patients	Relapsing MS n=155	Progressive MS n=256	Relapsing MS n=155	Progressive MS n=256
0-2 years	148	246	0 death ,1 lost to FU	1 death, 10 lost to FU
2-5 years	141	231	4 deaths,1 lost to FU	5 deaths, 15 lost to FU
5-10 years	117	186	9 deaths, 24 lost to FU	24 deaths, 45 lost to FU

2.3.2 RR FORMS

2.3.2.1 Relapses

129 (83.2%) patients experienced at least one relapse during the follow-up.

The mean pre-treatment ARR was 2.0 (SD 1.20). Two years after MITOX discontinuation, the ARR was significantly reduced to 0.5 (SD 0.63, $p<0.0001$) and remained significantly decreased to 0.5 (SD 0.55, $p<0.0001$) up to five years after MITOX in comparison with baseline ARR. Ten years after MITOX discontinuation, the ARR was of 0.7 (SD 0.62, $p< 0.0001$).

ANOVA reinforced the analysis by demonstrating a significant difference between ARR one year preceding MITOX initiation and ARR two years after MITOX, a non-significant difference between ARR two and five years after MITOX and a significant difference between ARR five and ten years after MITOX. Nevertheless, the ARR 10 years after MITOX remained significantly lower than the ARR a year before MITOX ($p< 0.001$ except for comparison between ARR 2 years after MITOX versus 5 years after MITOX: $p=0.9736$).

The median time to first relapse after MITOX was of 26 months (Confidence Interval (CI) 95%: 18-29) (figure 1). After two years, 56 of the 148 patients with available data (37.8%) remained relapse-free, this rate decreasing to 15/141 (10.6%) at five years, and to 3/117 (2.6%) at 10 years.

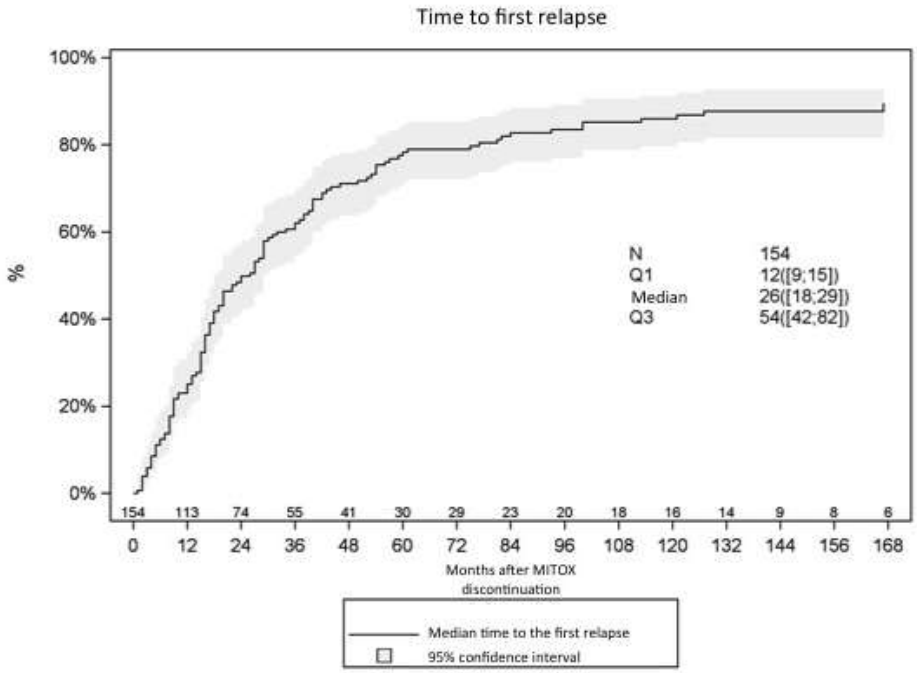


FIGURE 1 : TIME TO FIRST RELAPSE

Figure 2 demonstrates the effect of MITOX on the frequency of relapses, with a decrease after MITOX discontinuation compared with pre-treatment rate. This effect seems to be maintained over years of follow-up.

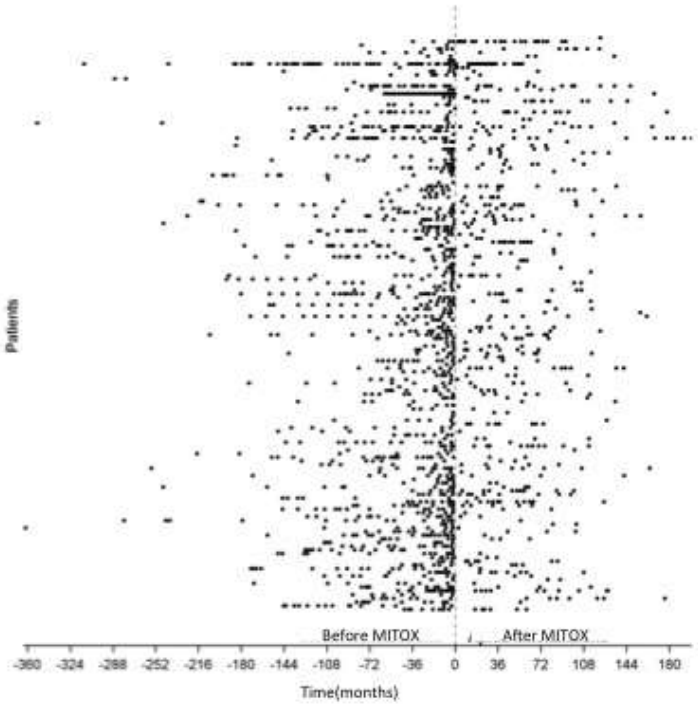


FIGURE 2 : TEMPORAL VARIATIONS IN RELAPSES RATES BEFORE & AFTER MITOXANTRONE INFUSIONS

In bivariate analysis, none of the baseline demographic and clinical characteristics were associated with a longer time between MITOX discontinuation and the first relapse.

2.3.2.2 EDSS

Thirty- three patients (22.3%) increased their EDSS of at least one point during the two years following MITOX infusions. Within five years, 48.2% of the relapsing patients (n=68) had increased EDSS of at least one level, increasing to 72.6% (n=85) after ten years of follow-up. The mean EDSS increased from 2.8 (SD 1.42) at baseline to 3.3 (SD 1.59) two years after MITOX ($p<0.0001$ in comparison with baseline EDSS), to 3.9 (SD 1.70) in five years ($p<0.0001$), to finally reach 4.8 (SD 1.90) within ten years of follow-up ($p<0.0001$). The median time to the increase of one point of EDSS was 61 months (CI95% 45-79) (figure 3).

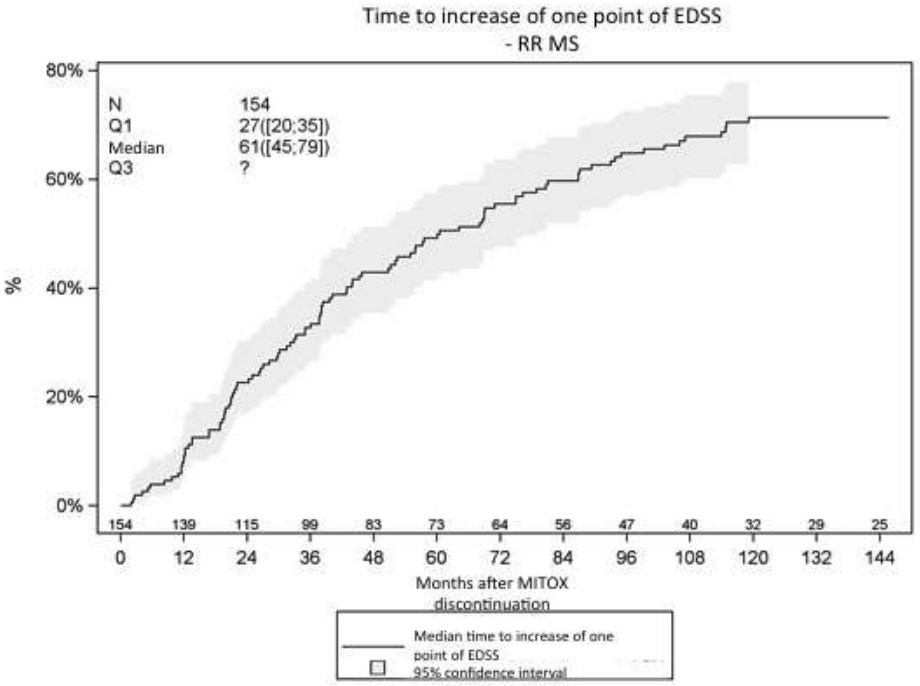


FIGURE 3 : TIME TO INCREASE OF ONE POINT OF EDSS –RR MS

A high baseline ARR was associated with a shorter time to progression of 1 point of EDSS in multivariate analysis ,with HR = 0.814 (CI 0.665-0.997, p=0.0462).

2.3.2.3 Conversion to secondary progression

Thirty-three patients (23.6%) of the RR MS cohort transitioned to a progressive form within two years after MITOX completion. Five years after treatment, 62 (46.3%) patients had developed SP MS, whereas 73 patients (66.4%) had converted to SP MS at ten years of follow-up. The median time to the onset of secondary progression was 69 months (CI 95%: 55-100) (figure 4).

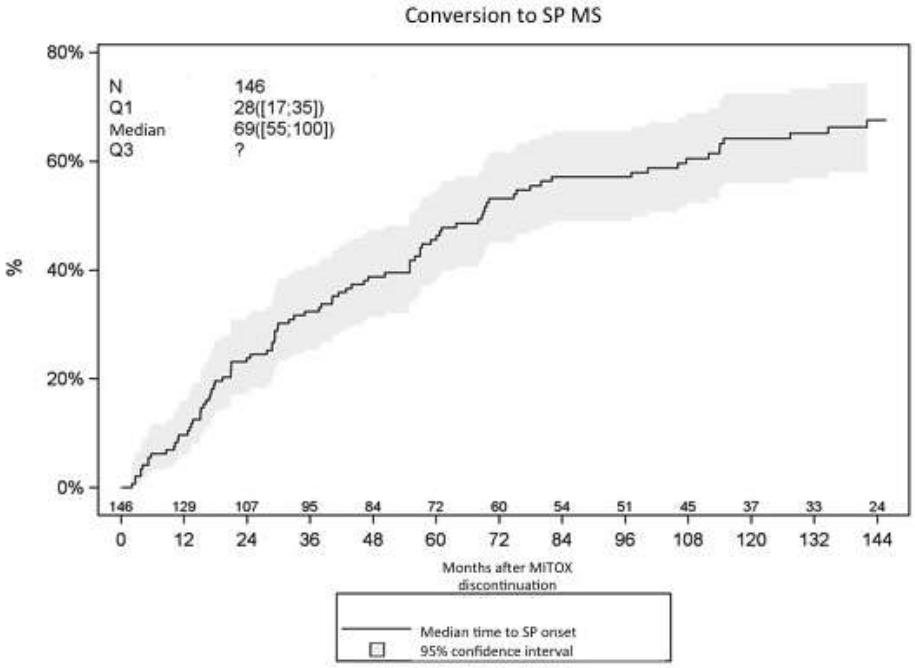


FIGURE 4 : CONVERSION TO SP MS

Patients with a higher baseline disability were found to be prone to develop SP MS, with a HR of 2.602 for EDSS before MITOX in favour of EDSS]3-9](CI (1.605-4.219), p=0.0001) in multivariate analysis. Patients with a lower ARR one year prior to MITOX start were less likely to convert to SP MS as demonstrated by the multivariate model, with a HR of 0.669 for ARR one year prior to MITOX in favour of a low ARR (CI 0.515-0.870,p=0.0027).

2.3.2.4 Introduction of a DMT after MITOX

Two years after MITOX, 99 (70.7%) patients had received a new DMT, i.e. a “maintenance therapy”: among these 89 (89.9% patients were prescribed immunomodulatory DMT, and 10(10.1%)patients received immunosuppressants.

Within five years, 113 patients (84.3%)benefited from a DMT prescription:98 (86.7%) were prescribed an immunomodulatory drug (IM) and 15 (13.3%) an immunosuppressant(IS). Within ten years of follow-up, a majority (90.0%, n=99) of patients were prescribed maintenance therapy, mostly (85.9%, n=85) consisting in IM DMT, whereas 14 patients were prescribed IS DMT. The median time to the introduction of a DMT after MITOX was 11 months (CI 95% 7-14) (figure 5).

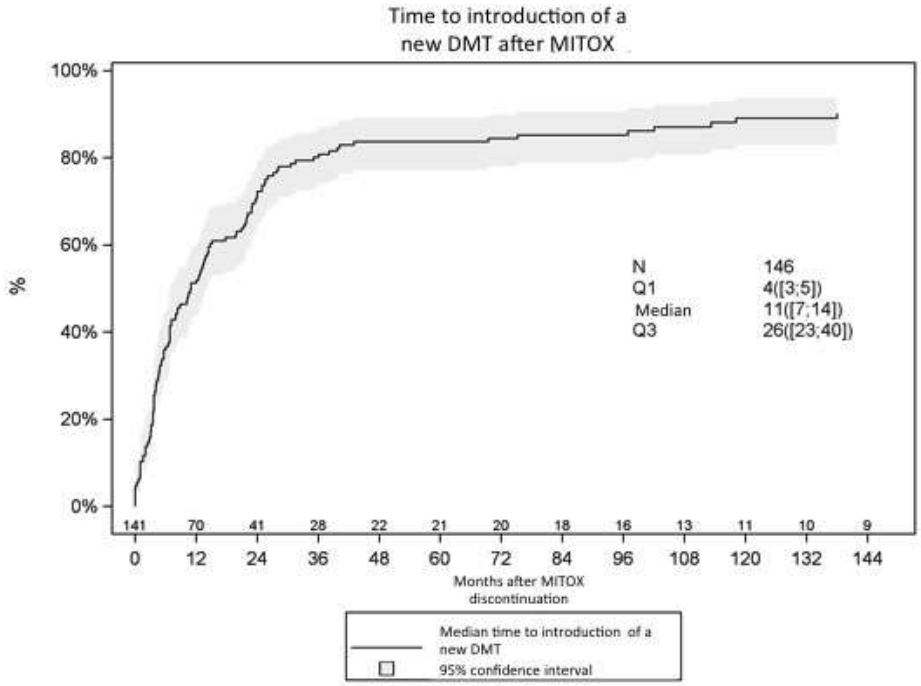


FIGURE 5 : TIME TO INTRODUCTION OF A NEW DMT AFTER MITOX

2.3.3 PROGRESSIVE FORMS

2.3.3.1 EDSS

Ninety (36.6%) patients increased their EDSS of at least one point during the two years following MITOX infusions, increasing to 145 (62.8%) within five years. Finally, 149 (80.1%)patients reached at least one level of EDSS (or more) in ten years of follow-up. The mean EDSS increased from 4.9(SD 1.32, p<0.0001) at baseline to 5.5 (SD1.31, p<0.0001) two years after MITOX, to 6.1(SD 1.31, p<0.0001) in five years, to finally reach 6.5(SD 1.26) within ten years of follow-up. The median time to the increase of one point of EDSS was 36 months (CI95% 30-46). (figure 6)

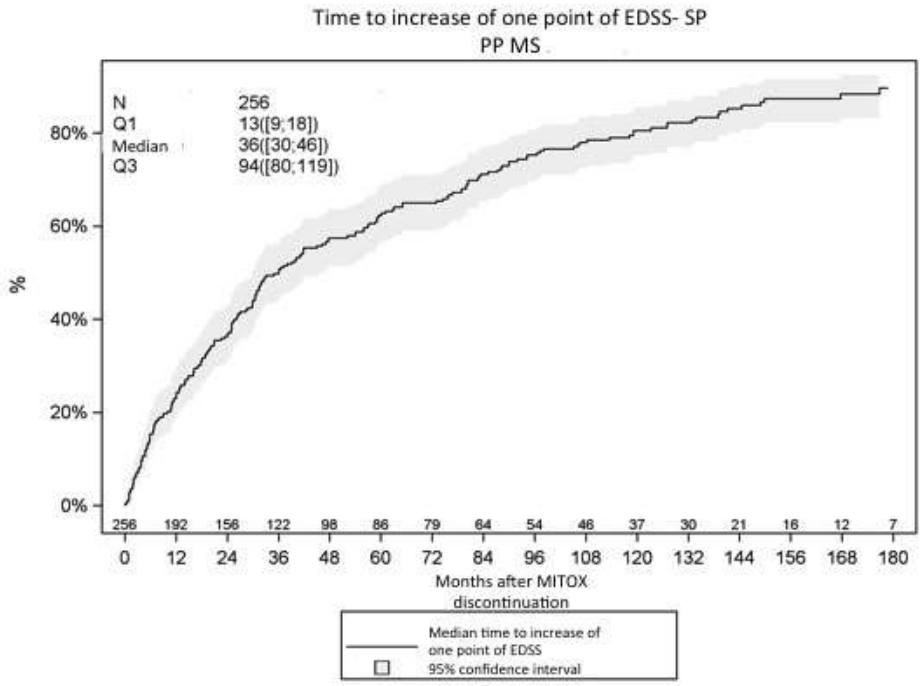


FIGURE 6 : TIME TO INCREASE OF ONE POINT OF IRREVERSIBLE EDSS – SP PP MS

A high level of irreversible disability at baseline was associated with a better outcome in terms of disability progression in multivariate analysis (,EDSS]3-9]:HR = 0.527 ,CI 0.365-0.761, p=0.0006).

2.3.4 TREATMENT DISCONTINUATION

Three hundred and ninety-six patients (96.4%) out of 411 patients received 6 MITOX infusions, i.e. the whole course of infusions. Fifteen patients (4.3%) prematurely stopped MITOX: six due to lack of efficiency, five for personal reasons, two due to biological disturbances, two for general intolerance.

2.3.5 SAFETY PROFILE

The median follow-up was of 12.5 years for the 411 patients, with a minimum of 0 (no visit after MITOX completion) and a maximum of 19 years. We were able to identify 103 notifications of adverse events potentially related to MITOX.

We reported one case of hypokinetic cardiomyopathy. A case of diabetes-induced cardiomyopathy was also registered, but was not considered relevant for the study. Two patients suffered from “heart disease”, without further precision. We identified

four cases of leukaemia (0.97%). More accurately, we recorded two cases of chronic myeloid leukaemia (2 and 11 years after the end of MITOX), one acute myeloid leukaemia (2 years after treatment completion), and one case of unknown onset (11 years after MITOX).

On the concern of other malignancies, 25 cases were reported. Among them, seven cases of breast cancer were identified (1 month-8 years after MITOX). Other entities included two thyroid cancers, two cases of skin cancer (one of them being a melanoma), a meningioma, and an adrenal adenoma. The type of malignancy was unspecified in 12 cases. One patient was diagnosed with two malignancies: he developed acute myeloid leukaemia (two years after MITOX) and thyroid cancer (18 years after MITOX). Regarding other adverse events, we identified one case of early menopause (at age 44). Seventy other adverse events could not be specified.

2.4 Discussion

We highlighted a clear effect of MITOX on relapses in relapsing patients, with a noticeable decrease in ARR soon after MITOX completion from 2.0 to 0.5 two years after MITOX, followed by a stabilization lasting up to five years after MITOX, and then a resumption of disease activity in terms of relapse. Nevertheless, this activity remained lower than baseline, enhancing a seemingly sustained effect of MITOX over 10 years of follow-up. The first relapse after MITOX occurred with a median of 2.2 years. None of the baseline demographic and clinical characteristics were associated with a longer time to first relapse, suggesting that MITOX might be efficient in a majority of highly active patients. Conversely, a high ARR during the year prior to MITOX predicts a faster conversion to secondary progression and a faster disability accumulation after MITOX. A high EDSS prior to MITOX was as well highly predictive of transition to SP form, with a 2.6 fold increased risk in the group with baseline EDSS ranging from 3 to 9. After ten years, 80.1 % of the SP and PP patients at baseline had increased their EDSS by one point, and individuals with higher baseline EDSS were found to be more likely to increase their EDSS after MITOX.

One obvious fact in MS natural history is the gradual decrease of relapse rate over time (53). One could infer that the important decline in ARR sustained for years after MITOX cessation is partly driven by this natural phenomenon. However, we reported a slightly but significantly higher ARR between baseline and year ten in comparison with baseline and year five. This suggests a resumption of disease activity between year five and ten, maybe because the effect of MITOX wore off. Lepage *et al.* (45) also described a dramatic decline of ARR after MITOX from 3.29 to 0.39 at two years, and then a low and stable ARR during the first five years (0.39 at year five). Obviously, the impact of MITOX was less marked in our study, where ARR decreased from 2.0 to 0.5 at two and five years. We assume that our patients are quite different. We led a “real-life study”, with a more heterogeneous population and maybe less inflammatory active patients, when 10% of patients in Lepage *et al.*‟s study came from a randomized controlled study, the French British MS Trial (17,45). Patients were of older age and with a longer disease duration at MITOX onset in our study, which might explain a lower ARR. Nevertheless, the mean EDSS at baseline was lower in our investigation (2.8 vs 4.1). One possible explanation is that EDSS scores in the Breton study reflect remaining disability after the last relapse, as their patients endured a more aggressive disease course with more sequelae afterwards. Maybe our patients were more advanced in the disease course, and less likely to experience severe relapses. Moreover, other induction therapies like alemtuzumab or autologous haematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) have been associated with such a pattern of ARR reduction maintained over years, with various degrees of amplitude (54)(55). Basically, head-to-head studies are lacking, and solely one Italian group addressed the question of the better choice between MITOX and aHSCT (56) in an open label, double arms phase II trial. aHSCT outperformed MITOX in ARR over four years: ARR was 0.19 for AHSCT patients and 0.6 for MITOX patients (rate ratio = 0.36, 95% CI 0.15-0.88, p= 0.026). However, no difference was outlined on disability progression between the two arms.

We didn‟t enhance any decrease in EDSS after MITOX use, whilst Le Page *et al.* did(45). Previous works on induction therapy with alemtuzumab (54,57) displayed such an effect, with an improvement in disability during the first years after treatment completion. Because our longitudinal analysis used time points at two, five and ten years rather than yearly time points, we might have smoothed out this effect.

However, as an evidence of good disability outcome, up to 27.4% of patients were stable in EDSS at ten years in our study. We found that a high EDSS at baseline was strongly associated with a further risk of conversion to secondary progression, despite MITOX therapy. This is consistent with previous works showing that EDSS at the start of various DMTs is highly predictive of progression (45,58–60). Eventually, a high ARR before MITOX start was associated with the risk of further EDSS progression or conversion to SP, in line with the well-known bad prognosis of patients enduring numerous relapses (or highly inflammatory activity in general) in their first years (6,9,10,61). This finding suggests that, despite a well-lead treatment, the long-term prognosis is still influenced by the course of MS before MITOX onset. Interestingly, age at baseline wasn‟t associated with a higher risk of EDSS progression or SP onset. This finding is in accordance with previous works on IM drugs (62), whereas other works claimed the opposite (63), even if treatment used was MITOX (45).

About maintenance therapy, we noticed that a majority of patients were prescribed a DMT after MITOX completion (at 10 years of follow-up). The causes of a new DMT prescription were not assessed in the study, nor were the type of DMT (IS or IM drugs) after MITOX. Such investigation would require a more complex analysis.

Few studies have investigated the effects of induction therapies in progressive forms. The OLYMPUS trial failed to show any effect on disability progression of rituximab – an anti CD20 monoclonal antibody – compared with placebo (64). Interestingly, patients with a younger age at rituximab start or with baseline gadolinium-enhanced lesions were more likely to benefit from the treatment. MITOX was superior to placebo in a trial conducted by Hartung *et al* (29). Patients had to meet the inclusion criteria of progressive worsening of 1 point of EDSS during the last 18 months, and it should be noted that about half of the patients were still experiencing relapses, with an ARR of around 1.3. In our present progressive group, no remaining relapsing patients were included. They had a high baseline EDSS score and a long disease duration, and finally, we noticed a steady increase of disability. Interestingly, the sole predictor of a higher risk of EDSS increase after MITOX is a low EDSS at baseline. This is clearly due to the faster increase in EDSS scores in progressive patients with a low disability level, whereas this progression becomes slower when certain degrees of EDSS are reached (6,65). However, no conclusions can be drawn on the

baseline predictors of MITOX efficacy in progressive patients. Unfortunately, we haven"t scored the ARR (or at least the presence or absence of relapses) in the SP PP group.

We recorded only one case of hypokinetic cardiomyopathy. Marriott *et al.* estimate systolic dysfunction incidence rate to be of 12%, and congestive heart failure of 0.4% in their 2010 review of the medical literature (26). We identified two cases of chronic leukaemia and one case of acute myeloid leukaemia. Literature mostly mentions therapy-related acute myeloid leukaemia (AML). Our incidence of AML was within the reported range: Marriott *et al.* pooled data from sporadic and retrospective studies and calculated an incidence of about 0.8% (26). Martinelli *et al.* reported a retrospective study of 3220 MS patients from 40 Italian MS centres and found an incidence of AML of 0.9% (28). Ellis *et al.* estimate the risk of developing AML to be 0.73%, in a 2014 literature review (29). Interestingly, the most recorded malignant entity in our study was breast cancer (incidence of 1.7%). Buttman *et al.* estimated the standardized incidence ratio of breast cancer among MITOX-treated patients to be similar to the German general population in a 676 patient study and a median follow up of 8.7 years. In contrast, they described a three-fold increased incidence of colorectal cancer in MITOX-treated patients (30), when no case of colorectal cancer was notified in our study.

To our knowledge, a hindsight of ten years after MITOX discontinuation was not previously reported in literature. Furthermore, few studies have distinguished progressive from relapsing forms. The main inclusion criteria was treatment completion before 1st January 2006, in order not to limit our study to “over selected” active cases. By leading a real-life study, daily practice concerns were taken into consideration: MITOX is sometimes used off-label, or in less active patients. This observational study in real world clinical settings allowed us to address questions where randomized controlled trials would have had limited value. However, an ARR of 2.0 before MITOX initiation for RR patients still abided by the definition of an active disease. Although retrospective observations of patients may provide information on the efficacy and safety of the treatment applied, they have limitations that may alter interpretation of results. An important hindrance in this study was missing data, due to loss of follow-up or absence of notification, which might have deformed the outcome. Nevertheless, our registry is based on an exhaustive collection and follow-

up of cases, avoiding recruitment bias and a majority of missing data. Indeed, 10 years after the last MITOX infusion, only 16% of the whole cohort were lost to follow-up. The analysis was not led in intention to treat, since we chose to exclude patients who received less than three MITOX infusions. We estimated that assessment of treatment impact was irrelevant if less than half of the scheduled infusions were performed.

Another problem was lack of control. We were unable to evaluate accurately the comparative efficacy of MITOX, due to the absence of a control group, especially for disability progression and transition to SP. However, the sustained reduction in ARR after MITOX advocates for a positive impact of MITOX on the disability outcome for relapsing patients.

2.5 Conclusion

In our observational study of 411 patients, consistent with previous evidence of sustained efficacy up to 3 to 5 years after discontinuation, our results suggest that MITOX could level off ARR as long as five years after MITOX discontinuation, with a sustained efficacy at ten years, albeit to a lesser extent.

In terms of progression, MITOX offered a greater benefice to patients in the early phases of the disease and with a lower disability, while demonstrating a rather favorable safety profile. However, given the possible latency between exposure to MITOX and onset of AML, hematological monitoring needs to be pursued well beyond the last infusion of MITOX.

Further studies including MRI data and comparison with other treatment strategies are warranted, and may contribute to clarify the place of MITOX in the available therapeutic arsenal.

3 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans cette étude observationnelle de 411 patients, notre analyse a mis en évidence un impact franc et prolongé de la MITOX sur le TAP, avec une stabilisation de celui-ci jusqu'à cinq ans après la dernière perfusion. Cet effet, bien que moins marqué, se maintenait jusqu"à dix ans après la fin du traitement. Il apparait également que les patients RR à un stade précoce de la maladie et ayant peu accumulé le handicap sont ceux qui peuvent tirer le plus grand bénéfice du traitement, en termes de délai de transition en phase secondairement progressive. Il semble donc plus pertinent d"instaurer la MITOX précocement chez les patients présentant une forme RR agressive. Pour les patients présentant une SEP progressive, nos résultats ne nous permettent pas de conclure.

Faire le choix d"une stratégie thérapeutique d"induction et non de sauvetage » par MITOX permet, par l"immunosuppression engendrée, une réinitialisation puissante, précoce et prolongée du système immunitaire. Ainsi, la survenue de lésions irréversibles et, par conséquent, le cumul du handicap, s"ils ne sont pas enrayés, sont au moins retardés. De plus, une stratégie d"escalade contraint à un monitorage très vigilant de l"activité de la maladie et expose au risque d"un contrôle sous-optimal de celle-ci, ce qui peut s"avérer potentiellement préjudiciable dans le contexte d"un processus lésionnel rapide et agressif. Par ailleurs, la toxicité de la MITOX étant dose-dépendante, l"utilisation de la MITOX est limitée dans le temps.

La tolérance du traitement était satisfaisante. Cependant, au vu de la gravité des effets indésirables potentiels et du délai parfois long d „apparition de ceux-ci, la surveillance clinique et paraclinique, notamment hématologique, doit être poursuivie de manière prolongée après la fin du traitement.

Bien que les études rétrospectives fournissent des données précieuses sur l"efficacité et la sécurité des traitements étudiés, les problèmes de suivi et les perdus de vue induisent une perte de puissance. Les données manquantes constituent également un biais. En contrepartie, notre choix de critères d"inclusion peu restrictifs a permis de réaliser une étude en conditions de « vie réelle », donnant un reflet de la pratique quotidienne en neurologie.

Il semble important d'optimiser le rapport bénéfice /risque du traitement par MITOX. Mieux repérer et profiter de la fenêtre d'opportunité thérapeutique, par une meilleure connaissance des critères prédictifs précoces de SEP agressive, grâce par exemple à la découverte de biomarqueurs à visée pronostique ou encore limiter le risque de toxicité grâce au développement et à l'utilisation d'analogues moins cardio toxiques (comme la pixantrone ou d„agents cardio-protecteurs, peuvent constituer autant de pistes de recherche intéressantes.

La question de l'introduction d'un traitement d'entretien après la MITOX reste également à préciser : il n'existe pas, à ce jour, de recommandations précises.

Le concept récent de NEDA-4 souligne l'importance d'intégrer les données I M à de futures études : la prise en compte des altérations diffuses comme la perte de volume cérébral, en plus des lésions focales classiquement décrites, permettra à l'avenir d'obtenir une estimation encore plus globale du risque de progression.

Enfin, la réalisation d'études comparatives permettrait de mieux définir la place de la MITOX dans un arsenal thérapeutique actuellement en pleine expansion.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vermersch P. [The immunology of multiple sclerosis: changing concepts]. Rev Neurol (Paris). avr 2008;164 Spec No 2:F138-146.

2. Salou M, Elong Ngono A, Garcia A, Michel L, Laplaud D-A. [Adaptative immunity and pathophysiology of multiple sclerosis]. Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne. août 2013;34(8):479-86.

3. Vukusic S, Confavreux C. Histoire naturelle de la sclérose en plaques. Presse Médicale. mars 2010;39(3):359-62.

4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 15 juill 2014;83(3):278-86.

5. Kurtzke JF. On the origin of EDSS. Mult Scler Relat Disord. mars 2015;4(2):95-103.

6. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain J Neurol. juill 2010;133(Pt 7):1900-13.

7. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. Neurology. 9 déc 2003;61(11):1528-32.

8. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. Brain J Neurol. juill 2010;133(Pt 7):1914-29.

9. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y, UBC Neurologists. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. Neurology. 17 nov 2009;73(20):1616-23.

10. Kalincik T, Vaneckova M, Tyblova M, Krasensky J, Seidl Z, Havrdova E, et al. Volumetric MRI markers and predictors of disease activity in early multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. PloS One. 2012;7(11):e50101.

11. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. janv 2014;85(1):67-75.

12. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. JAMA Neurol. févr 2015;72(2):152-8.

13. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. Lancet Neurol. mars 2009;8(3):254-60.

14. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. Lancet Neurol. avr 2011;10(4):329-37.

15. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. Neurology. 26 sept 2006;67(6):968-72.

16. Jeffery DR, Di Cantogno EV, Ritter S, Meier DP, Radue E-W, Camu W. The relationship between the rate of brain volume loss during first 24 months and disability progression over 24 and 48 months in relapsing MS. J Neurol. févr 2016;263(2):299-305.

17. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. J Neurol Neurosurg Psychiatry. févr 1997;62(2):112-8.

18. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain J Neurol. avr 2003;126(Pt 4):770-82.

19. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. Brain J Neurol. mars 2008;131(Pt 3):808-17.

20. Gholipour T, Healy B, Baruch NF, Weiner HL, Chitnis T. Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis. Neurology. 7 juin 2011;76(23):1996-2001.

21. Menon S, Shirani A, Zhao Y, Oger J, Traboulsee A, Freedman MS, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1 nov 2013;84(11):1192-8.

22. Menon S, Zhu F, Shirani A, Oger J, Freedman MS, Tremlett H. Disability progression in aggressive multiple sclerosis. Mult Scler J. 20 juin 2016;1352458516653273.

23. Kaunzner UW, Kumar G, Askin G, Gauthier SA, Nealon NN, Vartanian T, et al. A study of patients with aggressive multiple sclerosis at disease onset. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:1907-12.

24. Fenu G, Lorefice L, Frau F, Coghe GC, Marrosu MG, Cocco E. Induction and escalation therapies in multiple sclerosis. Anti-Inflamm Anti-Allergy Agents Med Chem. 2015;14(1):26-34.

25. Lazibat I, Nevajda B, Grahovac G, Brinar VV. Should MS be treated by escalation or induction therapy? Coll Antropol. mars 2014;38(1):385-93.

26. Edan G, Le Page E. Induction therapy for patients with multiple sclerosis: why? When? How? CNS Drugs. juin 2013;27(6):403-9.

27. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 12 janv 2006;354(2):166-78.

28. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D"Andrea F, Bastianello S, Trojano M, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. J Neurol. mars 1997;244(3):153-9.

29. Hartung H-P, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet Lond Engl. 21 déc 2002;360(9350):2018-25.

30. Grey Née Cotte S, Salmen Née Stroet A, von Ahsen N, Starck M, Winkelmann A, Zettl UK, et al. Lack of efficacy of mitoxantrone in primary progressive Multiple Sclerosis irrespective of pharmacogenetic factors: a multi-center, retrospective analysis. J Neuroimmunol. 15 janv 2015;278:277-9.

31. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. J Neurol Neurosurg Psychiatry. févr 1997;62(2):112-8.

32. Levine S, Saltzman A. Regional suppression, therapy after onset and prevention of relapses in experimental allergic encephalomyelitis by mitoxantrone. J Neuroimmunol. déc 1986;13(2):175-81.

33. Gbadamosi J, Buhmann C, Tessmer W, Moench A, Haag F, Heesen C. Effects of mitoxantrone on multiple sclerosis patients‟ lymphocyte subpopulations and production of immunoglobulin, TNF-alpha and IL-10. Eur Neurol. 2003;49(3):137-41.

34. Li J-M, Yang Y, Zhu P, Zheng F, Gong F-L, Mei Y-W. Mitoxantrone exerts both cytotoxic and immunoregulatory effects on activated microglial cells. Immunopharmacol Immunotoxicol. févr 2012;34(1):36-41.

35. Fox ME, Smith PJ. 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. 15 sept 1990;50(18):5813-8.

36. Fidler JM, DeJoy SQ, Smith FR, Gibbons JJ. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. II. Nonspecific adherent suppressor cells derived from mitoxantrone-treated mice. J Immunol Baltim Md 1950. 15 avr 1986;136(8):2747-54.

37. Kopadze T, Dehmel T, Hartung H-P, Stüve O, Kieseier BC. Inhibition by mitoxantrone of in vitro migration of immunocompetent cells: a possible mechanism for therapeutic efficacy in the treatment of multiple sclerosis. Arch Neurol. nov 2006;63(11):1572-8.

38. Ehninger G, Schuler U, Proksch B, Zeller KP, Blanz J. Pharmacokinetics and metabolism of mitoxantrone. A review. Clin Pharmacokinet. mai 1990;18(5):365-80.

39. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O"Connor PW. Evidence ep ort: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis. Neurology. 4 mai 2010;74(18):1463-70.

40. Edan, Morrissey, Hartung. Use of mitoxantrone to treat multiple sclerosis. In: : Multiple Sclerosis Therapeutics, 2nd edition. p. 403-27.

41. Buttmann M, Seuffert L, Mäder U, Toyka KV. Malignancies after mitoxantrone for multiple sclerosis: A retrospective cohort study. Neurology. 7 juin 2016;86(23):2203-7.

42. Ellis R, Brown S, Boggild M. Therapy-related acute leukaemia with mitoxantrone: four years on, what is the risk and can it be limited? Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. avr 2015;21(5):642-5.

43. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. août 1992;55(8):671-6.

44. Debouverie M, Taillandier L, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Vespignani H. Clinical follow-up of 304 patients with multiple sclerosis three years after mitoxantrone treatment. Mult Scler. 1 juin 2007;13(5):626-31.

45. Le Page E, Leray E, Taurin G, Coustans M, Chaperon J, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. janv 2008;79(1):52-6.

46. Buttinelli C, Clemenzi A, Borriello G, Denaro F, Pozzilli C, Fieschi C. Mitoxantrone treatment in multiple sclerosis: a 5-year clinical and MRI follow-up. Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc. nov 2007;14(11):1281-7.

47. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. sept 2007;13(8):962-7.

48. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol. mars 1983;13(3):227-31.

49. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology. avr 1996;46(4):907-11.

50. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. juill 2001;50(1):121-7.

51. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the « McDonald Criteria ». Ann Neurol. déc 2005;58(6):840-6.

52. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. févr 2011;69(2):292-302.

53. Kalincik T, Vivek V, Jokubaitis V, Lechner-Scott J, Trojano M, Izquierdo G, et al. Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. Brain J Neurol. déc 2013;136(Pt 12):3609-17.

54. Willis MD, Harding KE, Pickersgill TP, Wardle M, Pearson OR, Scolding NJ, et al. Alemtuzumab for multiple sclerosis: Long term follow-up in a multi-centre cohort. Mult Scler J. 1 août 2016;22(9):1215-23.

55. Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, Lycke J, Gunnarsson M, Nilsson P, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. J Neurol Neurosurg Psychiatry. oct 2014;85(10):1116-21.

56. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. Neurology. 10 mars 2015;84(10):981-8.

57. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab more effective than interferon β-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. Neurology. 3 avr 2012;78(14):1069-78.

58. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Evans C, Kingwell E, van der Kop ML, et al. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. JAMA. 18 juill 2012;308(3):247-56.

59. Uher T, Vaneckova M, Sobisek L, Tyblova M, Seidl Z, Krasensky J, et al. Combining clinical and magnetic resonance imaging markers enhances prediction of 12-year disability in multiple sclerosis. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 6 avr 2016;

60. Cocco E, Sardu C, Spinicci G, Musu L, Massa R, Frau J, et al. Influence of treatments in multiple sclerosis disability: a cohort study. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. avr 2015;21(4):433-41.

61. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. Brain. juill 2010;133(7):1914-29.

62. Kappos L, Kuhle J, Multanen J, Kremenchutzky M, Verdun di Cantogno E, Cornelisse P, et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. J Neurol Neurosurg Psychiatry. nov 2015;86(11):1202-7.

63. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, Lorscheider J, Havrdova E, Horakova D, et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. Ann Neurol. juill 2016;80(1):89-100.

64. Hawker K, O"Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol. oct 2009;66(4):460-71.

65. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. N Engl J Med. 16 nov 2000;343(20):1430-8.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Time to first relapse 36

Figure 2 : Temporal Variations in relapses rates before & after mitoxantrone infusions 37

Figure 3 : Time to increase of one point of EDSS –RR MS 38

Figure 4 : conversion to SP MS 39

Figure 5 : Time to introduction of a new DMT after MITOX 40

Figure 6 : Time to increase of one point of irreversible EDSS – SP PP MS 41

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 Demographic characteristics and EDSS assessment at baseline according to disease course 34

Tableau 2 : Patients lost to follow up during the ten first years 35

ANNEXE

ECHELLE DE COTATION DU HANDICAP

(EDSS : Expanded Disability Status Scale)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7.0 Ne peut marcher plus de 5 m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour.

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

8.0 Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l usage effectif des bras.

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

9.0 Patient grabataire ; peut communiquer et manger.

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

10 Décès lié à la SEP.

INDEX

A

ARR 36

C

Cardiotoxicité 28

D

dégénérescence axonale 18

Dualité évolutive 22

E

EDSS 21

Effets secondaires 28

F

fenêtre de tir thérapeutique 17

FORMES AGRESSIVES DE SEP 24

formes évolutives de SEP 20

I

immunomodulateurs ..... *Voir* Traitements de fond

immunosuppresseurs ..... *Voir* Traitement de fond

L

Leucémie 30

leukaemia 42

lymphocyte B 20

lymphocyte T 19

M

Mécanisme d'action de la mitoxantrone 28

N

NEDA 23

Néoplasies secondaires 30

P

physiopathologie 17

progressive forms 33

R

relapsing forms 33

RR forms 36

S

Study population 32

T

Traitement d'escalade 26

Traitement d'induction 26

Traitements de fond 25

Treatment Protocol 33

VU

NANCY, le **09 septembre 2016**
Le Président de Thèse

Professeur Marc DEBOUVERIE

NANCY, le **12 septembre 2016**
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9229

NANCY, le **15 septembre 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La mitoxantrone (MITOX) est une anthracène-dione qui a l‟AMM depuis octobre 2003 pour le traitement des scléroses en plaques (SEP agressives. L‟objectif de l‟étude était d‟évaluer les bénéfices à long terme et la tolérance de la MITOX avec un recul de dix ans après la dernière administration, pour une cohorte de patients atteints de SEP de forme récurrente-rémittente (RR) et progressive avant le début de la MITOX. Dans une étude rétrospective portant sur 411 patients appartenant à la cohorte ReLSEP, nous avons inclus tous les patients atteints de SEP, traités par MITOX dont le suivi était d„au moins dix ans et qui avaient au minimum reçu 3 perfusions de MITOX. Nous avons pu mettre en évidence un impact franc et prolongé de la MITOX sur le taux annualisé de poussée (TAP) avec une stabilisation de celui-ci jusqu'à cinq ans après la dernière perfusion. Cet effet, bien que moins marqué, se maintenait jusqu‟à dix ans après la fin du traitement. La MITOX a montré un plus grand bénéfice chez les patients RR présentant un faible niveau de handicap initial. La tolérance était satisfaisante et il n‟était pas retrouvé pas de différence notable avec les données de la littérature.

TITRE EN ANGLAIS:

Clinical follow-up of 411 patients with multiple sclerosis ten years after mitoxantrone treatment

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2016

MOTS CLEFS :

Sclérose en plaques, Mitoxantrone, Suivi à long terme

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex