

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 59

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention D.E.S Neurologie

PAR

Kévin BIGAUT
Né le 12 avril 1990 à Colmar

**EFFET A LONG TERME DU NATALIZUMAB DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES
REMITTENTE-RECURRENTE : COHORTE TYSTEN, UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE DE
VRAIE VIE.**

Président de thèse : Madame le Professeur Christine Tranchant
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Laurent Kremer



FACULTE DE MEDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Année universitaire 2018-2019

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- **(1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- **(3.10.01-7.02.11)** M. LUDRES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Hélène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BÜRGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameeddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie: transfusion

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Haute-pierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0190	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02	Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02	Neurochirurgie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatco-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01	Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02	Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur		

MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - Virologie (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFÄFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Haute-pierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Haute-pierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Haute-pierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Haute-pierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A Madame le Professeur Christine Tranchant

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie de m'avoir formé à la neurologie, c'est une chance d'avoir pu travailler à vos côtés. Vous avez toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jérôme De Sèze

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je vous suis reconnaissant de m'avoir confié ce projet, qui a été un enrichissement tant sur le plan professionnel que personnel. Merci de m'avoir soutenu durant mon internat, votre humilité et votre gentillesse est un exemple. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Stéphane Kremer

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je serai, dès le lendemain de cette thèse, interne dans votre service de neuroradiologie. Je n'ai aucun doute que ces 6 mois seront très formatifs. Recevez ici tout le témoignage de mon respect.

A Monsieur le Docteur Laurent Kremer

Tu m'as fait l'honneur d'être mon directeur de thèse, je t'en suis infiniment reconnaissant. Ta disponibilité et ta gentillesse indéfectible sont pour moi une source d'inspiration.

Aux Docteurs Jean-Claude Ongagna, Olivier Outteryck et Thibaut Fabacher ainsi qu'à Madame Carole Berthe et Monsieur Thomas Senger sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour.

Aux Professeurs Valérie Wolff, Mathieu Anheim, Edouard Hirsch, Patrice Bourgin et aux Docteur Elie Cohen, Jean-Baptiste Chanson pour m'avoir accueilli dans vos services et m'avoir transmis votre savoir.

Au Docteur Ouhaïd Lagha-Boukbiza

Tu as eu un important rôle dans ma formation de neurologue de part ta bonne humeur mais aussi ton exigence. Je t'en suis profondément reconnaissant.

A tous mes collègues médecins : chaque moment passé à vos côtés a été un réel plaisir.

A mes co-internes et les externes (ou qu'ils l'ont été) : Thomas (mon alter ego), Hélène, Aurélien, Pauline, Oana, Marie, Grâce, Alexandre, Agnieszka, Odile, Cécilia, Carole, Lisa, Geoffroy, Germain, Malick, Camille, Paul, Laura, Florian, Alexis, Timothée, Lucas, Antoine, Pauline, Thomas, Emmanuelle, Stanislas, Candice, Sophie, Anaïde, Olivier, Thomas, Thomas, pour votre amitié.

A toute l'équipe paramédicale : infirmier.es, aides-soignant.es, kinésithérapeutes, orthophonistes, diététiciennes, techniciennes d'électrophysiologie, secrétaires. Je suis heureux d'avoir pu travailler avec vous.

A l'équipe du laboratoire U1119 : Susana Brun (comme la couleur marron), Valérie, Célia, Julien, Claudia pour m'avoir fait découvrir le monde du labo.

A mes amis : François, Florent, Simon, Elodie, Valentin, Julie, à toutes les team PAC et tous les autres. Merci pour tous ces bons moments !

A mes parents, votre fierté est mon plus beau cadeau. Merci pour tout. Je vous aime.

A mes grands-parents, merci d'avoir toujours été là pour moi. Je remercie toute ma famille.

A Cécile, mon amoureuse, chaque instant passé à tes côtés est un réel bonheur. Je t'aime.

Abréviations

AG : acétate de glatiramère

AMM : autorisation de mise sur le marché

CMH II : complexe majeur d'histocompatibilité de classe II

EAE : encéphalomyélite auto-immune expérimentale

EDSS : échelle étendue u statut de handicap (en anglais : expanded disability status scale)

HR : ratio de hazard (en anglais : hazard ratio)

IFN : interféron β

IRIS : syndrome de restauration immunitaire (en anglais : immune reconstitution inflammatory syndrome)

JCV : virus John-Cunningham

LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive

MTX : méthotrexate

NEDA : absence d'activité de la maladie (en anglais : no evidence of disease activity)

OR : rapport des cotes (en anglais : odds ratio)

RNFL : épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires

SEP : sclérose en plaques

SEP-PP : sclérose en plaques progressive primaire

SEP-RR : sclérose en plaques rémittente-récurrente

SEP-SP : sclérose en plaques secondairement progressive

TAP : taux annualisé de poussées

VCAM1 : molécule-1 d'adhésion de la cellule vasculaire (en anglais : vascular cell adhesion molecule-1)

VLA4 : antigène 4 d'activation tardive (en anglais : very-late activating antigen-'4)

Table des matières

1. Introduction	22
1.1. Généralités et épidémiologie	22
1.2. Critères diagnostics et méthodes d'évaluation	24
1.3. Histoire naturelle de la sclérose en plaques rémittente-récurrente et facteurs prédictifs d'évolution de la maladie.....	27
1.4. Les traitements de la sclérose en plaques rémittente-récurrente et leur impact sur le décours de la maladie.	32
1.5. Le natalizumab : mécanisme d'action, efficacité à court terme, effets indésirables.....	39
2. Objectifs de l'étude	47
3. Article : "Long-term effect of natalizumab in a French cohort of patients with RRMS: TYSTEN cohort"	48
4. Discussion.....	69
5. Conclusion	74
6. Références.....	76

Table des figures

Figure 1. Les différentes formes de sclérose en plaques, modifié d'après Confavreux et Vukusic.	23
Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier représentant le temps pour atteindre un score EDSS de 4.0 et 6.0 à partir du début de la sclérose en plaques, modifiée d'après Confavreux et Vukusic.	29
Figure 3. Graphique représentant la durée de la sclérose en plaques entre les scores DSS 3.0 et 6.0 selon 5 groupes en fonction de la durée de la phase 1 d'après Leray et al.	30
Figure 4. Nomogramme permettant le calcul de la probabilité de convertir en forme SP à 10, 15 et 20 ans d'après Manouchehrinia et al.	32
Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier représentant le temps pour atteindre un score EDSS de 3.0, 4.0 et 6.0 et pour convertir en forme secondairement progressive à partir du début de la sclérose en plaques d'après Manouchehrinia et al.	34
Figure 6. Graphiques en forêt de la méta-analyse de Signori et al, évaluant l'effet de l'interféron β et de l'acétate de glatiramère sur le délai pour atteindre un score EDSS de 4.0 ou 6.0 et pour convertir vers une forme secondairement progressive d'après Signori et al.	36
Figure 7. Schéma représentant le mécanisme d'action du natalizumab.	40
Figure 8. Lésions évocatrices de LEMP avec une atteinte de la substance blanche (A. hypersignal FLAIR du gyrus précentral droit et B. hyposignal SWI des fibres en U) et des cellules granuleuses du cervelet (C. atrophie pontique et du vermis cérébelleux et	

D. hypersignal FLAIR du pédoncule cérébelleux moyen et atrophie de l'hémisphère latéral du cervelet) d'après Hodel et al. et Wijburg et al.....	44
Figure 9. Stratification du risque de LEMP sous natalizumab d'après l'ANSM.....	45
Figure 10. Fréquence des examens complémentaires dans le cadre du suivi des patients sous natalizumab d'après le guide de prescription proposé par le laboratoire Biogen.....	45

Table des tableaux

Tableau 1. Les critères de McDonald révisés en 2017 d'après Carroll.	25
Tableau 2. Les critères de sclérose en plaques secondairement progressive.	26
Tableau 3. Scores clefs de l'Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	27
Tableau 4. Tableau des principales cohortes non traitées et traitées de SEP-RR comparant le temps pour atteindre une forme SP ou un handicap important.....	28

1. Introduction

1.1. Généralités et épidémiologie

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire incurable du sujet jeune touchant le système nerveux central. Elle fut principalement décrite sur le plan clinique et histopathologique par Jean-Martin Charcot en 1868-1869 (1). Sur le plan clinique, il s'agit classiquement d'épisodes de déficit neurologiques réversibles ou non – appelés poussée – d'une durée de quelques jours à quelques semaines. Ces épisodes s'intègrent dans la forme rémittente-récurrente de la SEP (SEP-RR). Après 10 à 20 ans, ces épisodes peuvent laisser place à une phase progressive où le handicap s'aggrave peu à peu, appelée SEP secondairement progressive (SEP-SP). Plus rarement, la maladie débute sur un mode progressif d'emblée sans poussée et est appelée SEP progressive primaire (SEP-PP) (Figure 1, ci-dessous) (2,3). Sur le plan histopathologique, on retrouve des plaques de démyélinisation d'origine inflammatoire touchant de multiples régions du système nerveux central incluant la substance blanche, la substance grise, le tronc cérébral, le cervelet, la moelle épinière et les nerfs optiques amenant par la suite à une atteinte axonale et à une atrophie corticale (4).

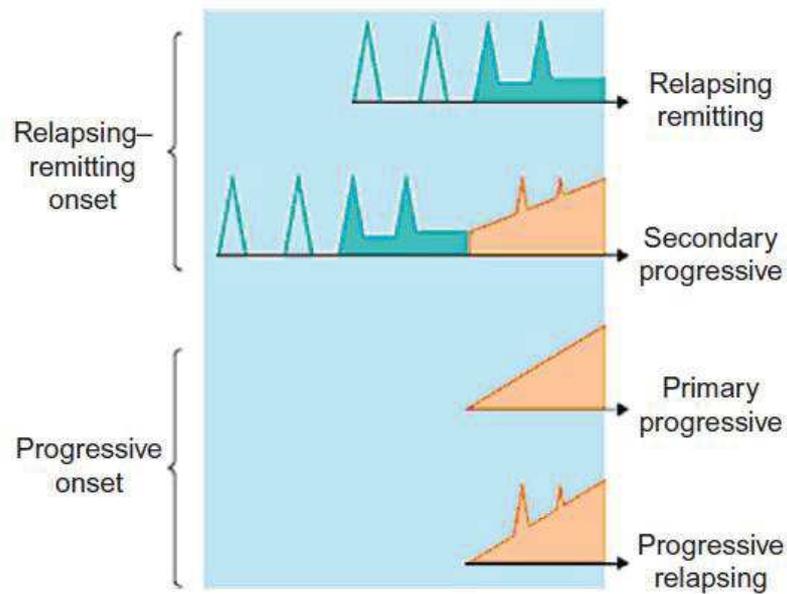


Figure 1. Les différentes formes de sclérose en plaques, modifié d'après Confavreux et Vukusic.

A travers le monde, plus de 2 millions de personnes, dont 3 quart de femmes, sont atteintes de la SEP dont la répartition géographique se fait selon un gradient Nord-Sud au dépend du nord (4,5). Ce même schéma se retrouve en France avec une prévalence de la maladie en 2012 d'environ 190-200 cas pour 100 000 habitants dans le nord-est contre 126-140 pour 100 000 dans le sud-ouest (6,7). Ce gradient Nord-Sud est en lien avec une moindre exposition solaire dans les pays du nord (notamment dans la petite enfance) entraînant une carence en vitamine D qui est un facteur de risque de la maladie (8,9). De la même manière plusieurs facteurs de risque environnementaux sont décrits comme l'infection par le virus *Epstein-Barr*, le tabac et l'obésité (10–12). Une composante génétique est aussi suspectée mais plutôt au second plan par rapport au risque environnemental. En effet, bien que le variant génétique HLA DRB1*1501 soit souvent présent, le risque pour des jumeaux

homozygotes est seulement 30 à 50% si l'un est malade et baisse à 2–4% pour un parent du premier degré (4,13–16).

Ainsi la SEP est une maladie cliniquement polymorphe et d'origine multifactorielle. Ceci en fait une maladie complexe nécessitant des critères diagnostiques et des méthodes d'évaluation robustes.

1.2. Critères diagnostiques et méthodes d'évaluation

Afin de poser le diagnostic de SEP-RR avec le plus de certitude et le plus précocement possible plusieurs critères diagnostiques ont été établis tout au long de la fin du XXe et du début du XXIe siècle (17–20). Ces critères se basent sur la dissémination spatiale et temporelle des lésions, objectivée prospectivement ou rétrospectivement à l'occasion d'une poussée ou bien radiologiquement avec le développement de l'IRM. Le diagnostic est actuellement établi sur les critères de McDonald révisés en 2017 (Tableau 1, ci-dessous) et peut être fait dès la première poussée de la maladie (21). Ce que l'on peut remarquer, c'est qu'à partir des années 2000, les critères diagnostiques ont été de plus en plus souvent révisés afin de répondre aux évolutions techniques comme l'IRM puis l'injection de Gadolinium et à l'ère thérapeutique avec l'arrivée, à partir de 1993, de traitements réellement efficaces sur la maladie (« *disease modifying treatment* ») comme l'interferon β et l'acétate de glatiramer (22–25).

Nombre d'épisode clinique	Nombre de lésion avec une preuve clinique objective*	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
≥2 poussées cliniques	≥2	Aucune
≥2 poussées cliniques	1	Dissémination spatiale° démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC ou par IRM
1 poussée clinique	≥2	Dissémination temporelle§ démontrée par une nouvelle poussée clinique ou par IRM ou BOC spécifiques du LCR
1 poussée clinique	1	Dissémination spatiale démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC ou par IRM ET dissémination temporelle démontrée par une nouvelle poussée clinique ou par IRM ou BOC spécifiques du LCR

* Les lésions IRM symptomatiques et asymptomatiques peuvent être prises en compte

° La dissémination spatiale correspond à plus d'une lésion T2 dans au moins 2 localisations (périventriculaire, corticale ou juxtacorticale, infratentorielle, médullaire)

§ La dissémination temporelle correspond à la présence simultanée de lésions réhaussées et non réhaussées par le gadolinium ou l'apparition d'une nouvelle lésion hyperintense T2 ou d'une lésion réhaussée par le gadolinium sur une IRM de suivi

Tableau 1. Les critères de McDonald révisés en 2017 d'après Carroll.

Bien que les critères diagnostic de SEP-RR soient aujourd'hui bien établis, ceux de la forme secondairement progressive le sont moins. En effet ces derniers, décrits par Lublin et Reingold en 1996, se caractérisent par une aggravation progressive du handicap sur au moins un an en l'absence de poussée ou avec des poussées occasionnelles et sont toujours utilisés en pratique (26). Récemment, afin de gagner en sensibilité et pour décrire au mieux cette phase, des équipes ont cherché à modifier

ces critères mais qui sont plus utilisés en recherche qu'en pratique clinique (Tableau 2, ci-dessous) (27,28).

Critères de SEP-SP	Aggravation du score EDSS	Confirmation de l'aggravation	Score EDSS minimal
Lublin, 1996	Aggravation continue avec ou sans poussée occasionnelle	Rétrospectif	Aucun
Lorscheider, 2016	≥1 point EDSS si EDSS≤5.5 ou ≥0.5 point EDSS si EDSS≥6.0 avec score pyramidal ≥2 en l'absence de poussée	≥3 mois dans le même score fonctionnel	EDSS 4.0
Kappos, 2017	≥1.5 point EDSS si EDSS=0 ou ≥1 point EDSS si EDSS≤5.5 ou ≥0.5 point EDSS si EDSS≥6.0	≥3 mois	Aucun

Tableau 2. Les critères de sclérose en plaques secondairement progressive.

De même, pour évaluer au mieux l'activité de la maladie ainsi que son retentissement plusieurs outils et échelles sont utilisés nécessitant des définitions rigoureuses. Le taux annualisé de poussées (TAP) est utilisé pour évaluer l'activité clinique de la SEP (24). Les poussées doivent correspondre à une symptomatologie compatible avec une origine centrale, durer plus de 24h et s'améliorer ou à défaut être stable à un mois (17). Le retentissement clinique est évalué par l'échelle étendue du statut de handicap (« expanded disability status scale » ; EDSS) allant de 0 à 10, 0 étant l'absence de trouble liée à la SEP et 10 le décès lié à la SEP (Tableau 3, ci-dessous) (29). Les étapes clés de ce score sont l'apparition de troubles de la marche sans nécessité de support ou de repos pendant au moins 500m correspondant à un score à 4.0 et la nécessité d'un support pour marcher 100m correspondant à un score à 6.0. Enfin,

depuis l'avènement des traitements, un nouveau critère d'évaluation a vu le jour : le NEDA (absence de preuve d'activité de la maladie ; « no evidence of disease activity »). Le NEDA se définit par l'absence de poussée, l'absence d'aggravation du score EDSS et l'absence de nouvelles lésions T2 ou T1-Gadolinium sur l'IRM voir l'absence de diminution du volume cérébral (30).

Score	Critères
0	Examen neurologique normal
4.0	Gêne fonctionnelle relativement importante mais capable de marcher 500m sans aide ni repos
5.0	Capable de marcher environ 200m sans aide ni repos
6.0	Aide unilatérale constante ou pour parcourir 100m avec ou sans repos intermédiaire
6.5	Aide permanente bilatérale pour marcher 20m sans s'arrêter
7.0	Incapacité à marcher plus de 5m même avec aide, essentiellement confiné au fauteuil roulant
9.0	Patient grabataire
10	Décès lié à la sclérose en plaques

Tableau 3. Scores clefs de l'Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Ces critères diagnostiques et ces méthodes d'évaluation ont été utilisés pour décrire l'histoire naturelle de la maladie.

1.3. Histoire naturelle de la sclérose en plaques rémittente-récurrente et facteurs prédictifs d'évolution de la maladie

Le développement de grandes cohortes après la moitié du XXe siècle a permis de mieux comprendre l'histoire naturelle de la SEP-RR. Les critères cliniques les plus utilisés dans les études observationnelles sont le temps pour atteindre un score EDSS

à 4.0, un score EDSS à 6.0 et le temps pour arriver à une forme SP. Nous allons décrire ici ces principales études observationnelles dont les résultats clés sont résumés dans le Tableau 4 ci-dessous.

Etude	Localisation	Nombre de patients	Traitement	Suivi	Temps médian du début de la SEP pour atteindre		
					EDSS4	EDSS6	SEP SP
Confavreux et al. (2000)	Lyon, France	1562	Sans traitement	11	11.4 (10.5–12.3)	23.1 (20.1–26.1)	
Weinshenker et al. (1989)	London Ontario, Canada	722	Sans traitement	11,9		14.97 ±0.31	11–15
Tremlet et al. (2008)	British–Columbia, Canada	2484	Sans traitement	20.5			18.9 (18.2–19.7)
Leray et al. (2004)	Rennes, France	1609	Non (28.5% IFN, 26.7% MTX)	13		21.7 (20.6-22.9)	16.0 (14.7–17.3)
Debouverie et al. (2008)	Lorraine, France	2518	IFN / AG	13.7 ± 9.7	15.9 (14.9–17.1)	24.5 (22.7–26.5)	20.0 (18.6–21.0)
Veugelers et al. (2009)	Nova Scotia, Canada	1752	IFN / AG	2.5		18.6 (15.9-21.9)	
Ebers et al. (2010)	USA and Canada	96	IFN	16		16.05	17.35
Drulovic et al. (2013)	Belgrade, Serbia	236	IFN	7	24		26
Manouchehrinia et al. (2016)	Suède	7182	1ère et 2de ligne	7	27.4 (26.3-28.3)	31.8 (30.7-32.6)	23 (22.8–23.9)
MS-EPIC team (2016)	Californie, USA	407	1ère et 2de ligne	10		36	34

Tableau 4. Tableau des principales cohortes non traitées et traitées de SEP-RR comparant le temps pour atteindre une forme SP ou un handicap important.

Abréviations. AG : acétate de glatiramère, IFN : interféron β , MTX : méthotrexate.

Les principales études observationnelles sont celles de London Ontario (31), Lyon (32), British Columbia (33,34), Gothenburg (35,36), Apulian-Sardinian (37), Rennes (38) et Nancy (39). Grâce au suivi de plusieurs milliers de patients sur plusieurs dizaines d'années, elles ont permis de décrire les différentes étapes de la maladie. Ainsi, le temps pour que 50% des patients atteignent un score EDSS de 4.0 est de 11 ans, pour un score EDSS de 6.0 de 15 à 23 ans et convertissent en forme SP de 11 à

19 ans (Figure 2, ci-dessous). De même, après 5,7 à 7,4 ans, 50% des patients ayant atteint un score EDSS de 4.0 ont atteint un score de 6.0 et cela sans grande influence de la durée de la maladie avant le score EDSS 4.0 ou bien de la forme initiale de SEP (32,40). Des résultats similaires ont été obtenus pour un score EDSS de 3.0 et 6.0 démontrant l'évolution en 2 phases de la maladie (Figure 3, ci-dessous) (38). Ce dernier résultat a fait émerger le concept de SEP « amnésique » c'est-à-dire qu'à partir d'un certain degré de handicap l'évolution est la même pour tous les patients (41).

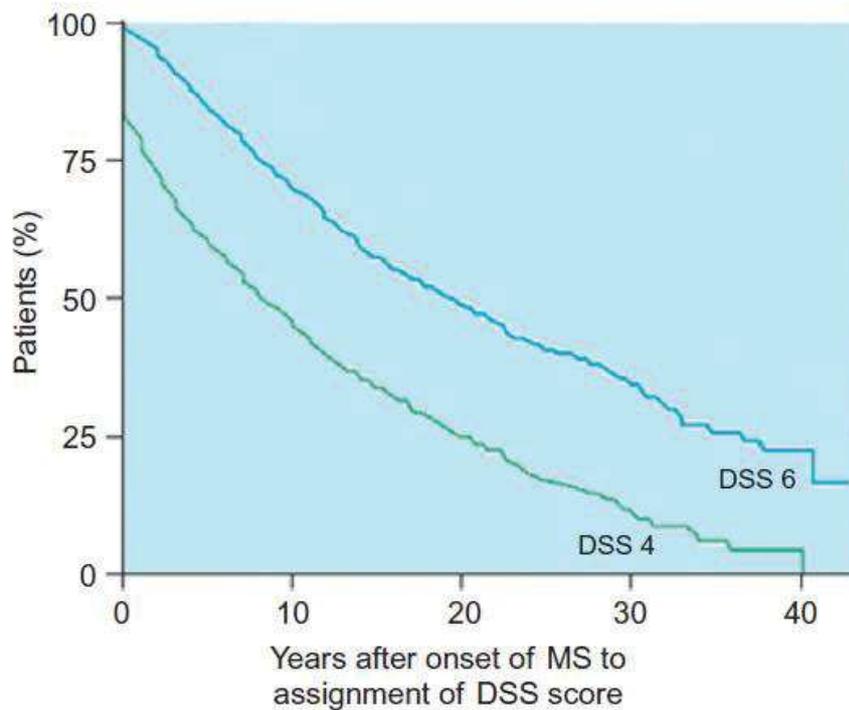


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier représentant le temps pour atteindre un score EDSS de 4.0 et 6.0 à partir du début de la sclérose en plaques, modifiée d'après Confavreux et Vukusic.

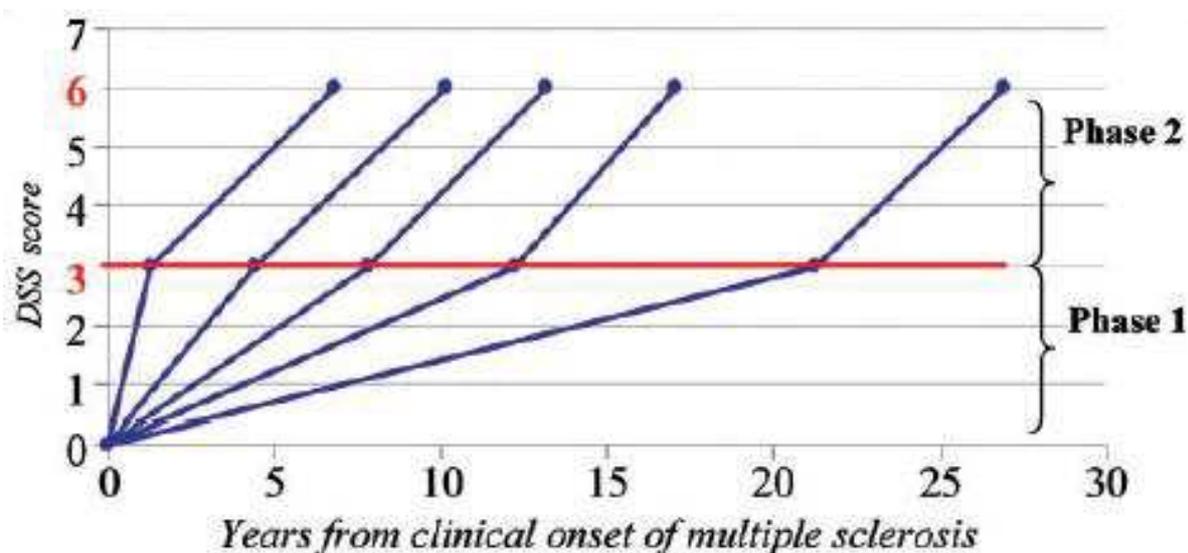


Figure 3. Graphique représentant la durée de la sclérose en plaques entre les scores DSS 3.0 et 6.0 selon 5 groupes en fonction de la durée de la phase 1 d'après Leray et al.

Ces études ont cependant des limites qui sont à prendre en compte dans l'interprétation des résultats. En effet, certaines cohortes semblent avoir une évolution plus rapide, plus sévère ; ceci peut s'expliquer par une éventuelle différence géographique ou bien par la sélection de patients suivis exclusivement en milieu hospitalier et potentiellement plus sévères. De plus, la longueur du suivi entraîne un risque important de perdu de vue et de données manquantes pouvant impacter les résultats. Inversement lorsque la phase prospective est courte, il est possible que certains patients n'atteignent pas les critères de jugement amenant à une censure dans l'analyse de survie. Enfin, comme cela a été précisé précédemment, la définition de la phase progressive n'est pas simple d'utilisation en pratique et peut aboutir à allonger artificiellement le temps pour convertir en forme SP (27).

Le suivi de cohorte a permis aussi de déterminer différents facteurs de bonne ou de mauvaise évolution à long terme. Les facteurs prédictifs de mauvaise évolution

(handicap sévère ou passage en forme SP) sont le nombre de poussées durant les 2 ou 5 premières années de la SEP (39,42–47), l'absence de récupération après la première poussée (36,39,41,48–51), le faible temps entre la première et la 2^e poussée (39,41,47,49,52), l'âge au diagnostic (36,47,52,53), le type de symptômes à la première poussée (42,53) et l'ethnie, notamment maghrébine (54). En revanche, le rôle du sexe et du nombre de poussées à distance du début de la maladie n'est pas clair sur le pronostic à long terme (44,55–59). Certains de ces facteurs ont récemment été utilisés pour établir un nomogramme afin d'évaluer le risque de conversion en forme SP (Figure 4, ci-dessous) (60). Concernant l'imagerie, il n'est pas clair si la charge lésionnelle en IRM T2 est un facteur prédictif à long terme : seule une faible corrélation a été montrée sur l'aggravation du score EDSS (61,62) et sur le déclin cognitif (63). En revanche, l'atrophie des noyaux gris centraux et plus particulièrement le thalamus est prédictif d'une réduction du temps avant la progression du score EDSS avec un ratio de hasard (HR) de 0,73 (Intervalle de confiance à 95% [IC95%] 0,65-0,82) (64). De même, une épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires (RNFL) en tomographie en cohérence optique (OCT) inférieure à 88 μ m est prédictif de la progression du score EDSS à 3–5 ans avec un HR de 1,96 (IC95% 1,39-2,76) à 2,96 (IC95% 1,56-5,65) (65,66). Enfin, l'apparition de troubles cognitifs serait un facteur prédictif de conversion en forme secondairement progressive (67).

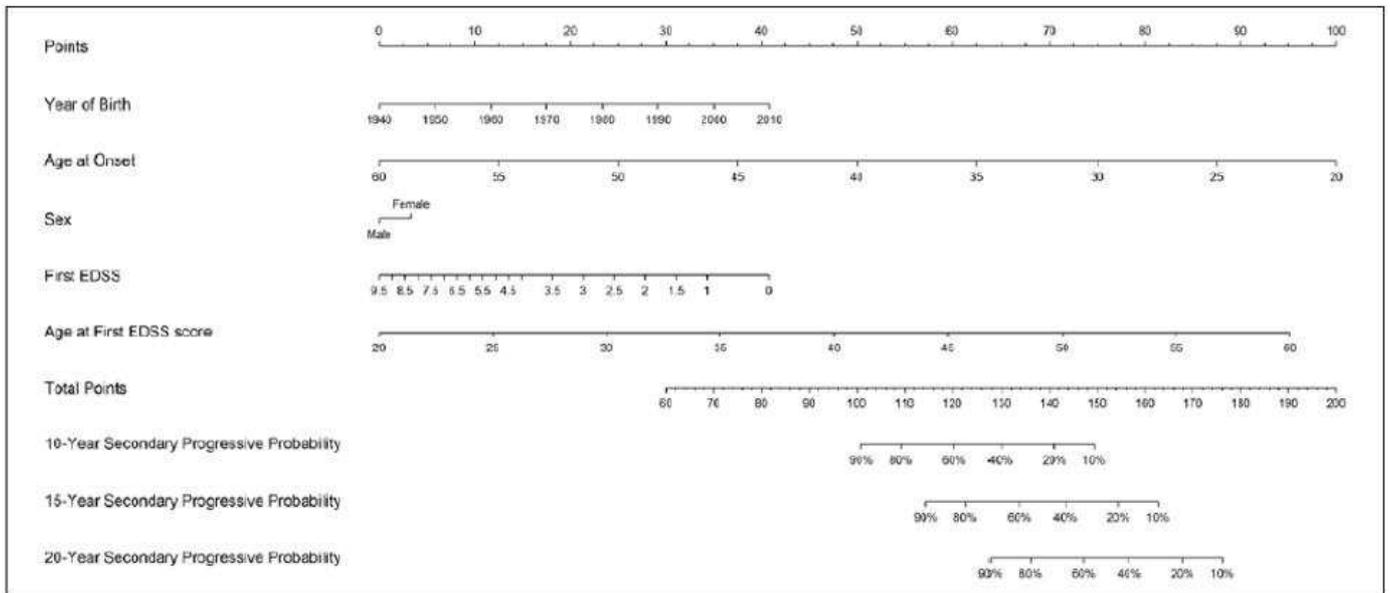


Figure 4. Nomogramme permettant le calcul de la probabilité de convertir en forme SP à 10, 15 et 20 ans d'après Manouchehrinia et al.

L'histoire naturelle de la SEP est donc constituée de 2 phases et certains facteurs sont de mauvais pronostics. Cependant, les traitements SEP-RR pourraient influencer l'évolution à long terme.

1.4. Les traitements de la sclérose en plaques rémittente-récurrente et leur impact sur le décours de la maladie.

Depuis 1993, le nombre de traitements disponibles de la SEP-RR n'a cessé de s'accroître arrivant aujourd'hui à la dizaine, révolutionnant la prise en charge des patients. Les premiers ont été l'interféron β et l'acétate de glatiramère puis le natalizumab en 2007 et depuis les années 2010 nous pouvons citer le fingolimod,

l'alemtuzumab, le diméthyl fumarate, le tériflunomide, l'ocrelizumab et la cladribine. Sur le même principe que précédemment, deux études observationnelles ont évalué l'évolution à long terme de la SEP à l'ère des traitements (Tableau 4, ci-dessus) (68,69). L'étude rétrospective de Manouchehrinia et al. portant sur 7182 patients avec une SEP-RR a pu montrer que depuis le début de la maladie les temps médian pour atteindre le score EDSS 4.0, le score EDSS 6.0 et de convertir vers une forme SP étaient, respectivement, de 27,4 ans (IC95% 26,3-28,3), de 31,8 ans (IC95% 30,7-32,6) et de 23 ans (IC95% 22,8-23,9) (Figure 5, ci-dessous). L'étude rétrospective et prospective (sur 10 ans) de Cree et al. portant sur 337 patients avec une SEP-RR a montré qu'après 16,8 ans 10,7% (IC95% 7,2-14) des patients avaient atteint un score EDSS de 6.0 et 18,1% (IC95% 13,5-22,5) avaient converti en forme SP. Ces résultats semblent montrer un temps plus long pour atteindre un handicap important par rapport aux études sans traitement bien que ces études ne soient pas formellement comparables entre elles. Ainsi, nous pouvons nous demander quel est l'effet d'un traitement sur le long cours.

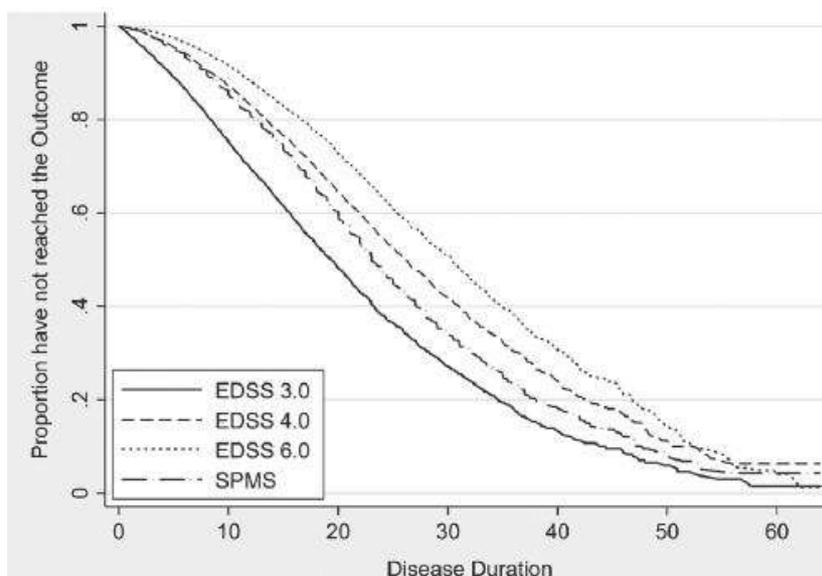


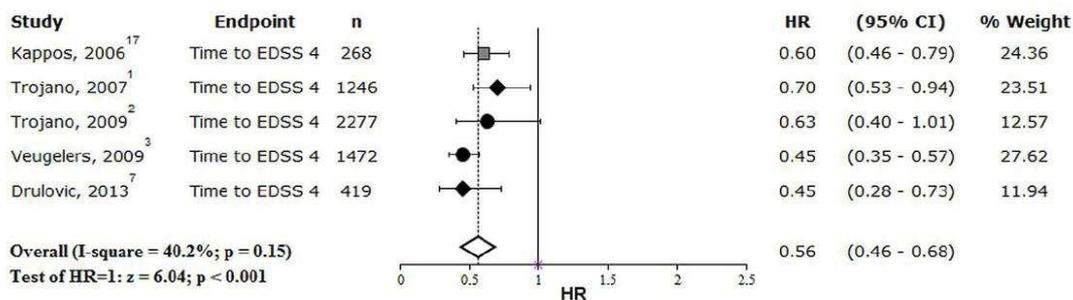
Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier représentant le temps pour atteindre un score EDSS de 3.0, 4.0 et 6.0 et pour convertir en forme secondairement progressive à partir du début de la sclérose en plaques d'après Manouchehrinia et al.

L'interféron β et l'acétate de glatiramère sont les deux traitements pour lesquels nous avons le plus de recul pour évaluer leur effet sur le long terme. Pour l'interféron β , le mécanisme d'action n'est pas clair ; il est possible qu'il agirait sur la régulation des lymphocytes T, l'apoptose des lymphocytes T autoréactifs, qu'il induirait la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires et qu'il inhiberait en partie le passage des cellules immunitaires à travers la barrière hémato-encéphalique (70). Pour l'acétate de glatiramère, qui est un polypeptide composé d'acide glutamique, d'alanine, de tyrosine et de lysine, le mécanisme d'action supposé est l'induction d'une tolérance immunitaire, une prolifération de lymphocytes T régulateurs et une altération des cellules présentatrices d'antigène (71).

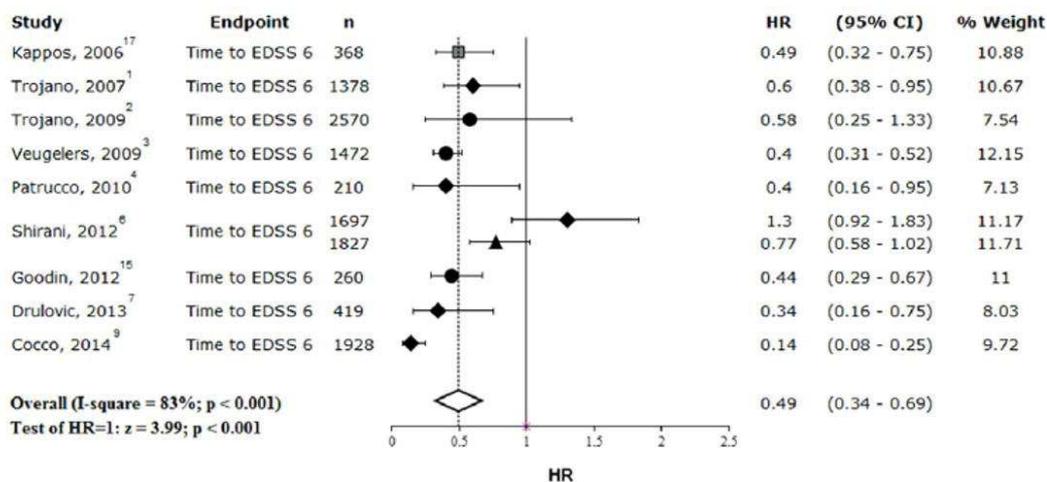
Leur effet a d'abord été évalué sur leur efficacité à réduire le nombre de poussées. Dans l'étude pivot évaluant l'interféron β contre placebo portant sur 372 patients, le

TAP à 2 ans était de 0,84 (IC95% 0,72-0,97) pour l'interféron β contre 1,27 (IC95% 1,12-1,43) pour le placebo soit une diminution de 44% par rapport au placebo et de 51% par rapport au taux avant l'inclusion. A 3 ans, le score EDSS des patients sous interféron β s'était légèrement moins souvent aggravé (27%) par rapport aux patients sous placebo (39% ; $p=0,043$) (24). Dans l'étude pivot évaluant l'acétate de glatiramère contre placebo portant sur 284 patients, le TAP à 2 ans était de 0,59 pour l'acétate de glatiramère contre 0,84 pour le placebo soit une diminution de 29% par rapport au placebo et de 61% par rapport au taux avant inclusion. A 2 ans, 20,8% des patients sous acétate de glatiramère avaient vu leur score EDSS s'aggraver contre 28,8% sous placebo ($p=0,037$) (25). Ces résultats laissent donc penser qu'en agissant sur les poussées, cela pourrait être bénéfique sur le handicap à long terme.

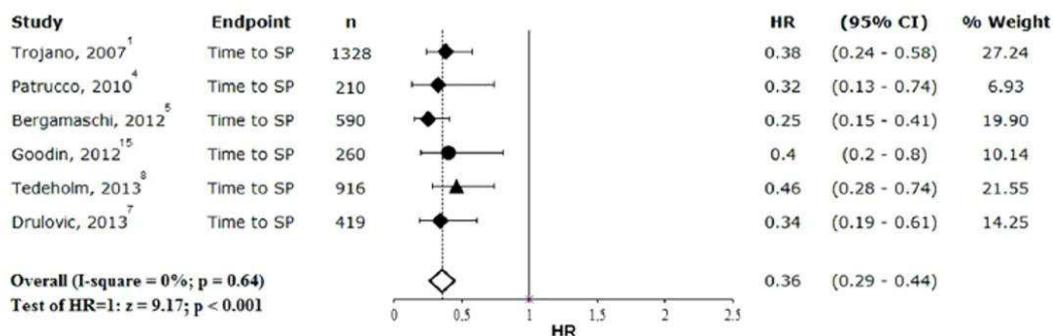
Des études observationnelles (72–80) et des extensions d'essais cliniques randomisés (81–84) ont cherché à évaluer l'effet à long terme de l'interféron β et de l'acétate de glatiramère. Par la suite, une méta-analyse a été réalisée (85). Les caractéristiques des principales cohortes sont résumées dans le Tableau 4 ci-dessus. Ainsi, ces études semblent montrer un effet protecteur de l'interféron β et de l'acétate de glatiramère sur le temps d'apparition d'un score EDSS 4.0 et 6.0 et le temps avant conversion vers une forme secondairement progressive. D'après la méta-analyse de Signori et al. les HR du groupe traité par rapport au groupe contrôle sont pour l'EDSS 4.0, l'EDSS 6.0 et la SEP-SP de 0,56 (IC95% 0,46-0,68), de 0,49 (IC95% 0,34-0,69) et de 0,36 (IC95% 0,29-0,44) respectivement, avec donc un effet protecteur (Figure 6, ci-dessous).



Forest plot for meta-analysis of Time to EDSS 4



Forest plot for meta-analysis of Time to EDSS 6.



Forest plot for meta-analysis of Time to SP.

Figure 6. Graphiques en forêt de la méta-analyse de Signori et al., évaluant l'effet de l'interféron β et de l'acétate de glatiramère sur le délai pour atteindre un score EDSS de 4.0 ou 6.0 et pour convertir vers une forme secondairement progressive d'après Signori et al.

Il est important de noter que les méthodes d'analyse ne sont pas uniformes entre ces différentes études. Pour les études observationnelles, elles évaluaient le traitement soit par rapport à un groupe contrôle contemporain (c'est-à-dire des patients qui ne voulaient pas recevoir de traitement) soit par rapport à un groupe contrôle historique (c'est-à-dire un groupe constitué avant la disponibilité des traitements évalués) soit en comparant un groupe qui avait eu le traitement tôt par rapport à un qui l'avait eu avec un certain délai après le diagnostic. Pour les extensions d'essais cliniques randomisés, les patients qui étaient sous placebo ont rejoint le groupe traité après la fin de l'étude initiale, l'évaluation se faisait donc entre le groupe traité tôt et le groupe traité avec délai. L'approche statistique variait elle aussi en utilisant soit un modèle de Cox multivarié soit l'ajustement par des scores de propension. Enfin la présentation des analyses de survie était, elle aussi, variable selon les études ; certaines prenaient comme point de départ le début du traitement, d'autres le début de la maladie ou bien la naissance. Il existe donc plusieurs limites à ces études (86). Pour les études observationnelles, n'ayant pas de randomisation, ces études sont exposées à un risque de biais de confusion non connu ou non pris en compte dans l'analyse multivariée. De plus, un potentiel biais « d'immortalité » est introduit : pour les patients traités, le temps avant l'introduction du traitement est toujours sans événement et si tel aurait été le cas les patients auraient été dans le groupe non traité réduisant la survie de ce dernier groupe. Pour celles avec un groupe non traité contemporain, il existe un risque que les patients les plus sévères choisissent d'avoir un traitement entraînant un biais de sélection. Pour celles avec un groupe non traité « historique », il existe un risque de phénomène Will Rogers : entre les deux groupes, les critères diagnostiques ne sont potentiellement pas les mêmes (critères de Poser pour la

cohorte historique et critères de McDonald pour la cohorte traitée par exemple) faisant que les patients du groupe traité aient un diagnostic précoce et donc une survie artificiellement augmentée. Pour les extensions d'essais cliniques, elles ne peuvent évaluer que l'effet d'un traitement précoce sur le long terme. Leur avantage est que le risque de biais de confusion est moins important vu la randomisation initiale, cependant si le suivi s'arrête chez les patients qui ont arrêté le traitement il y a une sélection des bons répondeurs ce qui surévalue l'effet du traitement.

Suite aux résultats sur l'effet à long terme des immunomodulateurs, des études ont recherché à savoir s'il existe des facteurs prédictifs de mauvaise ou de bonne évolution de la SEP-RR sur le long terme. Ainsi, le temps avant l'introduction du traitement semble jouer un rôle important sur le risque d'atteindre un score EDSS de 4.0 avec un HR de 2,64 (IC95% 1,71-4,08) pour les patients traités après au moins 3 ans de maladie comparés à ceux traités dans la première année (87). Une aggravation du score EDSS 24 mois après le début du traitement serait un facteur significatif de mauvais pronostic sur le temps pour atteindre un score EDSS de 6.0 et pour convertir vers une forme secondairement progressive (88–90). Le nombre de poussées à 24 mois sur le long terme n'est pas clair : pour 2 études il n'y aurait pas d'effet, pour 2 autres : avoir au moins 2 poussées exposerait à un risque supérieur de convertir vers une forme SP avec des HR de 2,9 (IC95% 1,4-6) à 4,44 (IC95% 1,43-13,85) mais avec une importante variance des résultats. Enfin une dernière a montré une corrélation entre le TAP à 2 ans et le risque de convertir en forme SP ou d'atteindre le score EDSS 6.0 (88–92). L'apparition ou l'agrandissement d'une lésion cérébrale T2 à 12 ou 24 mois ne serait pas un facteur prédictif indépendant en analyse multivariée (88,89) à moins que le nombre soit supérieur à 3, avec un HR de 1,9 (IC95% 1,5-5,6). Il existe,

cependant, une corrélation entre charge lésionnelle et score EDSS (93,94). Il en est de même pour le nombre de nouvelles lésions réhaussées par le gadolinium avec une augmentation du risque de convertir vers une SEP-SP à partir de 2 lésions réhaussées par le gadolinium avec un HR de 2,1 (IC95% 1,1-4) à 8,96 (IC95% 2,53-31,65) (91,92). On notera comme précédemment l'importante variance des résultats probablement en lien avec les faibles effectifs. Enfin, les études évaluant le NEDA comme facteur protecteur de mauvaise évolution sont contradictoires. La première n'ayant pas mis en évidence de corrélation entre NEDA et l'aggravation de l'EDSS tandis que la deuxième montrait que seul le NEDA clinique (absence de poussée ou de progression) à 2 ans était un facteur protecteur de conversion en forme SP ou d'atteindre l'EDSS 6.0 avec un rapport des cotes (OR) de 0,16 (IC95% 0,047-0,534) (90,92).

Actuellement, lorsqu'un patient est en échec thérapeutique et donc exposé à un surrisque d'évolution péjorative, un relais par un traitement de seconde ligne peut se faire. Un de ces traitements s'est avéré très efficace sur les poussées et est utilisé dans les formes très actives de SEP-RR. Il s'agit du natalizumab qui est disponible dans les pays occidentaux depuis 2007.

1.5. Le natalizumab : mécanisme d'action, efficacité à court terme, effets indésirables.

Le natalizumab est un traitement de la SEP-RR disponible en France depuis 2007. Il est actuellement, l'un des traitements les plus efficaces sur le processus inflammatoire de la maladie. Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG4 dirigé

contre l'intégrine alpha4 (« *alpha4 integrin* ») qui est une sous-unité de l'antigène 4 d'activation tardive ou alpha4beta1 (VLA4 ; « *very-late activating antigen-4* »). VLA4 est une molécule exprimée par les lymphocytes T et B. En se liant à la molécule-1 d'adhésion de la cellule vasculaire (VCAM1 ; « *vascular cell adhesion molecule-1* ») exprimé par les cellules endothéliales activées, VLA4 permet le passage des lymphocytes T à travers la barrière hémato-encéphalique (Figure 7, ci-dessous) (95). Ainsi, le natalizumab empêche le passage des lymphocytes T activés dans le parenchyme cérébral.

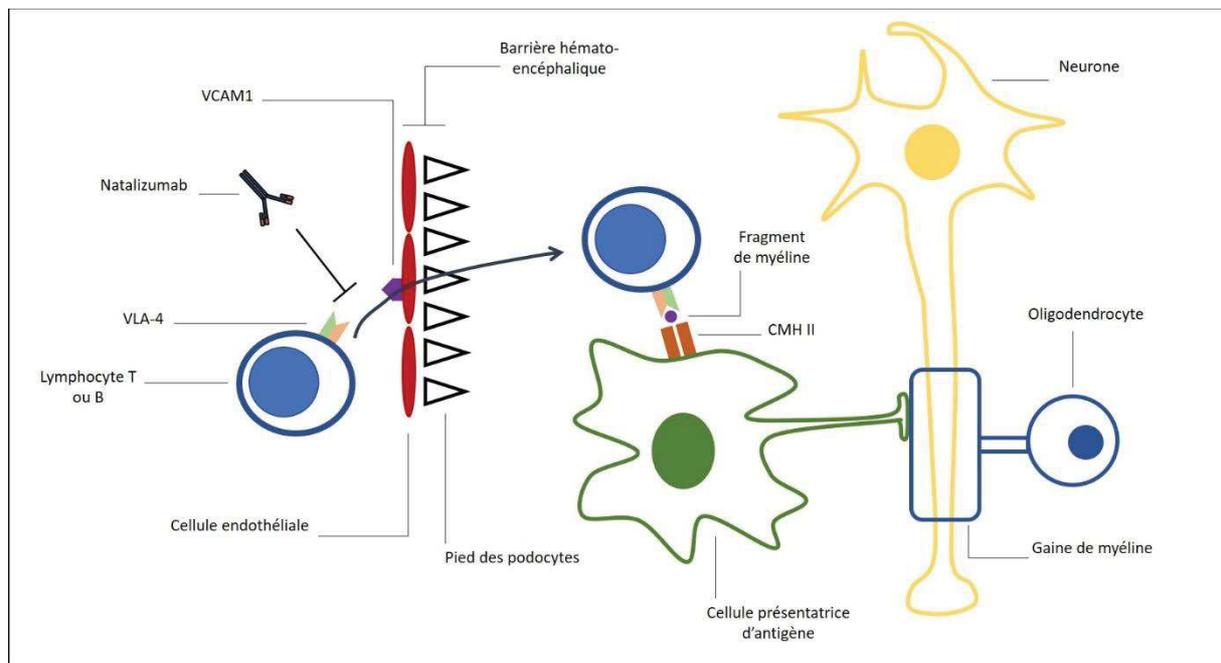


Figure 7. Schéma représentant le mécanisme d'action du natalizumab.

Abréviations. CMH II : complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, VCAM1 : molécule-1 d'adhésion de la cellule vasculaire, VLA-4 : l'antigène 4 d'activation tardive.

L'effet du natalizumab a d'abord été évalué sur le modèle animal de SEP : l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) induite chez la souris (96,97).

L'injection d'anticorps anti-intégrine alpha4 a permis de réduire l'infiltration de leucocytes dans le parenchyme cérébral prévenant l'EAE et les signes cliniques avec un effet dose-réponse. Les études de phases I et II ont montré une bonne tolérance du natalizumab à court terme (98–101). Par la suite, deux études pivots de phase III ont été réalisées : AFFIRM et SENTINEL (102,103). L'étude AFFIRM a comparé le natalizumab (300mg/mois IV) au placebo chez 942 patients avec une SEP-RR. Le critère de jugement principal était le taux de poussées à un an et l'aggravation du score EDSS à 2 ans. Le taux de poussées à 1 an était significativement moindre dans le groupe natalizumab comparé au placebo (0,27 contre 0,78 [$p<0,001$] soit 68% de réduction) ainsi que la probabilité cumulée d'aggraver le score EDSS à 2 ans (17 contre 29 [$p<0,001$] ; HR=0,58). Des résultats similaires ont été obtenus concernant le suivi IRM. L'étude SENTINEL a comparé le natalizumab (300mg/mois IV) + interféron β à l'interféron β seul chez 1171 patients avec une SEP-RR. Le critère de jugement principal était identique à celui de l'étude AFFIRM. Les résultats ont confirmé ceux de l'étude AFFIRM : une diminution du taux de poussées plus importante pour le natalizumab (0,38 contre 0,82 [$p<0,001$] soit 54% de réduction) et une probabilité cumulée d'aggravation du score EDSS moins importante pour le natalizumab (23% contre 29% [$p=0,02$] ; HR=0,78). Ces résultats ont été confirmés dans les études de vraie vie avec une diminution du TAP de 73 à 94% en comparaison au taux avant natalizumab à 1–5 ans de traitement. De plus, dans une analyse post hoc, 37% de patients sous natalizumab contre 7% sous placebo étaient libre de poussées, d'aggravation du score EDSS et de nouvelles lésions sur l'IRM faisant émerger le concept d'absence d'activité de la maladie (NEDA) (104–106). Ainsi, dans les études observationnelles, le NEDA était obtenu chez 33 à 63% des patients à 1,3–2 ans (105)

et chez environ 33% des patients à 7 ans (107). Le natalizumab a aussi été étudié dans l'étude ASCEND sur la SEP-SP mais n'a pas démontré de supériorité par rapport au placebo sur le critère de jugement principal consistant en l'évaluation de la progression de l'EDSS à 2 ans, un test de marche (T25FW) et un test de dextérité (9HPT) (108). Les études AFFIRM et SENTINEL ont permis d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la SEP-RR dont les indications du natalizumab en France sont actuellement les suivantes (109) :

« TYSABRI est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement, voir les rubriques 4.4 et 5.1).

ou

- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. »

Comme démontré dans les études de phase I et II, la tolérance du natalizumab à court terme est bonne (98–101). Des réactions d'hypersensibilité étaient décrites chez environ un quart des patients principalement à type de céphalées (102,103). Ces

réactions sont plus fréquentes chez les patients avec des anticorps anti-natalizumab, (76% parmi les 9% de patients avec des anticorps anti-natalizumab) (110). Chez ces patients, l'efficacité du traitement était moindre avec un TAP et une progression du score EDSS plus important. Il est donc conseillé de les rechercher lors d'une réponse inadéquate au traitement. Le principal effet indésirable du natalizumab, de par sa gravité, est la leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP (111). Il s'agit d'une infection du système nerveux central secondaire au virus John-Cunningham (JCV) de la famille des polyomavirus touchant les personnes immunodéprimées suites à une hémopathie, une chimiothérapie, une infection par le VIH ou bien certains traitements immunosuppresseurs (112). Le diagnostic de la LEMP repose sur la clinique, l'imagerie cérébrale et la biologie (113). L'atteinte clinique se résume en l'apparition subaiguë de signes neurologiques dont certains peuvent être atypiques pour une poussée de SEP comme les troubles cognitifs, les troubles du comportement, des crises d'épilepsie, une hémianopsie latérale homonyme et un syndrome parkinsonien (114). L'imagerie montre habituellement des lésions multifocales T2 de la substance blanche voir de la substance grise corticale ou des noyaux gris centraux et plus rarement une neuronopathie des cellules granuleuses du cervelet (Figure 8, ci-dessous) (115–117). Les examens biologiques reposent principalement sur la détection du JCV par PCR dans le LCR (118) dont la charge virale est liée à la taille des lésions (119). Les facteurs de risque de LEMP liée au natalizumab sont la durée du traitement par natalizumab, l'exposition antérieure à un immunosuppresseur, la sérologie JCV positive et l'index JCV (120,121). Ainsi, il a pu être établi une stratification du risque de LEMP présenté dans la Figure 9 ci-dessous (122). La surveillance du risque de LEMP sous natalizumab comprend une sérologie JCV tous

les 6 mois et une IRM cérébrale au moins tous les ans (Figure 10, ci-dessous) (123,124). Il n'existe actuellement pas de traitement spécifique de la LEMP. La prise en charge consiste en l'arrêt du natalizumab et les échanges plasmatiques pour éliminer le médicament (125). Cependant, les échanges plasmatiques exposent à un risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS ; « *immune reconstitution inflammatory syndrome* ») qui pourrait être prévenu par l'utilisation de corticoïdes (126). Cependant, cette prise en charge reste encore débattue nécessitant d'évaluer l'effet des échanges plasmatiques et des corticoïdes sur le long terme (127).

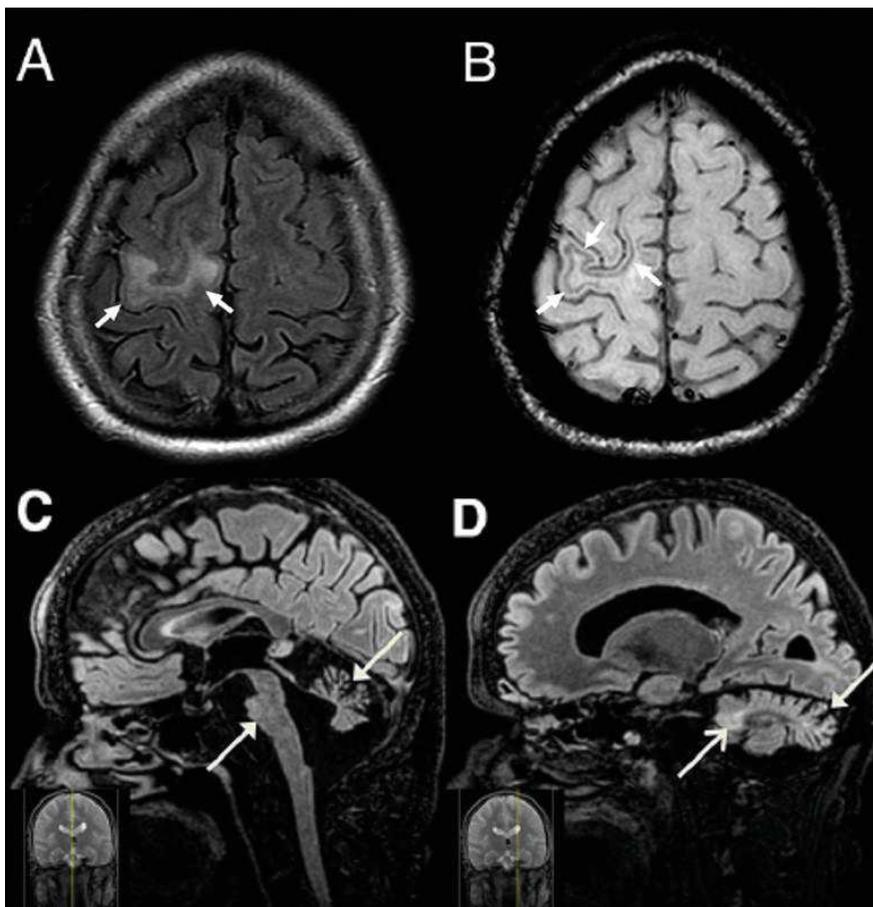


Figure 8. Lésions évocatrices de LEMP avec une atteinte de la substance blanche (A. hypersignal FLAIR du gyrus précentral droit et B. hyposignal SWI des fibres en U) et des cellules granuleuses du cervelet (C. atrophie pontique et du vermis cérébelleux et D. hypersignal FLAIR du pédoncule cérébelleux moyen et atrophie de l'hémisphère latéral du cervelet) d'après Hodel et al. et Wijburg et al.

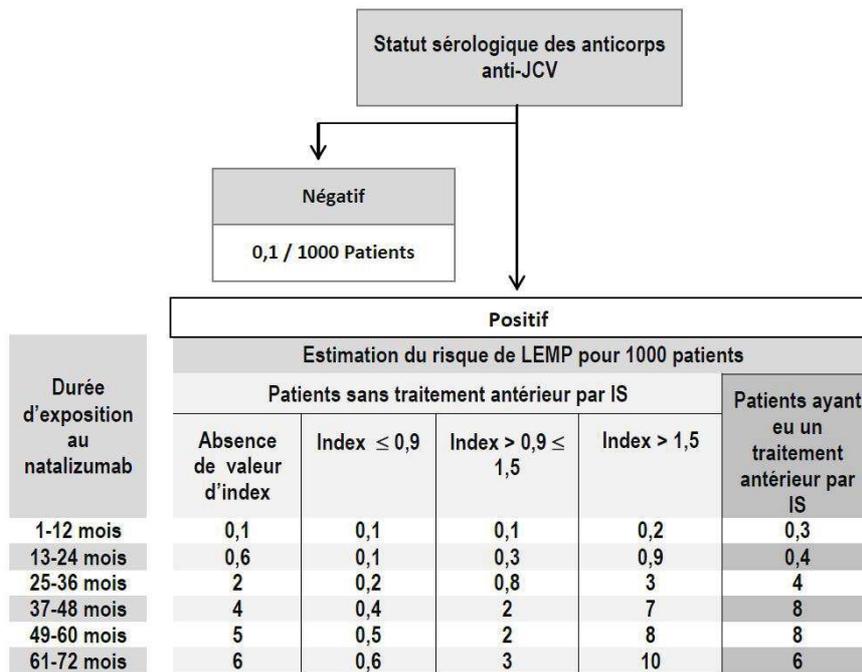


Figure 9. Stratification du risque de LEMP sous natalizumab d'après l'ANSM.

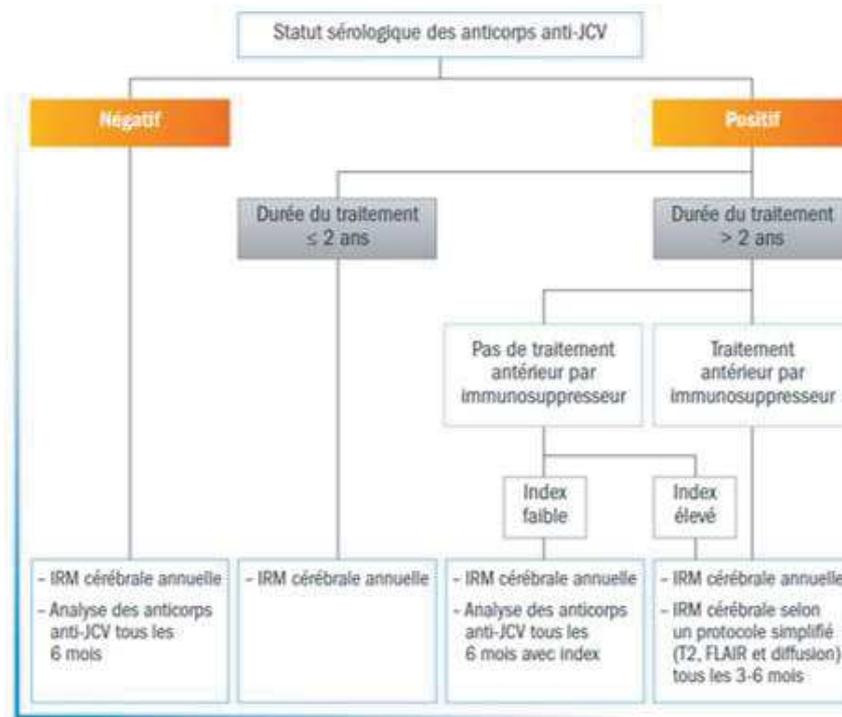


Figure 10. Fréquence des examens complémentaires dans le cadre du suivi des patients sous natalizumab d'après le guide de prescription proposé par le laboratoire Biogen.

A l'arrêt du natalizumab, il a été décrit des phénomènes de rebond de la maladie avec un taux de poussées supérieur à celui pré-traitement (128). Cependant, une étude portant sur 175 patients sous natalizumab volontaires pour arrêter le traitement et randomisés dans 3 groupes (poursuite du natalizumab, placebo et autre traitement parmi interféron β , acétate de glatiramère et méthylprednisolone) n'a pas montré d'activité de la maladie supérieure à celle pré-traitement (129). Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude rétrospective portant sur 1866 patients ayant participés aux études pivots (130). Actuellement, le fingolimod instauré 6 à 12 semaines après l'arrêt du natalizumab permet un meilleur contrôle de la maladie comparé à l'interféron β et en fait donc le traitement de relais le plus utilisé (131–133).

Ainsi, il reste à déterminer si le natalizumab impact le temps pour convertir en forme SP et le temps pour atteindre un handicap important et s'il existe des facteurs prédictifs de bonne ou mauvaise réponse afin d'orienter la décision thérapeutique.

2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude observationnelle de vrai vie réalisée en intention de traiter était d'analyser la survenue d'une forme SP sur le long terme dans une cohorte de patients avec une SEP-RR traités par le natalizumab.

Les objectifs secondaires étaient d'analyser la survenue d'un handicap important défini par les scores EDSS 4.0 et 6.0 et la survenue d'une aggravation de ce même score. Par la suite, l'influence des poussées précoces, de l'aggravation du score EDSS et de l'IRM et du NEDA sur la conversion en forme SP et la survenue d'un handicap important a été analysée. Enfin, l'apparition d'une LEMP a été recueillie.

3. Article : “Long-term effect of natalizumab in a French cohort of patients with RRMS: TYSTEN cohort”

Long-term effect of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: TYSTEN cohort

Kévin Bigaut, MD^{1*}, Thibaut Fabacher, MD², Laurent Kremer, MD, PhD¹, Jean-Claude Ongagna, MD, PhD¹, Patrick Vermersch, MD, PhD³, Nicolas Collongues MD, PhD¹, Hélène Zéphir, MD, PhD³, Jérôme De Sèze, MD, PhD^{1*}, Olivier Outteryck, MD, PhD^{3*}.

¹ Department of neurology, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

² Groupe méthode en recherche clinique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

³ Department of neurology, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, 59000 Lille, France

* These authors contributed equally to the manuscript.

Abstract

Objective. To analyse the onset of secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) and severe disability in patients with a relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with natalizumab (NTZ) and to investigate potential predictive factors on long-term outcomes.

Methods. TYSTEN is an observational and intention-to-treat study. Patients starting between April 2007 and December 2012 in Alsace and Nord-Pas-de-Calais regions in France were included and followed to October 2018. The number of relapses, the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score and the results of brain MRI were collected each year. Data were used to estimate the cumulative probability of SPMS conversion, confirmed worsening disability and to reach EDSS score 4.0 or 6.0.

Results. 770 patients were included and followed for 97 months and 66 months on NTZ. At 10 years, the cumulative probabilities of SPMS, EDSS worsening, EDSS 4.0 and 6.0 were 27.7%, 37%, 27.4% and 18.9%, respectively. Predictive factors of SPMS conversion were, at 1 year, a ≥ 1 -point increase in EDSS score from baseline (HR=2.86 [1.37–5.98]), new T2 or T1 gadolinium-enhanced lesion on brain MRI (HR=2.01 [1.11–3.62]), the occurrence of relapse (HR=2.09 [1.39–6.12]) and NEDA (HR=0.64 [0.46–0.91]). In the same way, these factors were, at least in part, predictive of EDSS worsening, EDSS 4.0 and 6.0.

Conclusion. The cumulative probability of SPMS conversion at long-term was below 30%. Some predictive factors could be of assistance in the therapeutic decision making after NTZ cessation. These results need to be confirmed in larger and longer studies.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a complex disease of the central nervous system characterized by an inflammatory phase with acute multifocal demyelination followed by a degenerative phase with progressive clinical disability. The natural history of MS is now well understood. Previous observational studies showed that half the patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) need a support to walk (Expanded Disability Status Scale score of 6.0; EDSS 6.0) after 23 years¹. In the same way, half the patients develops a progressive course (secondary progressive multiple sclerosis; SPMS) after 19 years².

Since the mid-1990s, the development of disease modifying treatment (DMT) have had a high impact on relapse but a moderate impact on progressive course with a median time from onset to SPMS of 23 years and to reach EDSS 6.0 of 31 years³.

Currently, the main effective treatment on RRMS is natalizumab (NTZ). By reducing relapse rate and new lesions in MRI, it led to the concept of no evidence of disease activity (NEDA)⁴⁻⁶. However, it is not clear if NTZ can change disease course at long-term.

At the onset of MS, several predictive factors of poor evolution at long-term are clearly defined like the number of relapses during the first 2 years of MS⁷ or the time to introduce a DMT⁸. Thus, it is necessary to identify early predictive factors after treatment initiation affecting the long-term disease course.

The aim of this real-life observational, intention-to-treat, study was to analyse the onset of SPMS and severe disability in patients with a relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with NTZ and to look for predictive factors.

Methods

Patients

This prospective observational study was realized in Alsace and Nord-Pas-de-Calais (France) between April 2007 and September 2018. Inclusion criteria were to have a RRMS established by Poser's classification before 2001⁹ and by McDonald's classification after 2001^{10,11}, aged 18 years or older and to start NTZ (300mg IV per 4 weeks) between April 2007 and December 2012 after failure of a first-line therapy or 2 serious relapses in the year. Patients who had not received at least 3 infusions of NTZ were excluded.

Outcome measures and assessments

Data were collected at each annual clinical visit. Collected data were number of relapses, EDSS, brain MRI per year and time with NTZ. Relapses within the first 3 months were not collected because NTZ was considered as not yet effective.

The primary endpoint was the onset of SPMS (cumulative probability, time to convert, and predictive factors). Secondary endpoints were the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 4.0 and 6.0, EDSS worsening, MS activity, and safety.

A clinical relapse was defined as new or recurrent neurological symptoms without fever, lasting at least 24h and followed by a period of 30 days of improvement or stability.

SPMS was defined by criteria proposed by Lorscheider and al.: EDSS score ≥ 4.0 , progression of 1-point EDSS if EDSS ≤ 5.5 or 0.5-point if EDSS ≥ 6.0 in the absence of relapse, and progression confirmed over ≥ 3 months¹².

EDSS worsening was defined as either a ≥ 1 -point increase in EDSS score from baseline that was confirmed 48 weeks later¹³.

NEDA corresponded to the absence of relapse, progression or new/enlarging T2 hyperintense lesions or T1 gadolinium-enhancing (T1-Gd) lesions on brain MRI.

To identify predictive factors affecting disease evolution, we recorded at 1 and 2 years of follow-up: number of relapses, MRI worsening, a ≥ 1 -point increase in EDSS score from baseline, the use of NTZ. MRI worsening was defined as a new/enlarging T2 hyperintense lesions or T1 gadolinium-enhancing (T1-Gd) lesions on brain MRI.

Standard protocol approvals, registrations, and patient consents

The study protocol was approved by the local ethics review board (Committee for the Protection of Persons) and all participants gave written informed consent before participation.

Statistical analysis

The analysis was done in intention to treat. The Kaplan-Meier method was used to estimate the cumulative probability of SPMS, EDSS worsening, EDSS 4.0 and EDSS 6.0. To find predictive factors, an adjustment on sex, age at onset of MS and NTZ, and number of relapses during the year before NTZ was realized using a Cox proportional-hazards model.

Data availability

All anonymized data will be shared by request from any qualified investigator.

Results

Descriptive statistics

In December 2012, 770 patients were included. Baseline characteristics are presented in the table 1. The mean time of follow-up was 97 months and 66 months on NTZ. NTZ was discontinued in 60.3%, mainly for a positive JCV serology or an index JCV >1.5 (26.3%). The main treatment of substitution was fingolimod (48.0%). The characteristics at the end of follow-up are summarized in the table 2.

Relapses, EDSS score and NEDA

On NTZ, annualized relapse rate (ARR; SD) decreased from 2.0 (± 1.1) at baseline to 0.39 (± 0.70) at 2 years, to 0.20 (± 0.46) at 5 years and to 0.05 (± 0.23), so a reduction of 80.5%, 90% and 97.5% respectively ($p < 0.0001$ for each one). The number of relapses per year was strongly reduced at one year and decreased progressively

during the follow-up (figure 1A). The median time without relapse on NTZ was 30 months and the cumulative probability to have a relapse at 10 years was 67.8% (figure 2A). The EDSS score on NTZ was stable during the follow-up (figure 1C). At 2 years, 50.4% of patients were in NEDA (figure 2B).

Although the number of relapses and the EDSS score were stable after NTZ discontinuation (figure 1B and 1D), patients who were relapse free or in NEDA at the stop of NTZ had a probability to have a relapse at 1 year of 29.2% and not to be in NEDA of 41.6% (figure 2B and 2D).

End-point analysis: SPMS, EDSS worsening, EDSS 4.0 and EDSS 6.0

At the end of follow-up, 171 patients (22%) converted to SPMS, 245 patients (32%) had EDSS worsening, 369 patients (48%) had an EDSS 4.0 and 167 patients (21%) had an EDSS 6.0 (table 2). The cumulative probabilities were, respectively, 27.7%, 37%, 27.4% and 18.9% (figure 3). The median time from the onset of MS to convert to SPMS and to reach an EDSS 6.0 were 28 years and 34 years, respectively (figure 3).

Predictive factors of disability

In the Cox proportional-hazards model (table 3), risk factors of SPMS conversion were increase of EDSS score and MRI worsening, and NEDA was a protective factor at 1 and 2 years. The occurrence of relapse at 1 year was a protective factor. However, after a sensitivity analysis corresponding to consider only patients who converted to SPMS after at least 5 years of follow-up, the occurrence of relapse at 1 year was a risk factor for SPMS conversion. For EDSS worsening, the occurrence of relapse, MRI worsening and NEDA were predictive factors. For EDSS 4.0, only the occurrence of

relapse and NEDA were predictive factors. Finally, for EDSS 6.0, the predictive factors were increase of EDSS score, MRI worsening and NEDA. At 1 or 2 years, to be with NTZ was a protective factor only for EDSS worsening.

Safety

Nine cases (1.1%) of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) were diagnosed with a median time of 47 months with NTZ (range 44–75), one of which was responsible of death. Patients with PML were 26–52 years old. All had a positive JCV serology.

Discussion

This real-life study confirms the efficacy of NTZ on inflammatory phase with an important reduction of ARR $\geq 80\%$ and many patients in NEDA, around 50% at 2 years. These results are consistent with pivotal studies which showed a reduction of ARR of around 68% compared to placebo⁴ and 55% compared to interferon beta⁵ and with previous real-life studies which showed a reduction of ARR of 73–94% compared to pre-natalizumab levels^{14,15}. The number of relapses during follow-up decreases progressively. It could be a long-term effect of NTZ or the effect of treatments used after NTZ or related to aging patients and is influenced by a phenomenon of regression to the mean¹⁶.

Median times from onset of MS to convert to SPMS and to reach to an EDSS 6.0 were 28 and 34 years respectively and seem to be higher than previous studies^{2, 17–21} and

similar to studies in the treatment era^{3,22}. However, in our cohort the disease activity before NTZ seems to be higher than in previous studies and could participate in reducing the effect of NTZ. Moreover, we have used SPMS criteria proposed by Lorscheider and al., which are more sensitive than previous criteria leading to identify patients with SPMS 3 years earlier in average¹². The comparison with previous cohorts is limited by possible modification of environmental factors like smoking, modifying independently the disease course^{23,24}. The cumulative probabilities at 10 years to convert to SPMS, to have an EDSS worsening and to reach an EDSS 4.0 or 6.0 were, respectively, 27.7%, 37%, 27.4% and 18.9%. In the Tysabri Observational Program (TOP), for patients with NTZ at least 2 years, the cumulative probability to EDSS worsening at 5 years was 13.5%. In comparison, in our cohort, the cumulative probability to EDSS worsening at 5 years was 24.8% for patients with NTZ at least 2 years¹³.

NEDA, MRI worsening, increase EDSS score and in a lesser extent the occurrence of relapse were identified as predictive of disability at long-term suggesting that inflammatory process leads to neurodegenerative phase. The occurrence of relapse at one year was only a risk factor of SPMS conversion in the sensitivity analysis probably because among patients without relapse, some patients already converting to SPMS, limiting thus the analysis of the real impact of relapse on the SPMS conversion. NTZ continuation was only a predictive factor for EDSS worsening but our study was not designed to evaluate the efficacy of NTZ on the different end-points. These results are consistent with studies on interferon beta²⁵⁻³⁰. Thus, these factors could be important in the therapeutic decision making. Indeed, for patients stopping NTZ with several risk

factors of SPMS conversion or high disability, the switch to treatment acting also on progression could be interesting.

The mean time on NTZ is around 5.5 years and at the end of follow-up, 60% stopped the treatment. The main reason of discontinuation is linked to the risk of PML (26.3%) and is higher than in previous observational studies probably because seroconversion increases with the time exposure^{31,32}. Indeed, in TOP, 1.3% of patients stopped NTZ for a positive JCV serology¹⁵.

In our cohort, 9 (1.1%) patients had a PML on NTZ which seems to be similar to the incidence of NTZ-related PML in the most recently studies (2.0 to 4.3 per 1000 exposed patients)^{33,34}. Age >50 years is a risk factor of NTZ-related PML but in our study only 2 patients with PML were more than 50 years old³⁵.

Our study was not without limits. The major limit is the lack of control group. Several studies used a historical control group, but this puts the risk of a Will Rogers phenomenon and the risk of confounding factors because there is not randomization³⁶. Concerning potential confounding factors, we have not included the type of treatment before natalizumab in Cox proportional-hazards model because we supposed that both interferon beta and glatiramer acetate have the same effect on long-term disability³⁷. In the same way, specific effect of each treatment after natalizumab have not been evaluated because the main treatment after NTZ discontinuation was fingolimod and treatments usually given for progressive phase were introduced after the diagnosis of SPMS.

Conclusion

NTZ is very effective on the inflammatory process and the cumulative probabilities of SPMS conversion was below 30% and EDSS 6.0 below 20%. Disease activity criteria are predictive factors of poor outcomes and could be useful for therapeutic decision making at the stop of NTZ. These findings need be confirmed in a larger and longer follow-up and to be compared with others second-line treatment.

Acknowledgment

We thank Carole Berthe and Thomas Senger for their assistance collecting the clinical data.

1. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:1430–1438.
2. Tremlett H, Yinshan Zhao null, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2008;14:314–324.
3. Manouchehrinia A, Beiki O, Hillert J. Clinical course of multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. Epub 2016 Dec 1.:1352458516681197.
4. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:899–910.
5. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:911–923.
6. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, 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*. 2009;8:254–260.
7. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Deluca GC, Muraro PA, Ebers GC. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2013;70:214–222.
8. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2017;23:1233–1240.
9. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13:227–231.
10. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50:121–127.
11. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol*. 2005;58:840–846.
12. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*. Epub 2016 Jul 7.:aww173.
13. Trojano M, Butzkueven H, Kappos L, et al. Natalizumab treatment shows low cumulative probabilities of confirmed disability worsening to EDSS milestones in the long-term setting. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:11–19.

14. van Pesch V, Sindic CJ, Fernández O. Effectiveness and safety of natalizumab in real-world clinical practice: Review of observational studies. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;149:55–63.
15. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1190–1197.
16. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V, UBCMS Clinic Neurologists. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1368–1374.
17. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 1: Clinical course and disability. *Brain*. 1989;112:133–146.
18. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2003;9:260–274.
19. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 2010;133:1900–1913.
20. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F, LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol*. 2008;15:916–921.
21. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, et al. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2001;7:59–65.
22. University of California, San Francisco MS-EPIC Team:, Cree BAC, Gourraud P-A, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*. Epub 2016 Jul 27.
23. Ramanujam R, Hedström A-K, Manouchehrinia A, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol*. 2015;72:1117–1123.
24. Capra R, Cordioli C, Rasia S, Gallo F, Signori A, Sormani MP. Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2017;23:1757–1761.
25. Kappos L, Kuhle J, Multanen J, et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:1202–1207.

26. Traboulsee AL, Cornelissea P, Sandberg-Wollheim M, et al. Prognostic factors for long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 2016;2:2055217316666406.
27. Bermel RA, You X, Foulds P, et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β . *Ann Neurol*. 2013;73:95–103.
28. Río J, Rovira À, Tintoré M, et al. Disability progression markers over 6-12 years in interferon- β -treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. Epub 2017 Mar 1.:1352458517698052.
29. Goodin DS, Traboulsee A, Knappertz V, et al. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon β -1b trial in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:282–287.
30. Goodin DS, Reder AT, Traboulsee AL, et al. Predictive validity of NEDA in the 16- and 21-year follow-up from the pivotal trial of interferon beta-1b. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. Epub 2018 May 1.:1352458518773511.
31. Outteryck O, Zéphir H, Salleron J, et al. JC-virus seroconversion in multiple sclerosis patients receiving natalizumab. *Mult Scler J*. 2014;20:822–829.
32. Raffel J, Gafson AR, Malik O, Nicholas R. Anti-JC virus antibody titres increase over time with natalizumab treatment. *Mult Scler J*. 2015;21:1833–1838.
33. Ho P-R, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017;16:925–933.
34. Vukusic S, OFSEP Investigators. Did risk stratification modify the incidence of PML in natalizumab-treated MS patients in France? *ECTRIMS Berl*. Epub 2018 Oct.
35. Prosperini L, Scarpazza C, Imberti L, Cordioli C, De Rossi N, Capra R. Age as a risk factor for early onset of natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2017;23:742–749.
36. Sormani MP, Bruzzi P. Can we measure long-term treatment effects in multiple sclerosis? *Nat Rev Neurol*. 2015;11:176–182.
37. Signori A, Gallo F, Bovis F, Di Tullio N, Maietta I, Sormani MP. Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;6:57–63.

Tables and figures.

Patients' characteristics	Value
Number of patients	770
Number of women, n (%)	555 (72.1)
Age at onset MS, mean \pm SD	29.1 \pm 9.1
Age at onset NTZ, mean \pm SD	37.1 \pm 10.3
Disease duration in years, mean \pm SD	8.2 \pm 6.8
Number of relapse 1 year before NTZ, mean \pm SD	2.0 \pm 1.1
EDSS score, median (range)	3 (2-4.5)
Number of patients with >9 T2 lesions, n (%)	679 (91.9)
Number of patients with Gd+ lesions, n (%)	367 (49.7)
Type of last treatment, n (%)	
IFN/GA	638 (83.6)
IS	35 (4.6)
No prior treatment	90 (11.8)

Table 1. Baseline patients' characteristics at the inclusion in the TYSTEN cohort.

Characteristic	Value
Time of follow-up in months, mean \pm SD	97.2 \pm 28.1
Time with natalizumab in months, mean \pm SD	66.0 \pm 37.0
Number of patients with EDSS worsening, n (%)	245 (31.8)
Number of patients with SPMS, n (%)	171 (22.2)
Number of patients reach EDSS 4.0, n (%)	369 (47.9)
Number of patients reach EDSS 6.0, n (%)	167 (21.7)
Number of PML, n (%)	9 (1.1)
Discontinuation of natalizumab, n (%)	
Yes	465 (60.3)
No	253 (32.9)
Stop then re-use of natalizumab	51 (6.6)
Reason of discontinuation, n (%)	

JCV serology	196 (26.3)
Adverse effect	50 (6.7)
Pregnancy planning	47 (6.3)
Absence of effect	39 (5.2)
Progression	37 (4.9)
Patient wish	28 (3.7)
Anti-natalizumab Ab	16 (2.1)
Pregnancy	14 (1.8)
Death	8 (1.0)
Other	3 (0.4)
Missing data	52 (6.7)
Treatment after natalizumab, n (%)	
Fingolimod	198 (48.0)
Fumarate	65 (15.7)
Interferon β	32 (7.7)
Glatiramer acetate	27 (6.5)
Cyclophosphamide	22 (5.3)
Mycophenolate	11 (2.6)
Mitoxantrone	8 (1.9)
Rituximab	5 (1.2)
Teriflunomide	4 (0.9)
Azathioprine	2 (0.4)
Biotine	2 (0.4)
Methotrexate	2 (0.4)
Alemtuzumab	1 (0.2)
No treatment before re-use of natalizumab	33 (8.0)

Table 2. Characteristics at the end of follow-up.

Abbreviations. EDSS: expanded disability status scale; IFN: interferon β ; IS: immunosuppressive drug; JCV: JC virus; PML: progressive multifocal leukoencephalopathie; SD: standard deviation; SPMS; secondary progressive multiple sclerosis.

End point	Variable	Hazard ratio (95%CI)			
		HR at 1 year	p value	HR at 2 years	p value
EDSS worsening					
	Relapse	1.37 (1.01–1.85)	0.04	1.34 (0.96–1.86)	0.07
	New T2 or Gd+ lesion	1.91 (1.19–3.05)	0.007	4.08 (1.92–8.63)	<0.001
	EDSS worsening	NA		NA	
	NTZ continuation	0.58 (0.35–0.93)	0.02	0.89 (0.57–1.38)	0.6
	NEDA	0.18 (0.09–0.35)	<0.001	0.18 (0.08–0.38)	<0.001
SPMS					
	Relapse	0.43 (0.18–0.99)	0.049	0.88 (0.59–1.32)	0.5
	SPMS after ≥5 years of follow-up§	2.09 (1.39–6.12)	0.004		
	New T2 or Gd+ lesion	2.01 (1.11–3.62)	0.02	1.75 (1.06–2.87)	0.027
	EDSS worsening	2.86 (1.37–5.98)	0.005	2.61 (1.38–4.94)	0.003
	NTZ continuation	0.59 (0.31–1.12)	0.1	0.70 (0.41–1.19)	0.1
	NEDA	0.64 (0.46–0.91)	0.014	0.51 (0.34–0.77)	0.001
EDSS 4.0					
	Relapse	1.70 (1.07–2.71)	0.024	1.82 (1.10–3.00)	0.017
	New T2 or Gd+ lesion	1.40 (0.63–3.12)	0.4	1.55 (0.77–3.14)	0.2
	EDSS worsening	1.15 (0.27–4.96)	0.8	2.04 (0.85–4.87)	0.1
	NTZ continuation	0.57 (0.24–1.36)	0.2	1.38 (0.62–3.07)	0.4
	NEDA	0.49 (0.31–0.76)	0.002	0.34 (0.19–0.59)	<0.001
EDSS 6.0					
	Relapse	1.01 (0.63–1.62)	0.9	0.93 (0.55–1.57)	0.8
	New T2 or Gd+ lesion	1.90 (0.87–4.13)	0.1	2.17 (1.18–4.00)	0.012
	EDSS worsening	44.23 (10.02–195.23)	<0.001	7.90 (3.51–17.79)	<0.001
	NTZ continuation	0.70 (0.32–1.54)	0.3	0.75 (0.36–1.56)	0.4
	NEDA	0.72 (0.46–1.11)	0.1	0.11 (0.03–0.37)	<0.001

Table 3. Hazard ratio of predictive factors of long-term clinical outcomes.

Abbreviations. EDSS: Expanded disability status scale; Gd+: T1 gadolinium-enhanced lesion; HR: hazard ratio; NEDA: no evidence of disease activity; NTZ: natalizumab; SPMS: secondary progressive multiple sclerosis. § Sensitivity analysis corresponding to consider only patients who converted to SPMS after at least 5 years of follow-up.

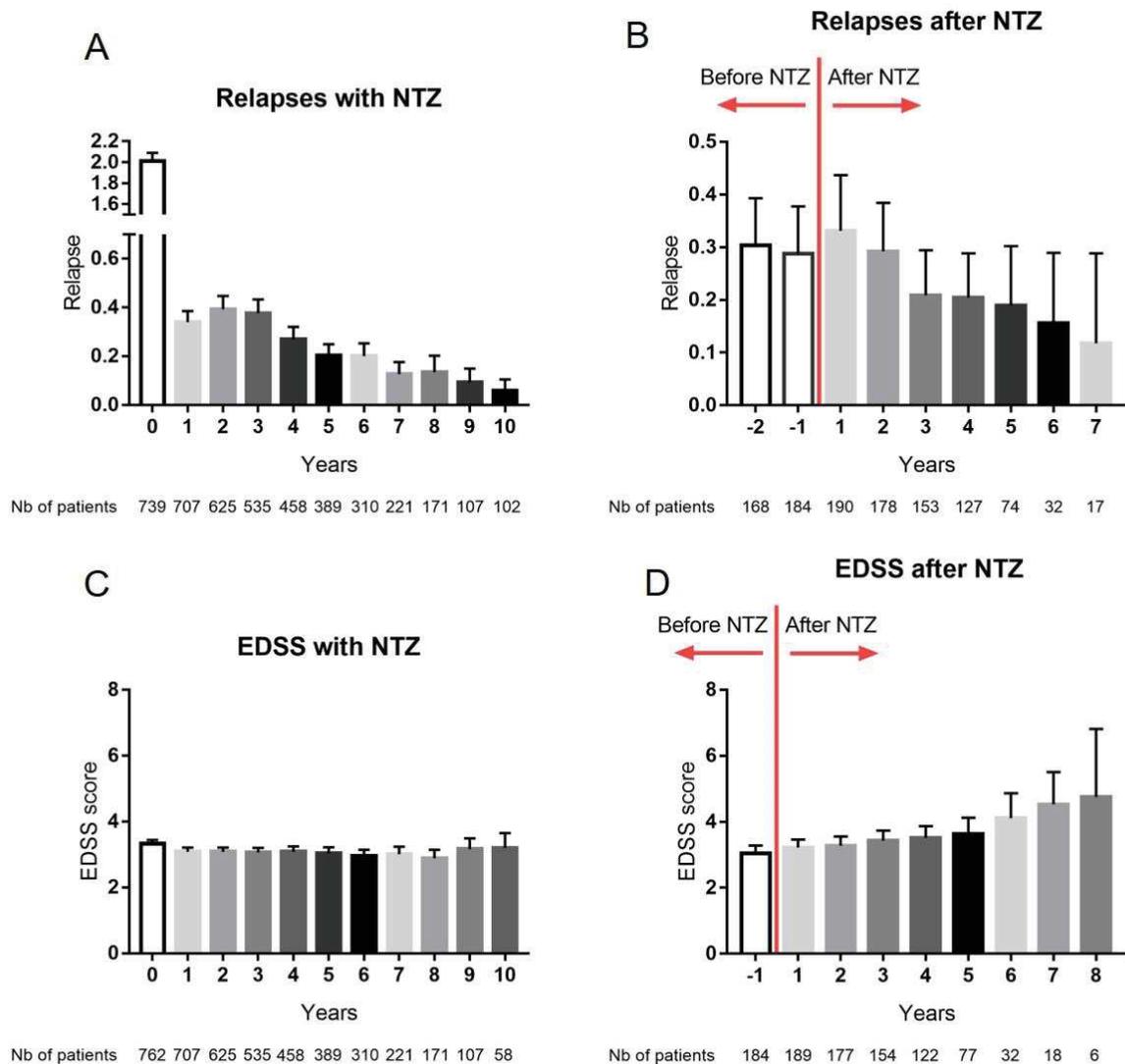


Figure 1. Number of relapses and EDSS scores per year with and after natalizumab.

(A) Mean relapse per year for patients with NTZ. (B) Mean relapse per year after NTZ discontinuation for positive JCV serology reason. (C) Mean EDSS score per year for patients with NTZ. (D) Mean EDSS score per year after NTZ discontinuation for positive JCV serology. Error bars indicate 95% CIs.

Abbreviations. EDSS: Expanded disability status scale; NTZ: natalizumab.

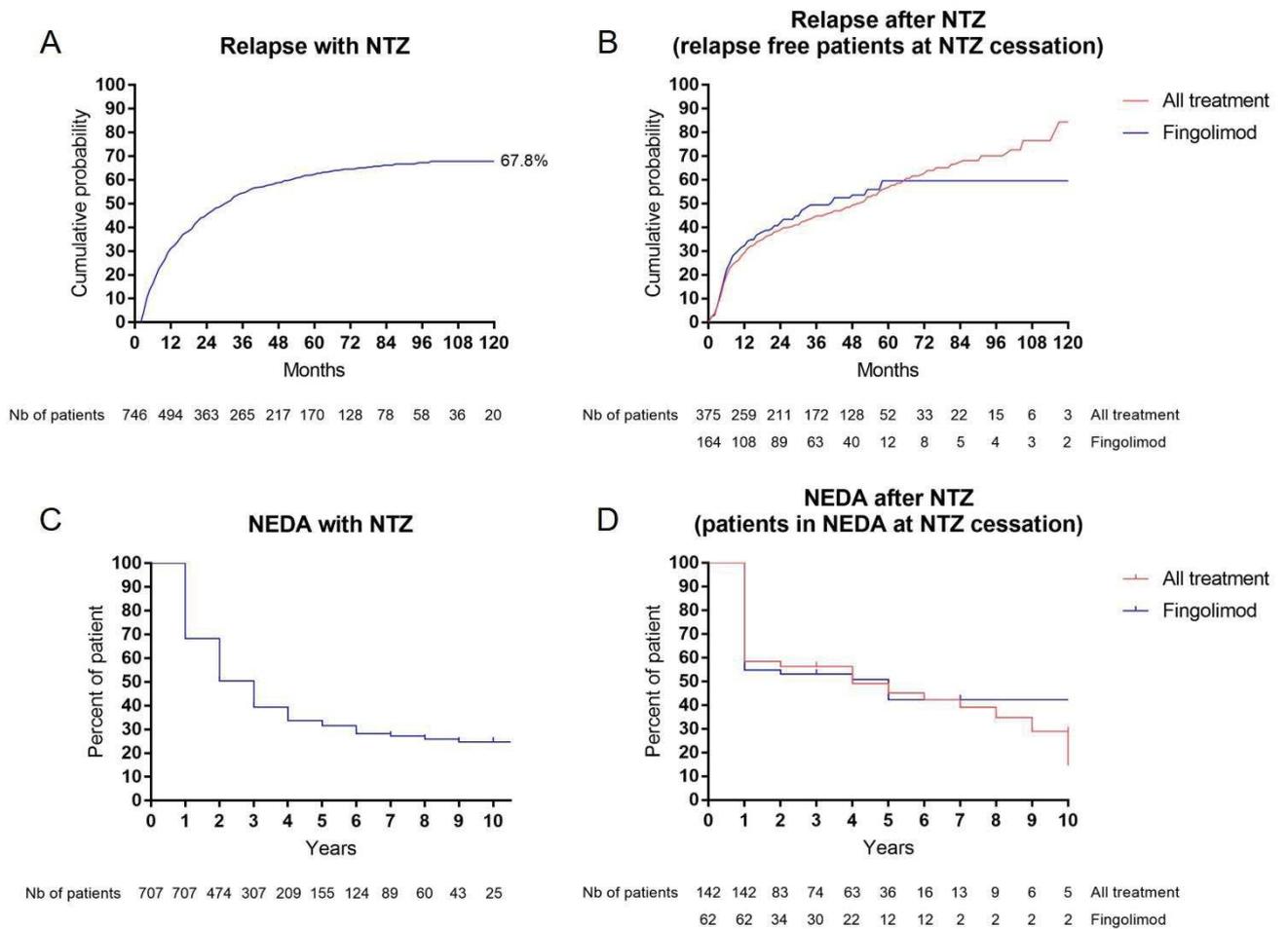


Figure 2. Cumulative probabilities of relapses and survival curves of patients in NEDA with and after natalizumab.

(A) Cumulative probability of relapse with NTZ. (B) Cumulative probability of relapse after NTZ discontinuation for patients being in NEDA. (C) Survival curve of patients in NEDA with NTZ. (D) Survival curve of patients in NEDA after NTZ discontinuation (patients in NEDA at NTZ cessation).

Abbreviations. NEDA: no evidence of disease activity; NTZ: natalizumab.

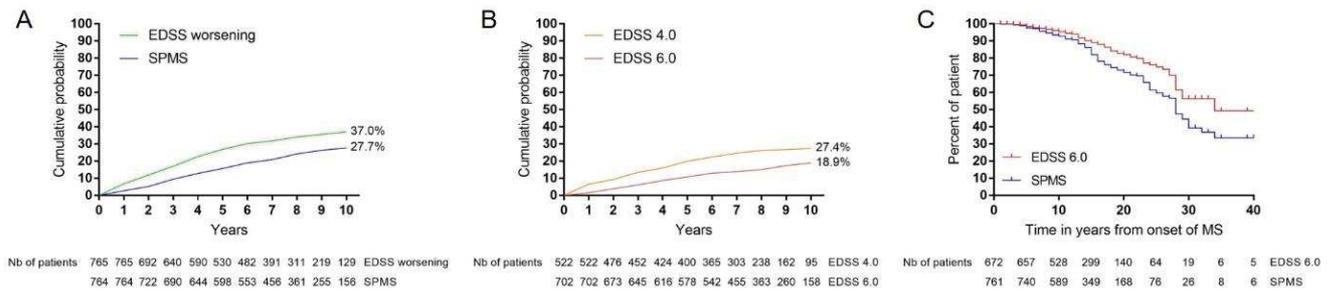


Figure 3. Cumulative probabilities of SPMS, EDSS worsening, EDSS 4.0 and 6.0 during the follow-up and Kaplan-Meier curves to convert to SPMS and to reach EDSS 6.0 from the onset of MS.

(A) Cumulative probabilities of EDSS worsening and SPMS during the follow-up. (B) Cumulative probabilities to reach confirmed EDSS 4.0 and 6.0 during the follow-up. (C) Kaplan-Meier curves to convert to SPMS and to reach EDSS 6.0 from the onset of MS.

SPMS was defined as: EDSS score ≥ 4.0 , progression of 1-point EDSS if EDSS ≤ 5.5 or 0.5-point if EDSS ≥ 6.0 in the absence of relapse, and progression confirmed over ≥ 3 months. EDSS worsening was defined as a ≥ 1 -point increase in EDSS score from baseline that was confirmed 12 months later.

Abbreviations. EDSS: expanded disability status scale; SPMS: secondary progressive multiple sclerosis.

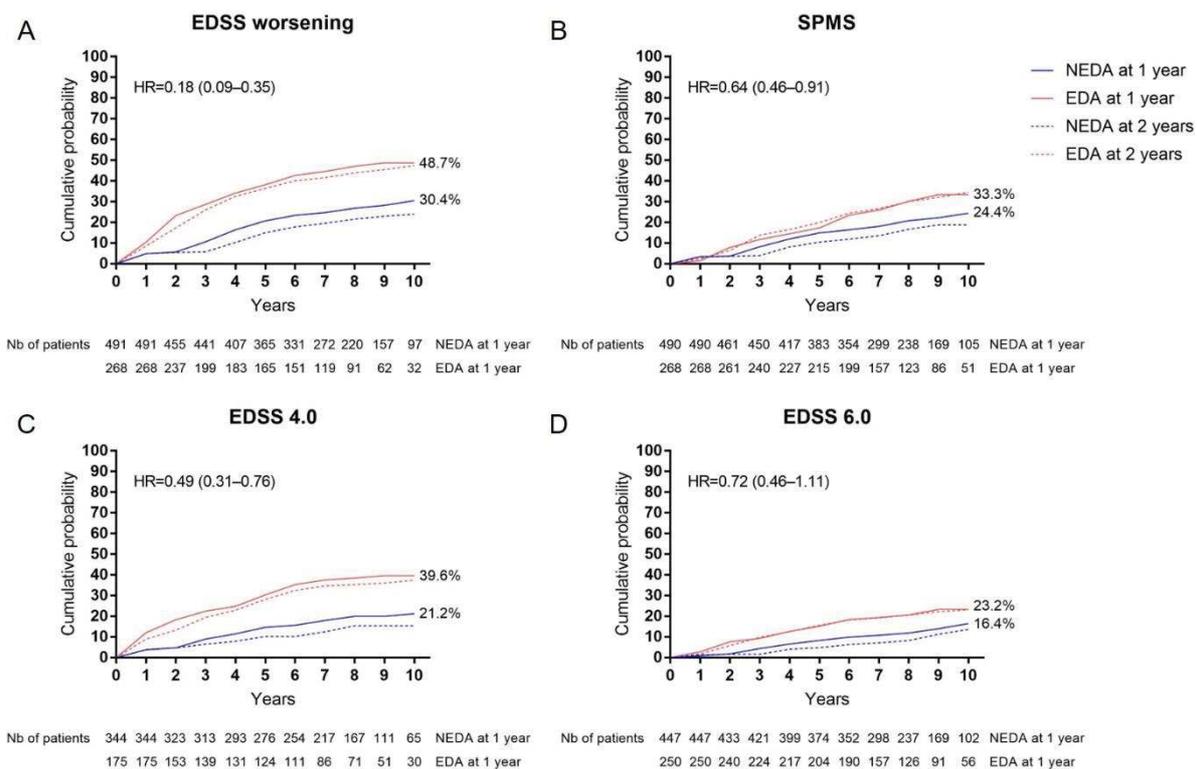


Figure 4. Cumulative probabilities of EDSS worsening, SPMS, EDSS 4.0 and 6.0 dependant on NEDA status at 1 and 2 years.

(A) Cumulative probability of EDSS worsening. (B) Cumulative probability of SPMS. (C) Cumulative probability to reach an EDSS 4.0. (D) Cumulative probability to reach an EDSS 6.0.

Abbreviations. EDSS: expanded disability status scale; SPMS: secondary progressive multiple sclerosis.

4. Discussion

Cette étude observationnelle de vie réelle est la première analysant les effets du natalizumab en intention de traiter sur le long terme. Elle confirme l'efficacité du NTZ sur la phase inflammatoire en diminuant le taux de poussées de 90,0% à 5 ans et de 99,7% à 10 ans, en stabilisant les lésions IRM chez 94,5% des patients à 2 ans ainsi que l'activité de la maladie chez 50,4% des patients à 2 ans. Ces résultats sont cohérents avec ceux des études pivots précédemment décrits, avec une réduction du TAP par rapport au placebo de 68% et par rapport à l'interféron β de 55% (102,103). C'est aussi le cas avec les précédentes études observationnelles. L'étude TOP (TYSABRI Observational Program) portant sur 4821 patients est la plus longue étude observationnelle de grande envergure. Elle a mis en évidence une diminution de 87,5% du TAP à 2 ans qui était stable à 5 ans avec une diminution de 88% (134). D'autres études observationnelles s'étendant de 1 à 5 ans ont eu des résultats similaires avec une diminution de TAP de 73 à 94% (105,135–149). Dans notre étude et comme dans l'étude TOP, le nombre de poussées a diminué progressivement pouvant être en lien avec l'effet du natalizumab ou bien avec le vieillissement des patients (étant donné que le taux de poussées diminue spontanément avec l'âge) et est influencé par un phénomène de régression vers la moyenne (150,151). Concernant le NEDA, 33 à 63% des patients étaient en NEDA après un suivi de 1,3 à 2 ans (137,139,142–146,148,152–154). Pour le suivi IRM, 65 à 81% des patients n'avaient pas de nouvelles ou d'agrandissement de lésions T2 ni de nouvelles lésions réhaussées par le gadolinium (137,139,142,146,148,153).

Dans notre étude, le temps médian pour convertir en forme SP était de 28 ans et pour atteindre un score EDSS de 6.0 de 34 ans avec respectivement une probabilité cumulée à 10 ans de 27,7% et 18,9%. Ces résultats semblent plus long que ceux des précédentes études faites chez des patients non traités qui étaient entre 11 et 19 pour la forme SP et entre 15 et 23 pour l'EDSS 6.0 et similaires à celles faites à l'ère des traitements qui étaient entre 23 et 34 ans pour la forme SP et entre 31 et 36 ans pour l'EDSS 6.0 (31,32,68,69). Cependant, l'activité de la maladie avant le natalizumab semblait plus importante dans notre étude par rapport aux précédentes et pourrait influencer les résultats étant donné que le nombre de poussée dans les premières années de la SEP est un facteur de risque d'évoluer plus rapidement vers une forme SP et vers un handicap important (39,42–47). De plus, nous avons utilisé les critères de SEP-SP proposés par Lorscheider et al. qui sont plus sensibles que les critères utilisés en pratique avec un diagnostic de passage en forme SP 3 ans plus tôt (27). Par exemple, dans notre étude le nombre de diagnostics de SEP-SP par les neurologues était de 10,9%, augmentant le temps médian pour atteindre la forme SP. La probabilité cumulée d'aggraver l'EDSS était progressivement croissante avec le temps allant de 4–17% à 1–3 ans dans les études observationnelles précédentes, puis 16% à 5 ans dans TOP et enfin 37% à 10 ans dans notre étude (134,135,137,139,141,142,144,145,153,155–157).

Nous avons mis en évidence plusieurs facteurs de risque de mauvaise évolution à long terme tel que l'aggravation précoce de l'EDSS ou de l'IRM et dans une moindre mesure, les poussées. L'aggravation précoce de l'EDSS ou de l'IRM étaient prédictives du temps pour convertir en forme SP ou pour atteindre un score EDSS de 4.0 ou 6.0 avec des HR allant respectivement de 1,15 à 44 et de 1,55 à 4. Concernant

l'influence de l'apparition de poussées à un an sur le temps pour convertir en forme SP, ce facteur avait, dans le modèle initial, un effet protecteur. Cependant, lorsque l'on prenait seulement les patients passant en forme SP après 5 ans de suivi, l'apparition de poussées à 1 an était plutôt un facteur de risque. Ceci s'explique par le fait que parmi les patients qui n'avaient pas de poussée à 1 an, il y en avait une partie qui commençait déjà à passer en forme SP et donc ne présentait déjà plus de poussées alors que ceux en phase inflammatoire en avaient. Ce biais pourrait expliquer pourquoi les résultats des études précédentes étaient discordants. De plus, nous avons aussi mis en évidence qu'être en NEDA était un facteur protecteur de conversion en forme SP et d'atteindre un score EDSS 4.0 ou 6.0. Ces résultats sont cohérents avec les études menées avec l'interféron β présentées en introduction, notamment pour l'aggravation précoce clinique (poussée et EDSS), et renforce l'intérêt d'un suivi IRM régulier (88,89,91,92). De même, nos résultats sont cohérents avec l'étude TOP dans laquelle les patients ayant des poussées dans les 2 premières années sous natalizumab avaient une probabilité plus importante d'avoir une aggravation du score EDSS (plus de 1 point confirmé à 1 an par rapport à l'EDSS à l'inclusion) par rapport aux patients n'ayant pas eu de poussée durant les 2 premières années sous natalizumab (158). Nos résultats laissent donc penser que le processus inflammatoire mène bien à la phase neurodégénérative. Ainsi, chez les patients ayant une aggravation de l'EDSS ou de l'IRM à 1 ou 2 ans, l'introduction précoce d'un traitement agissant sur la phase RR et SP comme l'ocrelizumab ou le rituximab pourraient se discuter afin d'agir sur les mécanismes liés à la progression et peut-être prévenir la conversion en forme SP (159,160).

Dans notre étude, environ 58% des patients ont arrêté le natalizumab après 5 ans en moyenne. Après l'arrêt du natalizumab, nous avons constaté une reprise de l'activité de la maladie à 1 an chez 41,5% des patients qui n'étaient pas actifs sous natalizumab, avec un risque de 29,2% de poussées à 1 an chez les patients n'ayant pas eu de poussée sous natalizumab. Ces résultats sont en accord avec plusieurs études, avec un risque de poussées durant la première année de 30% environ (129,130,161,162). Pour 26,3% des patients, la raison principale de l'arrêt du natalizumab était en lien avec le risque de LEMP évalué par la sérologie et l'index JCV. Ce résultat est supérieur aux études observationnelles précédentes avec seulement 1,3% d'arrêt pour cette raison dans TOP et est expliqué par l'augmentation du risque de séroconversion au fur et à mesure des perfusions de natalizumab (134,163,164).

Dans notre étude, 9 cas de LEMP ont été recensés, ce qui ne semble pas supérieur au nombre attendu, étant donné qu'actuellement l'incidence de la LEMP en lien avec le natalizumab est de 2,0 à 4,3/1000 patients par an et est en diminution depuis 2013 avec la stratification du risque (165,166). Il est admis qu'après 50 ans le risque de LEMP en lien avec le natalizumab est majoré, or dans notre étude seuls 2 patients sur 9 avaient plus de 50 ans (167).

Notre étude n'est cependant pas sans limite. La principale limite est l'absence de groupe contrôle rendant difficile l'évaluation de l'efficacité du natalizumab sur le long cours par simple comparaison avec les études sans traitement ou sous interféron β ou acétate de glatiramère. Un groupe contrôle « historique » aurait pu être utilisé avec un ajustement par des scores de propension pour simuler une randomisation, mais ces techniques ne permettent pas d'éliminer tous les biais de confusion et font apparaître

un risque de phénomène Will Rogers qui serait en faveur du groupe « récent ». De même, ces comparaisons pourraient être influencées par divers biais de confusion différentiels, comme le tabagisme qui décroît ces dernières années, pouvant potentiellement modifier de manière indépendante l'évolution de la maladie (168,169). Concernant les biais de confusion potentiels, nous n'avons pas inclus dans le modèle de Cox le type de traitement après le natalizumab car la majorité des patients était sous fingolimod avec parfois plusieurs lignes de traitements. En effet, les traitements habituellement utilisés pour la forme SP étaient introduits après le diagnostic de SEP-SP et n'ont pas d'effet formellement démontré sur la progression à long terme, sachant que l'ocrelizumab n'était pas disponible lors du suivi de l'étude.

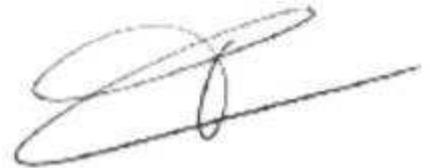
Enfin, il aurait été intéressant de comparer les patients restants sous natalizumab avec ceux relayés par le fingolimod. En effet, bien que le natalizumab semble plus efficace concernant la réduction du TAP, il n'est pas clair s'il est plus efficace concernant le risque de conversion en forme SP ou le risque d'atteindre un score EDSS élevé (170,171). Cependant, cette analyse n'a pas été possible car nous possédions seulement le premier traitement de relais et pas les traitements suivants, ne nous permettant donc pas de réaliser cette comparaison. De même, des études observationnelles sur le fingolimod, notamment une alsacienne, sont en cours et pourront permettre une comparaison avec les patients sous natalizumab en utilisant des scores de propension afin de simuler une randomisation et feront l'objet d'investigations à venir. Les mêmes questions concernant les effets à long terme du natalizumab et du fingolimod se poseront pour l'ocrelizumab, utilisé en France pour l'instant comme une seconde ligne dans les formes actives de SEP-RR.

5. Conclusion

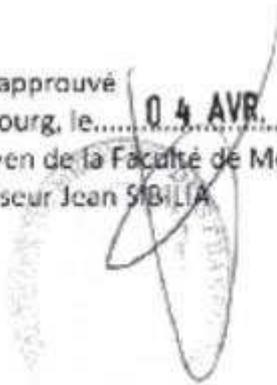
Le natalizumab est un traitement efficace de la SEP-RR permettant de diminuer la fréquence des poussées et l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM mais son effet sur le long terme est peu connu. Notre étude de vraie vie a montré que le natalizumab reste efficace sur les poussées, et cela sur le long terme, en diminuant le taux de poussées de plus de 80% et qu'il pourrait prévenir la SEP-SP et la survenue d'un handicap important en les retardant d'environ 10 ans. Dans notre étude, la probabilité de convertir en forme SP était de moins de 30% et celle d'atteindre un score EDSS de 6.0 de moins de 20%. Nous avons aussi mis en évidence des facteurs de risque de mauvais pronostic à long terme tels que l'aggravation précoce du score EDSS et de l'IRM, multipliant le risque par un facteur de 2 à 3 et dans une moindre mesure la survenue précoce de poussées. Le NEDA était, quant à lui, un facteur protecteur avec environ 2 fois moins de risque de mauvaise évolution pour ces patients en NEDA. Ces facteurs, faciles d'utilisation en pratique courante, pourraient orienter les choix thérapeutiques à l'arrêt du natalizumab en favorisant des traitements actifs sur la progression comme l'ocrelizumab, pour les patients les plus à risque. Enfin, le natalizumab au long cours a bien été toléré notamment depuis 2012–2013 suite à l'amélioration de la stratification du risque de LEMP, confirmant son important service médical rendu. Cependant, il est nécessaire d'encore mieux comprendre les facteurs favorisant la LEMP afin de diminuer le risque de survenue de cette dernière dont le pronostic peut être défavorable. Ces résultats restent à être confirmés dans de plus larges et longues études observationnelles et dans les extensions des études pivots

ainsi que d'être comparés aux autres traitements de seconde ligne comme le fingolimod et l'ocrelizumab.

VU
Strasbourg, le...2.4.2019
Le président du Jury de Thèse
Professeur Christine TRANCHANT



VU et approuvé
Strasbourg, le...04 AVR. 2019
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg
Professeur Jean SIBILLA



6. Références

1. Charcot J-M (1825-1893). Histologie de la sclérose en plaques, leçon faite à l'hospice de la Salpêtrière par M. Charcot et recueillie par M. Bourneville [Internet]. 1869 [cité 18 juin 2016]. Disponible sur: <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k56126487>
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 15 juill 2014;83(3):278-86.
3. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:343-69.
4. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 11 2018;378(2):169-80.
5. Kurtzke JF. Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand*. août 1980;62(2):65-80.
6. Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2007;78(7):707-9.
7. Foulon S, Maura G, Dalichampt M, Alla F, Debouverie M, Moreau T, et al. Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. *J Neurol*. juin 2017;264(6):1185-92.
8. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. mai 2017;14:35-45.
9. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain J Neurol*. juill 2010;133(Pt 7):1869-88.
10. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, Spiegelman D, Hernán MA, Olek MJ, et al. Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA*. 26 déc 2001;286(24):3083-8.
11. Degelman ML, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord*. oct 2017;17:207-16.
12. Swank RL. A prospective discussion of past international nutrition catastrophes-indications for the future. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. avr 1997;13(4):344-8.

13. Baranzini SE, Wang J, Gibson RA, Galwey N, Naegelin Y, Barkhof F, et al. Genome-wide association analysis of susceptibility and clinical phenotype in multiple sclerosis. *Hum Mol Genet.* 15 févr 2009;18(4):767-78.
14. Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD, Paty DW, Warren S, Hader W, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med.* 25 déc 1986;315(26):1638-42.
15. Alpérovitch A, Hors J, Lyon-Caen O. Multiple sclerosis in 54 twinships: concordance rate is independent of zygosity. French Research Group on Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* déc 1992;32(6):724-7.
16. Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H, Thorpe JW, Miller DH, Compston DA. The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology.* janv 1994;44(1):11-5.
17. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, Mcdowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 31 mars 1965;122:552-68.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Carroll WM. 2017 McDonald MS diagnostic criteria: Evidence-based revisions. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* févr 2018;24(2):92-5.
22. Young IR, Hall AS, Pallis CA, Legg NJ, Bydder GM, Steiner RE. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 14 nov 1981;2(8255):1063-6.
23. Gonzalez-Scarano F, Grossman RI, Galetta S, Atlas SW, Silberberg DH. Multiple sclerosis disease activity correlates with gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* mars 1987;21(3):300-6.
24. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* avr 1993;43(4):655-61.

25. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. juill 1995;45(7):1268-76.
26. 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.
27. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 2016;139(Pt 9):2395-405.
28. Kappos L, Butzkueven H, Wiendl H, Spelman T, Pellegrini F, Chen Y, et al. Greater sensitivity to multiple sclerosis disability worsening and progression events using a roving versus a fixed reference value in a prospective cohort study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 1 mai 2017;1352458517709619.
29. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. nov 1983;33(11):1444-52.
30. Banwell B, Giovannoni G, Hawkes C, Lublin F. Editors' welcome and a working definition for a multiple sclerosis cure. *Mult Scler Relat Disord*. avr 2013;2(2):65-7.
31. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 1: Clinical course and disability. *Brain*. 1 févr 1989;112(1):133-46.
32. 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.
33. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*. 24 janv 2006;66(2):172-7.
34. Tremlett H, Yinshan Zhao null, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. avr 2008;14(3):314-24.
35. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain J Neurol*. févr 1993;116 (Pt 1):117-34.
36. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. juin 2003;9(3):260-74.

37. Trojano M, Liguori M, Bosco Zimatore G, Bugarini R, Avolio C, Paolicelli D, et al. Age-related disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* avr 2002;51(4):475-80.
38. 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.
39. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F, LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol.* sept 2008;15(9):916-21.
40. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain J Neurol.* mars 2006;129(Pt 3):606-16.
41. 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.
42. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol.* déc 2006;63(12):1686-91.
43. Bosca I, Coret F, Valero C, Pascual AM, Magraner MJ, Landete L, et al. Effect of relapses over early progression of disability in multiple sclerosis patients treated with beta-interferon. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* juin 2008;14(5):636-9.
44. 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.
45. 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.* 1 juill 2010;133(7):1914-29.
46. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Deluca GC, Muraro PA, Ebers GC. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* févr 2013;70(2):214-22.
47. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology.* 24 déc 2002;59(12):1922-8.
48. Trojano M, Avolio C, Manzari C, Calò A, De Robertis F, Serio G, et al. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mars 1995;58(3):300-6.

49. Amato MP, Ponziani G, Bartolozzi ML, Siracusa G. A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. *J Neurol Sci.* 15 oct 1999;168(2):96-106.
50. Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, Cosi V. Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *J Neurol Sci.* 15 août 2001;189(1-2):13-21.
51. Novotna M, Paz Soldán MM, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, et al. Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology.* 25 août 2015;85(8):722-9.
52. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, Nortvedt MW, Grønning R, Midgard R, et al. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* févr 2001;7(1):59-65.
53. Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Rev Neurother.* mars 2006;6(3):357-64.
54. Sidhom Y, Maillart E, Tezenas du Montcel S, Kacem I, Lubetzki C, Gouider R, et al. Fast multiple sclerosis progression in North Africans: Both genetics and environment matter. *Neurology.* 28 mars 2017;88(13):1218-25.
55. 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.
56. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H, UBC MS Clinic Neurologists. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* sept 2010;81(9):1039-43.
57. 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.
58. Paz Soldán MM, Novotna M, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, et al. Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 6 janv 2015;84(1):81-8.
59. Ribbons KA, McElduff P, Boz C, Trojano M, Izquierdo G, Duquette P, et al. Male Sex Is Independently Associated with Faster Disability Accumulation in Relapse-Onset MS but Not in Primary Progressive MS. *PLoS One.* 2015;10(6):e0122686.
60. Manouchehrinia A, Zhu F, Piani-Meier D, Lange M, Silva DG, Carruthers R, et al. Predicting risk of secondary progression in multiple sclerosis: A nomogram. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 1 juin 2018;1352458518783667.

61. Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 17 janv 2002;346(3):158-64.
62. 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.
63. Patti F, De Stefano M, Lavorgna L, Messina S, Chisari CG, Ippolito D, et al. Lesion load may predict long-term cognitive dysfunction in multiple sclerosis patients. *PloS One.* 2015;10(3):e0120754.
64. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, Altmann DR, Tur C, Cardoso MJ, et al. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* févr 2018;83(2):210-22.
65. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preiningerova JL, Oberwahrenbrock T, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol.* mai 2016;15(6):574-84.
66. Bsteh G, Hegen H, Teuchner B, Amprosi M, Berek K, Ladstätter F, et al. Peripapillary retinal nerve fibre layer as measured by optical coherence tomography is a prognostic biomarker not only for physical but also for cognitive disability progression in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 1 oct 2017;1352458517740216.
67. Pitteri M, Romualdi C, Magliozzi R, Monaco S, Calabrese M. Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: An 8-year study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2017;23(6):848-54.
68. Manouchehrinia A, Beiki O, Hillert J. Clinical course of multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 1 déc 2016;1352458516681197.
69. University of California, San Francisco MS-EPIC Team:, Cree BAC, Gourraud P-A, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol.* 27 juill 2016;
70. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology.* 5 janv 2010;74 Suppl 1:S17-24.
71. Racke MK, Lovett-Racke AE, Karandikar NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Neurology.* 5 janv 2010;74 Suppl 1:S25-30.
72. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipoli V, Zimatore GB, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* avr 2007;61(4):300-6.

73. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, Fuiani A, Zimatore GB, Tortorella C, et al. Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* oct 2009;66(4):513-20.
74. Veugelers PJ, Fisk JD, Brown MG, Stadnyk K, Sketris IS, Murray TJ, et al. Disease progression among multiple sclerosis patients before and during a disease-modifying drug program: a longitudinal population-based evaluation. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* nov 2009;15(11):1286-94.
75. Goodin DS, Jones J, Li D, Traboulsee A, Reder AT, Beckmann K, et al. Establishing long-term efficacy in chronic disease: use of recursive partitioning and propensity score adjustment to estimate outcome in MS. *PloS One.* 2011;6(11):e22444.
76. 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.
77. Drulovic J, Kostic J, Mesaros S, Dujmovic Basuroski I, Stojisavljevic N, Kistic-Tepavcevic D, et al. Interferon-beta and disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* déc 2013;115 Suppl 1:S65-69.
78. Tedeholm H, Lycke J, Skoog B, Lisovskaja V, Hillert J, Dahle C, et al. Time to secondary progression in patients with multiple sclerosis who were treated with first generation immunomodulating drugs. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* mai 2013;19(6):765-74.
79. 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.
80. Palace J, Duddy M, Lawton M, Bregenzer T, Zhu F, Boggild M, et al. Assessing the long-term effectiveness of interferon-beta and glatiramer acetate in multiple sclerosis: final 10-year results from the UK multiple sclerosis risk-sharing scheme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 21 sept 2018;
81. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, Erälinna J-P, Forrestal F, Jongen P, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology.* 26 sept 2006;67(6):944-53.
82. Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, Foulds P, You X, Rudick RA. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* mai 2010;16(5):588-96.
83. Ebers GC, Traboulsee A, Li D, Langdon D, Reder AT, Goodin DS, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 2010;81(8):907-12.

84. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, Cutter G, Kremenchutzky M, Oger J, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b trial. *Neurology*. 24 avr 2012;78(17):1315-22.
85. Signori A, Gallo F, Bovis F, Di Tullio N, Maietta I, Sormani MP. Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. mars 2016;6:57-63.
86. Sormani MP, Bruzzi P. Can we measure long-term treatment effects in multiple sclerosis? *Nat Rev Neurol*. mars 2015;11(3):176-82.
87. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedström AK, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. août 2017;23(9):1233-40.
88. Traboulsee AL, Cornelisse^a P, Sandberg-Wollheim M, Uitdehaag BM, Kappos L, Jongen PJ, et al. Prognostic factors for long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. déc 2016;2:2055217316666406.
89. 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.
90. Goodin DS, Reder AT, Traboulsee AL, Li DK, Langdon D, Cutter G, et al. Predictive validity of NEDA in the 16- and 21-year follow-up from the pivotal trial of interferon beta-1b. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 1 mai 2018;1352458518773511.
91. Bermel RA, You X, Foulds P, Hyde R, Simon JH, Fisher E, et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β . *Ann Neurol*. janv 2013;73(1):95-103.
92. Río J, Rovira À, Tintoré M, Otero-Romero S, Comabella M, Vidal-Jordana Á, et al. Disability progression markers over 6-12 years in interferon- β -treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 1 mars 2017;1352458517698052.
93. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 2013;84(10):1082-91.
94. Kearney H, Rocca MA, Valsasina P, Balk L, Sastre-Garriga J, Reinhardt J, et al. Magnetic resonance imaging correlates of physical disability in relapse onset multiple sclerosis of long disease duration. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. janv 2014;20(1):72-80.

95. Baron JL, Madri JA, Ruddle NH, Hashim G, Janeway CA. Surface expression of alpha 4 integrin by CD4 T cells is required for their entry into brain parenchyma. *J Exp Med*. 1 janv 1993;177(1):57-68.
96. Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature*. 5 mars 1992;356(6364):63-6.
97. Kent SJ, Karlik SJ, Cannon C, Hines DK, Yednock TA, Fritz LC, et al. A monoclonal antibody to alpha 4 integrin suppresses and reverses active experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. avr 1995;58(1):1-10.
98. Sheremata WA, Vollmer TL, Stone LA, Willmer-Hulme AJ, Koller M. A safety and pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with MS. *Neurology*. 23 mars 1999;52(5):1072-4.
99. Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, Chaudhuri A, Forbes R, Hawkins CP, et al. The effect of anti- 4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. *Neurology*. 1 août 1999;53(3):466-466.
100. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GPA, Libonati MA, et al. A Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2 janv 2003;348(1):15-23.
101. O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, Libonati MA, Metz L, Murray RS, et al. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: Clinical and MRI effects. *Neurology*. 8 juin 2004;62(11):2038-43.
102. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2 mars 2006;354(9):899-910.
103. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue E-W, et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2 mars 2006;354(9):911-23.
104. 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.
105. van Pesch V, Sindic CJ, Fernández O. Effectiveness and safety of natalizumab in real-world clinical practice: Review of observational studies. *Clin Neurol Neurosurg*. oct 2016;149:55-63.
106. Havrdova E, Galetta S, Stefoski D, Comi G. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*. 27 avr 2010;74 Suppl 3:S3-7.

107. Prosperini L, Fanelli F, Pozzilli C. Long-term assessment of No Evidence of Disease Activity with natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 15 mai 2016;364:145-7.
108. Kapoor R, Ho P-R, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol.* mai 2018;17(5):405-15.
109. Haute Autorité de Santé - TYSABRI [Internet]. [cité 4 mars 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1234483/fr/tysabri
110. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology.* 2 oct 2007;69(14):1391-403.
111. Clifford DB, De Luca A, DeLuca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol.* avr 2010;9(4):438-46.
112. Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Handb Clin Neurol.* 2014;123:357-76.
113. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Korálnik IJ, Sejvar JJ, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology.* 9 avr 2013;80(15):1430-8.
114. Berger JR, Kaszovitz B, Post MJ, Dickinson G. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. A review of the literature with a report of sixteen cases. *Ann Intern Med.* juill 1987;107(1):78-87.
115. Hodel J, Outteryck O, Verclytte S, Deramecourt V, Lacour A, Pruvo J-P, et al. Brain Magnetic Susceptibility Changes in Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* déc 2015;36(12):2296-302.
116. Schippling S, Kempf C, Büchele F, Jelcic I, Bozinov O, Bont A, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol.* oct 2013;74(4):622-6.
117. Wijburg MT, van Oosten BW, Murk J-L, Karimi O, Killestein J, Wattjes MP. Heterogeneous imaging characteristics of JC virus granule cell neuronopathy (GCN): a case series and review of the literature. *J Neurol.* janv 2015;262(1):65-73.
118. Iacobaeus E, Ryschkewitsch C, Gravell M, Khademi M, Wallstrom E, Olsson T, et al. Analysis of cerebrospinal fluid and cerebrospinal fluid cells from patients with

- multiple sclerosis for detection of JC virus DNA. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. janv 2009;15(1):28-35.
119. Wijburg MT, Kleerekooper I, Lissenberg-Witte BI, de Vos M, Warnke C, Uitdehaag BMJ, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 12 mars 2018;
 120. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 17 mai 2012;366(20):1870-80.
 121. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, Cutter G, Wiendl H. Natalizumab-associated PML: Challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology*. 21 mars 2017;88(12):1197-205.
 122. Natalizumab (Tysabri®) : mise à jour des mesures de réduction du risque de LEMP - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 avr 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Natalizumab-Tysabri-R-mise-a-jour-des-mesures-de-reduction-du-risque-de-LEMP-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
 123. Haute Autorité de Santé - TYSABRI [Internet]. [cité 18 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_490369/en/tysabri
 124. Major EO, Yousry TA, Clifford DB. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned. *Lancet Neurol*. mai 2018;17(5):467-80.
 125. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, Koo AP, Lee J-C, Tucky B, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology*. 3 févr 2009;72(5):402-9.
 126. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology*. 13 sept 2011;77(11):1061-7.
 127. Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, Moiola L, Sormani MP, Gerevini S, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. nov 2017;82(5):697-705.
 128. Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol*. févr 2011;68(2):186-91.

129. Fox RJ, Cree BAC, De Sèze J, Gold R, Hartung H-P, Jeffery D, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*. 29 avr 2014;82(17):1491-8.
130. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, Polman C, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 31 mai 2011;76(22):1858-65.
131. Kappos L, Radue E-W, Comi G, Montalban X, Butzkueven H, Wiendl H, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: A randomized, placebo-controlled study in RRMS. *Neurology*. 7 juill 2015;85(1):29-39.
132. Leurs CE, van Kempen ZL, Dekker I, Balk LJ, Wattjes MP, Rispens T, et al. Switching natalizumab to fingolimod within 6 weeks reduces recurrence of disease activity in MS patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 1 août 2017;1352458517726381.
133. Iaffaldano P, Lucisano G, Pozzilli C, Brescia Morra V, Ghezzi A, Millefiorini E, et al. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. nov 2015;138(Pt 11):3275-86.
134. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, Trojano M, Wiendl H, Patel RN, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2014;85(11):1190-7.
135. Oturai AB, Koch-Henriksen N, Petersen T, Jensen PEH, Sellebjerg F, Sorensen PS. Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study. *Eur J Neurol*. mars 2009;16(3):420-3.
136. Outteryck O, Ongagna J-C, Zéphir H, Fleury M-C, Lacour A, Blanc F, et al. Demographic and clinic characteristics of French patients treated with natalizumab in clinical practice. *J Neurol*. févr 2010;257(2):207-11.
137. Putzki N, Yaldizli O, Mäurer M, Cursiefen S, Kuckert S, Klawe C, et al. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries. *Eur J Neurol*. janv 2010;17(1):31-7.
138. Putzki N, Yaldizli O, Bühler R, Schwegler G, Curtius D, Tettenborn B. Natalizumab reduces clinical and MRI activity in multiple sclerosis patients with high disease activity: results from a multicenter study in Switzerland. *Eur Neurol*. 2010;63(2):101-6.
139. Belachew S, Phan-Ba R, Bartholomé E, Delvaux V, Hansen I, Calay P, et al. Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. févr 2011;18(2):240-5.

140. Fernández O, Alvarenga MP, Guerrero M, León A, Alonso A, López-Madrona JC, et al. The efficacy of natalizumab in patients with multiple sclerosis according to level of disability: results of an observational study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* févr 2011;17(2):192-7.
141. Krysko KM, O'Connor PW. The toronto observational study of natalizumab in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* mai 2011;38(3):422-8.
142. Prosperini L, Borriello G, Fubelli F, Marinelli F, Pozzilli C. Natalizumab treatment in multiple sclerosis: the experience of S. Andrea MS Centre in Rome. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* janv 2011;31 Suppl 3:303-7.
143. Sangalli F, Moiola L, Bucello S, Annovazzi P, Rizzo A, Radaelli M, et al. Efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a post-marketing observational study. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* janv 2011;31 Suppl 3:299-302.
144. Fernández O, Oreja-Guevara C, Arroyo R, Izquierdo G, Pérez JL, Montalban X. Natalizumab treatment of multiple sclerosis in Spain: results of an extensive observational study. *J Neurol.* sept 2012;259(9):1814-23.
145. Kallweit U, Jelcic I, Braun N, Fischer H, Zörner B, Schreiner B, et al. Sustained efficacy of natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis independent of disease activity and disability at baseline: real-life data from a Swiss cohort. *Clin Neuropharmacol.* avr 2012;35(2):77-80.
146. Melin A, Outteryck O, Collongues N, Zéphir H, Fleury MC, Blanc F, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in a French cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol.* juin 2012;259(6):1215-21.
147. Alroughani R, Al Hashel J, Thussu A, Ahmed SF. Use of natalizumab in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis in Kuwait. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent.* 2013;22(5):495-9.
148. Outteryck O, Ongagna JC, Brochet B, Rumbach L, Lebrun-Frenay C, Debouverie M, et al. A prospective observational post-marketing study of natalizumab-treated multiple sclerosis patients: clinical, radiological and biological features and adverse events. The BIONAT cohort. *Eur J Neurol.* 2014;21(1):40-8.
149. Lanzillo R, Carotenuto A, Moccia M, Saccà F, Russo CV, Massarelli M, et al. A longitudinal real-life comparison study of natalizumab and fingolimod. *Acta Neurol Scand.* sept 2017;136(3):217-22.
150. McAlpine D, Compston N. Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. *Q J Med.* avr 1952;21(82):135-67.

151. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V, UBCMS Clinic Neurologists. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. déc 2008;79(12):1368-74.
152. Prosperini L, Gianni C, Barletta V, Mancinelli C, Fubelli F, Borriello G, et al. Predictors of freedom from disease activity in natalizumab treated-patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 15 déc 2012;323(1-2):104-12.
153. Totaro R, Lugaresi A, Bellantonio P, Danni M, Costantino G, Gasperini C, et al. Natalizumab treatment in multiple sclerosis patients: a multicenter experience in clinical practice in Italy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. juin 2014;27(2):147-54.
154. Marrosu MG, Loreface L, Frau J, Coghe G, Fenu G, Piras R, et al. The cohort of the multiple sclerosis center of Cagliari. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. janv 2011;31 Suppl 3:309-12.
155. Mancardi GL, Tedeschi G, Amato MP, D'Alessandro R, Drago F, Milanese C, et al. Three years of experience: the Italian registry and safety data update. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. janv 2011;31 Suppl 3:295-7.
156. Lanzillo R, Bonavita S, Quarantelli M, Vacca G, Lus G, Amato L, et al. Natalizumab is effective in multiple sclerosis patients switching from other disease modifying therapies in clinical practice. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. avr 2013;34(4):521-8.
157. Holmén C, Piehl F, Hillert J, Fogdell-Hahn A, Lundkvist M, Karlberg E, et al. A Swedish national post-marketing surveillance study of natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. juin 2011;17(6):708-19.
158. Trojano M, Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, Spelman T, Pellegrini F, et al. Natalizumab treatment shows low cumulative probabilities of confirmed disability worsening to EDSS milestones in the long-term setting. *Mult Scler Relat Disord*. août 2018;24:11-9.
159. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 21 déc 2016;
160. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 21 déc 2016;
161. Papeix C, Vukusic S, Casey R, Debard N, Stankoff B, Mrejen S, et al. Risk of relapse after natalizumab withdrawal: Results from the French TYSEDMUS cohort. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. déc 2016;3(6):e297.
162. Cohan SL, Moses H, Calkwood J, Tornatore C, LaGanke C, Smoot KE, et al. Clinical outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who switch from natalizumab to delayed-release dimethyl fumarate: A multicenter

- retrospective observational study (STRATEGY). *Mult Scler Relat Disord*. mai 2018;22:27-34.
163. Outteryck O, Zéphir H, Salleron J, Ongagna J-C, Etxeberria A, Collongues N, et al. JC-virus seroconversion in multiple sclerosis patients receiving natalizumab. *Mult Scler J*. 1 juin 2014;20(7):822-9.
164. Raffel J, Gafson AR, Malik O, Nicholas R. Anti-JC virus antibody titres increase over time with natalizumab treatment. *Mult Scler J*. 1 déc 2015;21(14):1833-8.
165. Ho P-R, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 1 nov 2017;16(11):925-33.
166. Vukusic S, OFSEP Investigators. Did risk stratification modify the incidence of PML in natalizumab-treated MS patients in France? *ECTRIMS Berl*. oct 2018;
167. Prosperini L, Scarpazza C, Imberti L, Cordioli C, De Rossi N, Capra R. Age as a risk factor for early onset of natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. oct 2017;23(5):742-9.
168. Ramanujam R, Hedström A-K, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol*. oct 2015;72(10):1117-23.
169. Capra R, Cordioli C, Rasia S, Gallo F, Signori A, Sormani MP. Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. nov 2017;23(13):1757-61.
170. Baroncini D, Ghezzi A, Annovazzi PO, Colombo B, Martinelli V, Minonzio G, et al. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2016;22(10):1315-26.
171. Lorscheider J, Benkert P, Lienert C, Hänni P, Derfuss T, Kuhle J, et al. Comparative analysis of natalizumab versus fingolimod as second-line treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 1 avr 2018;1352458518768433.

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : BIGAUTPrénom : Kévin

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A STRASBOURG, le 26/03/19

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME :

Introduction. L'effet du natalizumab (NTZ) sur le long terme dans la SEP RR n'est pas claire.

Méthodes. TYSTEN est une étude observationnelle en intention de traiter. Les patients ayant débuté le NTZ entre 2007 et 2012 en Alsace et dans le Nord-Pas-de-Calais ont été inclus et suivis jusqu'en octobre 2018. Le nombre de poussées, le score EDSS et l'IRM cérébrale étaient collectées chaque année.

Résultats. 770 patients ont été inclus et suivis en moyenne pendant 97 mois. À 10 ans, la probabilité cumulée de passage en forme SP était de 27,7%. Les facteurs prédictifs de conversion en forme SP étaient, à 1 an, une augmentation de ≥ 1 point du score EDSS, une nouvelle lésion T2 ou T1 réhaussée par le gadolinium, l'apparition de poussées et l'absence d'activité de la maladie.

Conclusion. La probabilité cumulée de convertir en forme SP à long terme était $< 30\%$. La prise en compte de certains facteurs prédictifs pourrait faciliter les choix thérapeutiques après l'arrêt du traitement par NTZ.

Rubrique de classement : Médecine

Mots-clés : sclérose en plaques ; natalizumab ; étude observationnelle.

Présidente : Pr Christine TRANCHANT

Assesseurs : Dr Laurent KREMER, Pr Jérôme DE SEZE, Pr Stéphane KREMER

Adresse de l'auteur : 57 rue des Grandes Arcades, 67000 STRASBOURG, FRANCE