

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2020

N° : 238

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

MENTION : NEUROLOGIE

PAR

Lucas GAUER

Né le 25 février 1992 à Paris

**Quelle place pour le Fingolimod en 2020?
Étude d'une cohorte de patients atteints de
sclérose en plaques suivis à long terme.**

Président : Christine TRANCHANT, Professeur

Directeur : Jérôme DE SÈZE, Professeur



- **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. LUDES 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 Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

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

PO214

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|--------------|--|---|
| ADAM Philippe P0001 | NRP0 NCS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| AKLADIOS Cherif P0191 | NRP0 CS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |
| ANDRES Emmanuel P0002 | NRP0 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 | NRP0 NCS | • Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |
| ARNAUD Laurent P0186 | NRP0 NCS | • Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre | 50.01 Rhumatologie |
| BACHELLIER Philippe P0004 | RP0 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 | NRP0 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 | NRP0 NCS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |
| BAUMERT Thomas P0007 | NRP0 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 | NRP0 NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique) |
| BEAUJEUUX Rémy P0008 | NRP0 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 | RP0 NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre | 54.02 Chirurgie infantile |
| BERNA Fabrice P0192 | NRP0 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 | NRP0 CS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes |
| BIERRY Guillaume P0178 | NRP0 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 | NRP0 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 |
| BLANC Frédéric P0213 | NRP0 NCS | - Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau | 53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement |
| BODIN Frédéric P0187 | NRP0 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-BURGER Nelly P0016 | NCS | • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique) |
| BONNOMET François P0017 | NRP0 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| BOURCIER Tristan P0018 | NRP0 NCS | • Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophthalmologie |
| BOURGIN Patrice P0020 | NRP0 NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil | 49.01 Neurologie |
| Mme BRIGAND Cécile P0022 | NRP0 NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |

| 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 / HP | 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 |
| 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 Jameleddine 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 - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP | 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 |
| de SEZE Jérôme P0057 | NRP6 NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 | Neurologie |
| 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 |
| DERUELLE Philippe P0199 | NRP6 NCS | • 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) |
| 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 / HP | 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 |
| FORNECKER Luc-Matthieu P0208 | NRP6 NCS | • Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre | 47.01 | Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie |
| GALLIX Benoit P0214 | NCS | • IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil | 43.02 | Radiologie et imagerie médicale |
| 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 P0200 | NRP6 NCS | • 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 |
| 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 |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--------------------------------------|-------------|--|---|
| 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 |
| Mme HELMS Julie M0114 / P0209 | NRP6 NCS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.02 Médecine Intensive-Réanimation |
| 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 P0201 | NRP6 NCS | • 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 P0202 | NRP6 NCS | • Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie) |
| 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 |
| 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-vénéréologie |
| LIVERNEAUX Philippe P0094 | NRP6 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| MALOUF Gabriel P0203 | NRP6 NCS | • Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie |
| MARK Manuel P0098 | NRP6 NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre | 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) |
| Mme MASCAUX Céline P0210 | NRP6 CS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 Pneumologie ; Addictologie |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|---|-------------|---|---|
| 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 |
| 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 |
| OHANA Mickael P0211 | NRP6 CS | • Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| OHLMANN Patrick P0115 | NRP6 CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| Mme OLLAND Anne P0204 | NRP6 NCS | • Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme PAILLARD Catherine P0180 | NRP6 CS | • Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre | 54.01 Pédiatrie |
| PELACCIA Thierry P0205 | NRP6 NCS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP | 48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence 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 P0206 | NRP6 NCS | • 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 |
| 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 |
| 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) |
| SANANES Nicolas P0212 | NRP6 CS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités | |
|---------------------------------------|-----------------------|---|--|---|
| SAUDER Philippe P0142 | NRPô CS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.02 | Réanimation |
| SAUER Arnaud P0183 | NRPô NCS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 | Ophtalmologie |
| SAULEAU Erik-André P0184 | NRPô 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 | RPô CS | • Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil | 52.04 | Urologie |
| Mme SCHATZ Claude P0147 | RPô CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 | Ophtalmologie |
| SCHNEIDER Francis P0144 | RPô CS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre | 48.02 | Réanimation |
| Mme SCHRÖDER Carmen P0185 | NRPô CS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil | 49.04 | Pédopsychiatrie ; Addictologie |
| SCHULTZ Philippe P0145 | NRPô 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 | NRPô 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 | NRPô NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre | 50.01 | Rhumatologie |
| STEIB Jean-Paul P0149 | NRPô CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre | 50.02 | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| STEPHAN Dominique P0150 | NRPô 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 | NRPô 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 | NRPô CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre | 49.01 | Neurologie |
| VEILLON Francis P0155 | NRPô 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 | NRPô 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 | NRPô 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 | NRPô NCS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 | Psychiatrie d'adultes |
| VIVILLE Stéphane P0159 | NRPô 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 | NRPô 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 | NRPô CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil | 53.01 | Option : Médecine Interne |
| WOLF Philippe P0207 | NRPô 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 P0001 | NRPô NCS | • Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre | 49.01 | Neurologie |

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

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

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

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

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

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

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

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

| | | | |
|----------------------|------------|---|--------------------------|
| HABERSETZER François | CS | Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC | 52.01 Gastro-Entérologie |
| CALVEL Laurent | NRP6 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 | |

| | | | |
|--------------|---|--|--|
| MO128 | 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 Hautepierre | 43.01 | Biophysique et Médecine nucléaire |
| Mme ANTAL Maria Cristina M0003 | | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • 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 M0442 (En disponibilité) | | • 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 M0117 | | • Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine | 48.03 | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale |
| Mme BARNIG Cindy M0110 | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC | 44.02 | Physiologie |
| 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 Hautepierre | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire (option clinique) |
| 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 M0118 | | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC | 43.02 | Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| Mme CEBULA Héléne M0124 | | • Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP | 49.02 | Neurochirurgie |
| 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 | 45.01 | Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique |
| Mme DEPIENNE Christel M0100 (En disponibilité) | 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 |
| Mme FARRUGIA-JACAMON 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 |
| 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) |
| GUFFROY Aurélien M0125 | | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC | 47.03 | Immunologie (option clinique) |
| Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Hautepierre | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire |
| Mme HEIMBURGER Céline M0120 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire |
| HUBELE Fabrice M0033 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire |
| 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 |
| KOCH Guillaume M0126 | | - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine | 42.01 Anatomie (Option clinique) |
| 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 |
| 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. GUNTNER 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) |
| Mme NICOLAE Alina M0127 | | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre | 42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique) |
| 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 |
| PFAFF 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 M0121 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre | 47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie) |
| ROMAIN Benoît M0061 | | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|-----|--|--|
| Mme RUPPERT Elisabeth M0106 | | • Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil | 49.01 Neurologie |
| 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 SCHEIDECKER Sophie M0122 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique |
| Mme SCHNEIDER Anne M0107 | | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre | 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 M0123 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre | 45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie |
| Mme SORDET Christelle M0069 | | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre | 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 Hautepierre | 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 Hautepierre | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique |
| Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie 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 Hautepierre | 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 Pre 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 GUILLOU Philippe | M0089 | Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016) |
| Pr HILD Philippe | M0090 | Médecine générale (01.11.2013 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) |
| Dr LORENZO Mathieu | | |

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 ROUGERIE Fabien | M0097 | Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017) |
| Dr SANSELMÉ 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 | NRPô CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre |
| Dr ASTRUC Dominique (par intérim) | NRPô CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre |
| Dr CALVEL Laurent | NRPô CS | • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre |
| Dr DELPLANCQ Hervé | NRPô CS | - SAMU-SMUR |
| Dr GARBIN Olivier | CS | - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim |
| Dre GAUGLER Elise | NRPô CS | • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil |
| Dre GERARD Bénédicte | NRPô CS | • Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme GOURIEUX Bénédicte | RPô CS | • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil |
| Dr KARCHER Patrick | NRPô 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 | NRPô CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre |
| Mme Dre LICHTBLAU Isabelle | NRpô Resp | • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim |
| Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine | NRPô CS | • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau |
| Dr NISAND Gabriel | RPô CS | • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil |
| Dr REY David | NRPô 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 | NRPô CS | • Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP |
| Mme Dre TEBACHER-ALT Martine | NRPô 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 | NRPô 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)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- 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)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

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
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
 BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
 BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
 BRETTESS Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
 BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
 BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
 CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
 DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03
 GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
 KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98
 KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
 LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
 MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
 MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
 WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
 WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

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

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

Remerciements

À notre présidente de jury,

Madame la Professeur Christine Tranchant

Professeur des Universités — Praticien Hospitalier

Qui nous a fait l'honneur de présider notre jury de thèse.

Votre dévouement à la neurologie et à son enseignement auprès des internes nous oblige au plus profond respect et constitue un exemple rare pour nous.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Jérôme de Sèze

Professeur des Universités — Praticien Hospitalier

Qui nous a fait l'honneur de diriger cette thèse.

Pour sa confiance accordée en nous proposant ce travail et ses bons conseils. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Mathieu Anheim

Professeur des Universités — Praticien Hospitalier

Qui nous a fait l'honneur de prendre part à ce jury.

A qui j'aimerais témoigner ma gratitude pour la précision de son enseignement clinique évidemment, mais surtout pour sa disponibilité et ses bons conseils tout au long de mon internat.

Madame la Docteur Nathalie Philippi

Praticien Hospitalier

Qui nous a fait l'honneur de prendre part à ce jury.

Merci de m'avoir guidé avec patience et enthousiasme dans les méandres plus ou moins sombres et atrophiés de notre substance grise, dès ma première garde d'interne !

Monsieur le Docteur Kévin Bigaut

Chef de clinique — Assistant

Qui nous a fait l'honneur de prendre part à ce jury.

Pour avoir été mon co-interne, chef et ami. Merci pour tous les bons conseils et critiques constructives sur ce travail, pour ton enthousiasme au service !

Je tiens à particulièrement remercier Carole BERTHE et Thomas SENGER : leur titanesque et méticuleux travail quotidien de collecte des données des patients est à la base de ce document, et il n'aurait jamais pu voir le jour sans eux. Je souhaite aussi être reconnaissant aux P^{rs} Marc DEBOUVERIE, Thibaut MOREAU et Laurent TATU d'avoir permis l'accès aux données des patients suivis dans leurs centres. Enfin, je souhaite particulièrement saluer le D^r Thibault FABACHER pour ses bons conseils dans le maniement de l'outil statistique.

Je veux remercier ici tous les patients qui ont accepté de participer à cette étude ou à d'autres. Il nous faut rendre hommage à ces personnes qui souffrent, que l'on essaie de soigner du mieux possible, qui nous tolèrent dans leur maladie et nous apprennent beaucoup, sans toujours le savoir.

Ce travail marque également un point d'étape permettant de récapituler les années passées. S'agissant probablement de la partie la plus attentivement lue d'une thèse d'exercice, c'est naturellement avec une certaine appréhension que j'entame ces remerciements !

Merci aux équipes médicales et paramédicales des services successifs qui m'ont accueilli durant cet internat, chez la P^r Valérie WOLFF, le D^r Élie COHEN, la P^r Christine TRANCHANT, le P^r Édouard HIRSCH, le P^r Vincent LAUGEL, le P^r Jérôme DE SÈZE. Je vous remercie de tout ce que vous m'aurez apporté en connaissances cliniques, en humanités, en joies et en peines, de jour comme de nuit !

À Wing-Hong KWAN, pour son compagnonnage exemplaire : un savant mélange d'extrême exigence scientifique, de fine direction de travaux et d'amitié sincère. Tu restes pour moi une véritable figure paternelle en sciences, et cette année de master sous ta direction aura été très importante dans ma construction personnelle.

Aux D^{rs} Laura TROTTA et Vincent ROUBEAU, qui m'ont mis, sans le savoir, sur la voie de la neurologie. Votre passion pour cette discipline et votre gentillesse sont à la base de beaucoup de vocations, dont la mienne. Et certaines de vos leçons résonnent en moi encore quotidiennement.

Un grand merci à mes compagnons de la première heure, Pauline et Antoine, qui ont constitué ma petite famille adoptive strasbourgeoise : je suis extrêmement chanceux de vous avoir rencontrés ! Également des bisnes COVID-proof à toute la famille des internes de neurologie : Mélissa, Timothée, Alexis, Florian, Pauline F., Camille, Kévin, Hélène, Paul, Thomas l'Ancien, Thomas le Jeune, Emmanuelle, Cécile, Stan, Hanna, Racha, Gaëtano, Maximilian. Je vais tolérer également de saluer ceux « venus d'ailleurs » qui se sont perdus chez nous : Sophie B, Anaïde-Lamiral-Crochet, Thomas-le-Blond, Thomas-Dix-Semestres : merci pour ces fous rires quotidiens à vos côtés !

Enfin, parce qu'ils sont tout à la fois la raison, les moteurs, les victimes, les inspirations et les soutiens permanents de mes études et de ma vie, un grand merci à ma famille : mes parents, Nathan, Max. Merci pour tout, je vous aime, et je ne le dirai jamais assez.

Sur le plan matériel, je tenais à remercier mon os malaire droit, dont la relative solidité lors de ce matin glacial de février 2019 m'a permis de conserver une vision binoculaire utile à ma profession, et cela malgré la sévérité radicale de la seconde loi de Newton [1].

Table des matières

| | Page |
|---|------|
| I Contexte | 21 |
| 1 Introduction | 22 |
| 1.1 Une distribution mondiale en mosaïque | 22 |
| 1.2 La situation française | 23 |
| 2 Histoire naturelle de la maladie | 24 |
| 2.1 Éléments de physiopathologie | 24 |
| 2.2 Les rythmes de la sclérose en plaques | 25 |
| 2.3 La maladie à l'état brut | 26 |
| 3 Mesurer la maladie | 29 |
| 3.1 L'évolution du diagnostic au cours du temps | 29 |
| 3.2 Mesurer le handicap | 34 |
| 3.3 Catégoriser des trajectoires évolutives | 36 |
| 4 Approches thérapeutiques de la sclérose en plaques | 40 |
| 4.1 Panorama des traitements disponibles en 2020 | 40 |
| 4.2 Le fingolimod vu par les essais randomisés | 45 |
| 5 Objectif de l'étude | 52 |
| II Matériel et méthodes | 53 |
| III Résultats | 57 |
| IV Discussion | 74 |
| V Conclusion | 81 |
| Annexes | 85 |
| Bibliographie | 108 |

Table des figures

| | | |
|----|--|----|
| 1 | Âge de début des différentes phases évolutives de la sclérose en plaques | 28 |
| 2 | Apport de l'IRM dans le diagnostic de sclérose en plaques | 33 |
| 3 | Mécanisme d'action du fingolimod | 43 |
| 4 | Chronologie des principaux essais évaluant le fingolimod | 48 |
| 5 | AAR evolution after fingolimod introduction | 61 |
| 6 | Estimation of the relapse-free survival after fingolimod initiation | 62 |
| 7 | Evolution of the EDSS after fingolimod introduction according to treatment history. | 65 |
| 8 | Estimation of the EDSS progression-free survival after fingolimod introduction | 66 |
| 9 | Estimation of the time to fingolimod interruption according to previous disease-modifying treatment. | 70 |
| 10 | Marginal-adjusted Cox model curves of the risk of second line switch after fingolimod initiation | 72 |
| S1 | Estimation of the time to switch to a second-line DMT after fingolimod initiation, in previously naive or first-line DMT treated patients, according to the date of fingolimod introduction. | 85 |

Liste des tableaux

| | | |
|----|--|----|
| 1 | Critères de McDonald 2017 pour le diagnostic de sclérose en plaques débutant par une poussée | 31 |
| 2 | Baseline characteristics of the patients. | 59 |
| 3 | Comparison of the AAR evolution after fingolimod initiation according to the treatment history. | 61 |
| 4 | Risk factors associated with relapse after fingolimod initiation. | 64 |
| 5 | Comparison of the EDSS evolution after fingolimod initiation according to the treatment history. | 65 |
| 6 | Risk factors associated with irreversible EDSS progression | 67 |
| 7 | Fingolimod interruption reasons according to treatment history. | 69 |
| 8 | Baseline risk factors associated with fingolimod discontinuation | 71 |
| 9 | Baseline risk factors associated with switch to second line after fingolimod initiation. | 73 |
| S1 | Baseline characteristics of patients according to the time period of fingolimod introduction. | 86 |

Première partie

Contexte

Chapitre 1

Introduction

Avec plus de 2,2 millions de personnes atteintes dans le monde [2], et par la variété des dimensions de la santé des patients qu'elle impacte, la sclérose en plaques aurait pu faire partie de celles que Fred Siguié appelait en 1957 « les maladies vedettes ». Admise dans le club relativement restreint des maladies neurologiques connues du grand public — aux côtés de la maladie de Charcot, de l'accident vasculaire cérébral ou de l'épilepsie —, la sclérose en plaques n'est pas qu'un homme de paille médiatique, mais bien un problème de santé publique universel.

1.1 Une distribution mondiale en mosaïque

La répartition dans le monde des patients atteints de sclérose en plaques apparaît hautement hétérogène. Avec une prévalence estimée à 2,8 cas pour 100 000 habitants en Afrique subsaharienne, elle s'élève à 164 cas pour 100 000 en Amérique du Nord [2]. Ainsi, on décrit classiquement une augmentation de prévalence à mesure que l'on s'éloigne de l'équateur. Ce gradient apparent fait discuter de multiples explications — environnementales, démographiques, génétiques ou même simple biais de diagnostic — qui ne feront pas l'objet d'une description détaillée dans ce texte. En outre, il est observé une augmentation de cette prévalence au cours du temps, qui semble davantage marquée dans les pays à haut niveau de revenus. Cette tendance peut s'expliquer d'une part par une augmentation de la survie des patients [3], mais également par une augmentation du

diagnostic à la suite de la révision des critères diagnostiques en 2017 et l'accès facilité aux professionnels de santé et aux examens d'imagerie [4].

Chaque pays doit donc composer avec son propre fardeau socio-économique dû à la sclérose en plaques. Celui-ci englobe d'une part les années de vie en bonne santé perdues (1,1 million d'années vécues avec un handicap ou perdues en 2016 dans le monde [2]), mais également les coûts de prise en charge de la maladie ou de ses séquelles. En Europe, c'est l'apparition de nouvelles classes thérapeutiques qui a pesé le plus dans la progression des coûts liés à la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques. En effet, dans une étude observant l'évolution de ce coût sur vingt ans, Petruzzo et coll.[5] ont mis en évidence que la diffusion de nouveaux critères permettant de diagnostiquer plus tôt les patients ne semblait pas avoir eu d'influence significative. En revanche, chaque mise sur le marché d'une nouvelle classe thérapeutique s'est accompagnée d'un accroissement de plus de 10 % des dépenses liées à la sclérose en plaques.

1.2 La situation française

La France ne tient pas une place d'exception dans ce panorama mondial. En 2012, on estimait à 100 000 le nombre de personnes atteintes dans l'hexagone, avec une prépondérance féminine marquée (70 % de femmes), pour un âge moyen de 50 ans [6]. En métropole, on retrouve l'hétérogénéité de la prévalence observée dans le reste du monde, avec un gradient traçant une diagonale entre le Sud-Ouest (zone de prévalence moyenne, estimée à 60/100 000 habitants) et le Nord-Est (zone à prévalence forte, estimée à 143/100 000 habitants) [7].

Dans une enquête menée par Kobelt et coll. en 2017 [8], parmi les patients en âge de travailler, 44 % se déclaraient sans activité en raison de leur maladie. En 2013, le montant moyen remboursé par l'Assurance Maladie pour un patient s'élevait à 11 920 € par an [9]. Il était alors évalué que l'augmentation des coûts de traitements observée dans la dernière décennie était en partie contrebalancée par la diminution des montants dédiés aux soins ou aux prestations en espèces (arrêts de travail et pensions d'invalidité).

Chapitre 2

Histoire naturelle de la maladie

La connaissance des mécanismes en jeu dans la genèse et la progression de la maladie reste très parcellaire encore aujourd’hui. Nous présentons ici brièvement les constatations qui sous-tendent notre conception actuelle de la sclérose en plaques. Parallèlement à la compréhension des causes et mécanismes pathologiques, il semble pertinent de construire la description précise de l’évolution de cette maladie, notamment en dehors de tout traitement, afin de juger les interventions thérapeutiques potentiellement mises en place.

2.1 Éléments de physiopathologie

Les premières descriptions des processus pathologiques de la sclérose en plaques se basaient sur l’étude microscopique des lésions du système nerveux central (SNC). En 1869, Charcot décrivait l’aspect des plaques en observant une disparition de la myéline autour des axones [10]. Il concluait à cette époque que la lésion initiale était consécutive à une prolifération de tissu conjonctif qui détruisait la myéline.

Si les mécanismes primitifs de la sclérose en plaques restent encore en grande partie inconnus, la principale hypothèse de travail à l’heure actuellement est celle d’une maladie auto-immune où les lymphocytes autoréactifs s’attaquent à la gaine de myéline au sein du système nerveux central. En effet, on observe un infiltrat de cellules inflammatoires au sein des lésions dites actives, avec une importante présence de macrophages, de cellules microgliales et de lymphocytes T CD8⁺. Par ailleurs, les espaces périvasculaires des

plaques actives sont eux riches en lymphocytes T CD4⁺, et il est observé une augmentation de la perméabilité vasculaire, se traduisant en IRM cérébrale par un rehaussement de ces lésions lors de l'injection de produits de contraste [11, 12].

Il est supposé que l'activation des lymphocytes s'effectue en périphérie, et qu'ils sont recrutés par l'environnement cytokinique inflammatoire généré autour de l'apoptose d'oligodendrocytes au sein des lésions, sans que l'on sache s'il s'agit de la cause ou de la conséquence de cette inflammation. Au fil de l'évolution, il est observé un enrichissement périvasculaire en lymphocytes B qui s'organisent en structures lymphoïdes ectopiques, ainsi que des dépôts d'immunoglobulines et de complément au sein des lésions, pouvant également jouer un rôle dans la pathogenèse de la sclérose en plaques. Si ces modèles permettent de conceptualiser en partie la survenue de poussées, ils sont insuffisants pour expliquer la phase progressive de la maladie, où pour une raison inconnue ces poussées disparaissent et les lésions inflammatoires s'organisent à bas bruit dans les structures lymphoïdes tertiaires méningées, ce phénomène s'accompagnant possiblement d'une dégénérescence d'origine non-inflammatoire et dont les mécanismes sont encore hypothétiques [13, 14].

2.2 Les rythmes de la sclérose en plaques

Comme beaucoup de maladies immunitaires, la sclérose en plaques évolue sur un mode chronique. Cependant, on décrit selon les patients plusieurs trajectoires de vie différentes, avec des recouvrements ou des passages d'une forme à une autre.

La sclérose en plaque prototypique est dite récurrente-rémittente [15]. Elle est diagnostiquée à l'occasion d'une première poussée, en moyenne à l'âge de 30 ans. Les symptômes vont correspondre au territoire neurologique atteint par la poussée : troubles sensitifs, moteurs, visuels, sphinctériens, etc. Ces signes régressent dans les semaines qui suivent, le plus souvent complètement, mais peuvent parfois laisser des séquelles handicapantes. Sans traitement, la vie des patients sera perlée de poussées-rémissions, accumulant peu à peu un handicap irréversible.

On décrit également une variante de sclérose en plaques, de forme dite progressive. Contrairement à la forme récurrente-rémittente, celle-ci n'évolue pas en poussées successives, mais par une aggravation progressive et continue du niveau de handicap.

Enfin, des combinaisons de ces deux formes sont fréquemment observées : une forme récurrente-rémittente peut laisser place à une forme dite « secondairement » progressive après un certain nombre d'années d'évolution par poussées [16]. Entre ces deux formes, on décrit la forme rémittente-progressive, où des poussées récurrentes se superposent à une aggravation progressive et continue du handicap, ainsi que des formes dites « transitionnelles », où une poussée unique est suivie après un intervalle libre de plusieurs années de l'apparition d'un handicap s'aggravant sur un mode progressif.

2.3 La maladie à l'état brut

Pour des raisons éthiques manifestes, il n'existe pas à notre connaissance de descriptions contemporaines et systématiques non biaisées de patients non traités. Toutefois, nous pouvons avoir un aperçu de la maladie « à l'état brut » par l'étude des cohortes rassemblées avant l'apparition des traitements utilisés de nos jours.

On citera — à titre anecdotique uniquement en raison des nombreux biais techniques et démographiques soulevés — les observations rapportées par Charcot de patients suivis à la fin du XIX^e siècle. Lui et ses contemporains enregistraient une survie de 6 à 10 ans en moyenne après le diagnostic [17].

L'étude des premières véritables séries historiques nous montre que les phases de la maladie décrites précédemment — récurrente-rémittente, rémittente-progressive et progressive — ne sont pas des paliers consécutifs obligatoires [18]. Par ailleurs, chez les patients pris en charge entre 1957 et 1976, l'âge de début de chaque phase semblait rester invariable. En effet, l'âge moyen d'apparition de la forme progressive (38 ans) ne dépendait pas de la préexistence chez les patients d'une forme récurrente-rémittente (débutant en moyenne à 29 ans) ou rémittente-progressive (débutant en moyenne à 34 ans). La figure 1 résume les différentes combinaisons de profils évolutifs observées à cette

époque.

Toujours chez ces patients, il était compté en moyenne 0,95 poussée par an durant la phase récurrente-rémittente. On notait également un raccourcissement du délai entre les poussées successives (en moyenne 3 ans entre la première et seconde poussée, contre 1 an entre la cinquième et sixième), qui semblait annoncer un passage vers une forme progressive.

L'apparition d'un handicap fait la gravité de cette maladie, peut-être plus que les poussées. Sur une cohorte américaine de patients qui avaient subi au moins deux poussées entre 1934 et 1939 et suivis jusqu'en 1950, 50 % des patients avaient soit interrompu leur activité professionnelle, soit perdu l'usage de la marche au bout de 8 ans [19]. Trente ans plus tard en France, en 1980, on observait que 50 % des patients non traités se voyaient modérément handicapés au bout de 6 ans d'évolution et n'étaient plus ambulants au bout de 18 ans. Ultimement, chez ces patients la médiane de survie après le diagnostic était de 30 ans [18].

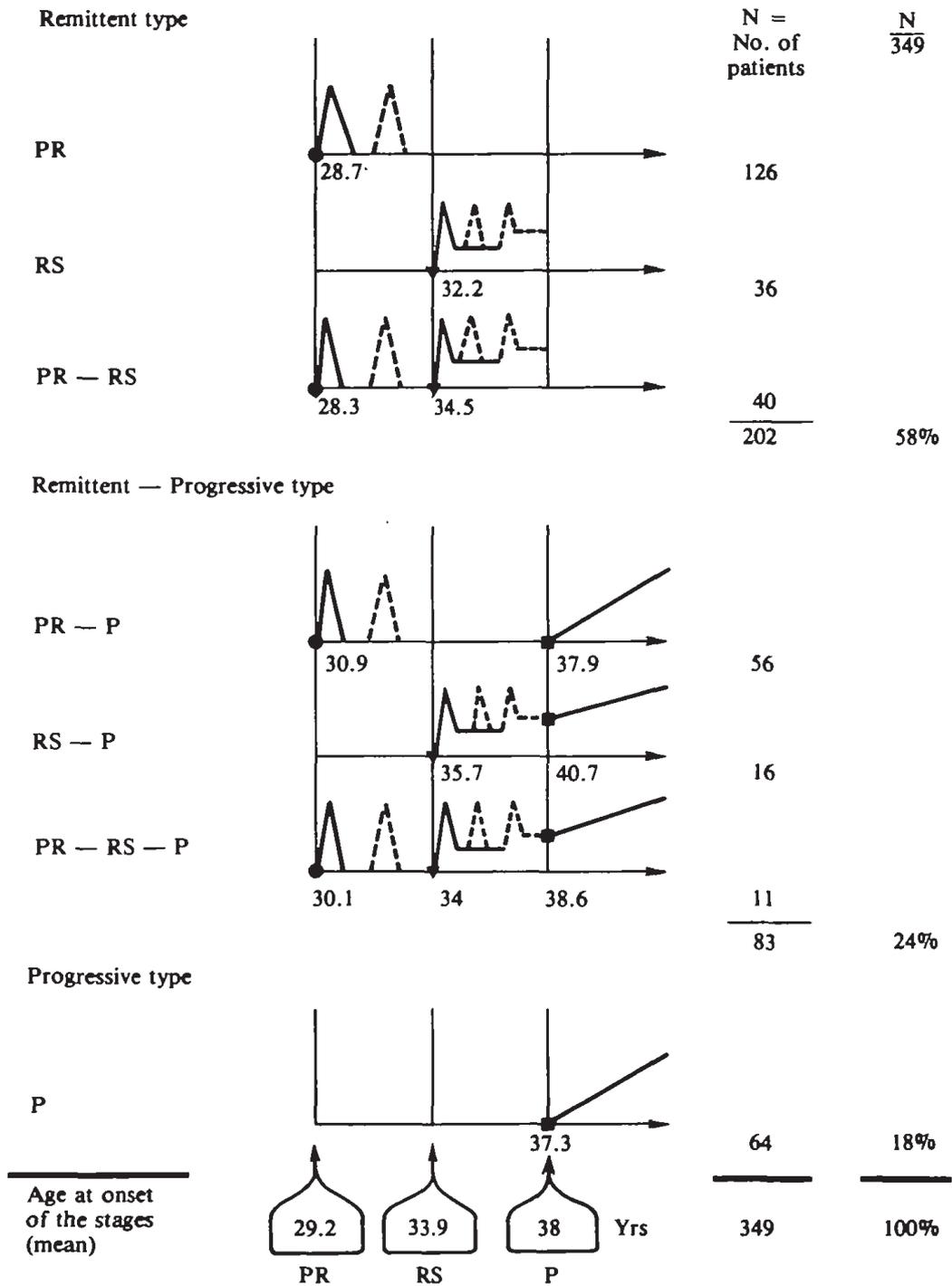


FIGURE 1 : Âge de début des différentes phases évolutives de la sclérose en plaques. PR = rémittente pure. RS = rémittente avec séquelles. P = Progressive. Reproduit depuis Confavreux et al, *Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients*. Brain. 1980 Jun ;103(2) : 281-300. Droits Oxford University Press 1980. Reproduit avec autorisation.

Chapitre 3

Mesurer la maladie

La sclérose en plaques pose des défis méthodologiques importants : évolution des critères diagnostiques au cours du temps, polymorphisme des symptômes, variabilité interindividuelle de l'intensité de la maladie ou encore apparition régulière de traitements pouvant modifier les trajectoires de vie. Mesurer l'impact de nos interventions thérapeutiques oblige à l'élaboration d'approches permettant de décrire et comparer aussi fidèlement que possible les différentes populations de patients. On distingue ainsi les outils de diagnostic, de classification du niveau d'activité de la maladie, et les échelles de mesure des symptômes et du handicap.

3.1 L'évolution du diagnostic au cours du temps

Si en France nous faisons souvent commencer l'histoire de la sclérose en plaques — voire de la neurologie — avec Charcot, dans le reste du monde la description anatomoclinique en était déjà établie par d'autres auteurs avant lui [20]. Tous décrivaient des cas de patients atteints de poussées de symptômes évocateurs, dont le diagnostic définitif n'était porté qu'après l'autopsie, qui était quasi systématique alors.

Force est de reconnaître la précision de Charcot, qui dresse une description minutieuse de l'évolution de la maladie et des symptômes observables, en donnant pour chacun les subtilités permettant autant que possible d'écarter des diagnostics différentiels tels que le tabès syphilitique, les syndromes parkinsoniens ou la sclérose combinée de la moelle

[17].

Les critères diagnostiques modernes sont apparus vers 1950, avec la nécessité de produire des études statistiques larges. On note d'emblée l'utilisation de la notion de dissémination spatiale et temporelle : était alors considérée comme sclérose en plaques une maladie évoluant par poussées espacées dans le temps, avec des symptômes signant l'atteinte de territoires anatomiquement distincts. Tout en reconnaissant qu'ils pouvaient présenter d'authentiques scléroses en plaques, les patients encore au stade de leur première poussée ou ceux dont les symptômes progressaient sans phase de rémission étaient exclus afin d'améliorer la spécificité du diagnostic, aux dépens de sa sensibilité [19].

En 1965, Schumacher et coll. publient ce que l'on pourrait aujourd'hui appeler des recommandations de bonnes pratiques pour standardiser le diagnostic en vue de la réalisation d'études épidémiologiques et interventionnelles [21]. Il s'agit d'une liste de critères cliniques précisément définis, inclusifs ou exclusifs, mais également une proposition de bilan paraclinique minimal à la recherche de diagnostics différentiels. Leur principal inconvénient tenait dans le fait qu'en n'acceptant qu'un diagnostic certain, ils excluaient de nombreux patients dont la maladie, bien qu'authentiquement présente, n'était pas encore entièrement exprimée cliniquement.

C'est en 1983, avec les critères dits « de Poser » que l'on voit apparaître la biologie comme un des facteurs permettant de conduire à un diagnostic positif [22]. Définies par consensus d'experts, les combinaisons de critères proposées permettent de définir une sclérose en plaques comme étant « certaine » ou « probable ». Ces critères autorisent alors les neurologues à diagnostiquer comme forme probable les poussées uniques, pour peu que l'on détecte une synthèse intrathécale d'immunoglobulines dans le LCR des patients, et après l'exclusion d'autres pathologies neuroinflammatoires.

Les critères diagnostiques à l'ère contemporaine

Les critères de Poser auront dominé les études sur la sclérose en plaques jusqu'en 2001, avec la publication des premiers critères de McDonald [4], révisés ensuite en 2005, 2010, 2014 et 2017 (et détaillés dans le tableau 1).

TABLE 1 : Critères de McDonald 2017 pour le diagnostic de sclérose en plaques débutant par une poussée. Reproduit depuis Thompson et al, *Diagnosis of multiple sclerosis : 2017 revisions of the McDonald criteria*. Lancet Neurol. 2018 ; 17 : 162–73. Droits Elsevier 2017. Reproduit avec autorisation.

| | Number of lesions with objective clinical evidence | Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis |
|----------------------------|---|---|
| ≥ 2 clinicals attacks | ≥ 2 | None* |
| ≥ 2 clinicals attacks | 1 (as well as clear-cut historical evidence of a previous attack involving a lesion in a distinct anatomical location†) | None* |
| ≥ 2 clinicals attacks | 1 | Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI |
| 1 clinical attack | ≥ 2 | Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands‡ |
| 1 clinical attack | 1 | Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI AND Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands‡ |

If the 2017 McDonald Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is multiple sclerosis. If multiple sclerosis is suspected by virtue of a clinically isolated syndrome but the 2017 McDonald Criteria are not completely met, the diagnosis is possible multiple sclerosis. If another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, the diagnosis is not multiple sclerosis.

* No additional tests are required to demonstrate dissemination in space and time. However, unless MRI is not possible, brain MRI should be obtained in all patients in whom the diagnosis of multiple sclerosis is being considered. In addition, spinal cord MRI or CSF examination should be considered in patients with insufficient clinical and MRI evidence supporting multiple sclerosis, with a presentation other than a typical clinically isolated syndrome, or with atypical features. If imaging or other tests (eg, CSF) are undertaken and are negative, caution needs to be taken before making a diagnosis of multiple sclerosis, and alternative diagnoses should be considered.

† Clinical diagnosis based on objective clinical findings for two attacks is most secure. Reasonable historical evidence for one past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristic for a previous inflammatory demyelinating attack ; at least one attack, however, must be supported by objective findings. In the absence of residual objective evidence, caution is needed.

‡ The presence of CSF-specific oligoclonal bands does not demonstrate dissemination in time per se but can substitute for the requirement for demonstration of this measure.

Si les critères de Poser marquaient l'entrée de la biologie dans le diagnostic positif, ceux de McDonald anoblissent l'IRM au sein d'une communauté neurologique pourtant extrêmement attachée au subtil examen clinique « à la Charcot ». Même si les moyens évoluent, le concept principal reste inchangé : il est toujours nécessaire de démontrer chez un patient la survenue, à des dates distinctes (« dissémination temporelle »), d'au moins deux atteintes de territoires neurologiques différents (« dissémination spatiale »). L'IRM constitue en effet un outil indispensable dans l'arsenal diagnostique du neurologue, permettant d'observer et dater les lésions inflammatoires, même inaccessibles à l'examen clinique (la figure 2 reproduit les clichés typiques d'une jeune patiente atteinte de sclérose en plaques récurrente-rémittente, dont les lésions observables au niveau des centres semi-ovales étaient probablement asymptomatiques).

Les révisions successives des critères de McDonald ont été conçues pour ne pas exclure des patients diagnostiqués par les critères précédents. En revanche, ils permettent de reconnaître plus précocement certaines formes, notamment chez les patients au stade de leur première poussée si les critères paracliniques permettent de prouver une dissémination spatiale et temporelle. Dans 68 à 100 % de ces « syndromes cliniques isolés », les critères de McDonald de 2017 permettent d'établir formellement un diagnostic de sclérose en plaques et donc d'envisager un traitement, là où les critères de Poser n'acceptaient que la mention de diagnostic « probable » [23].

Contextualiser le diagnostic de la maladie

L'évolution des techniques n'est pas le seul moteur de l'élaboration de critères diagnostiques. L'apparition de nouvelles classes thérapeutiques et la progression de connaissances dans la maladie poussent continuellement les médecins à changer de perspective : à une époque où aucun traitement ne semblait donner de résultats probants, il était d'autant plus important d'éliminer toute autre pathologie curable et d'être absolument certain de son verdict avant d'annoncer au patient la raison de ses symptômes. Prendre le temps de faire mûrir le diagnostic en même temps que la maladie n'était pas synonyme de perte de chances quand la prise en charge existant alors était uniquement symptomatique. À

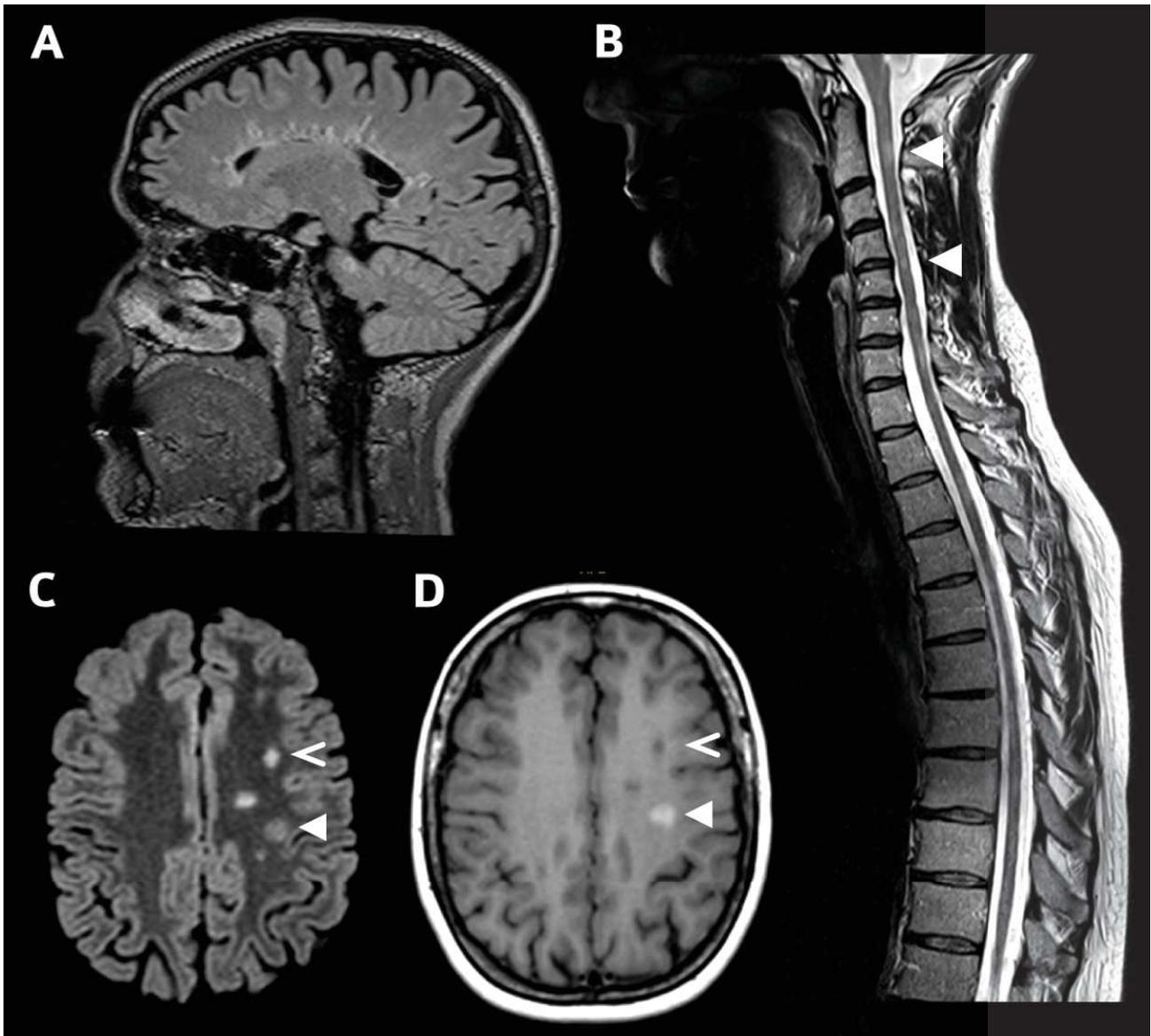


FIGURE 2 : Apport de l'IRM dans le diagnostic de sclérose en plaques. A : coupe sagittale FLAIR montrant des hypersignaux périventriculaires radiaires, dits « en crête de coq ». B : coupe sagittale T2 montrant de multiples hypersignaux médullaires. C : Coupe axiale FLAIR retrouvant des hypersignaux ovoïdes radiaires des centres semi-ovales. D : Même coupe que l'image C en séquence T1, après injection de gadolinium, montrant une lésion active prenant le contraste (flèche pleine) en présence de lésions anciennes dites en « trous noirs » (pointe de flèche), témoignant de la dissémination temporelle.

l'inverse, quand la pharmacopée s'étoffe de molécules prometteuses offrant l'espoir de ralentir l'évolution de la maladie, la nécessité d'une reconnaissance rapide se retrouve mise en habile équilibre avec le risque d'un diagnostic erroné et celui d'instaurer un traitement inutile voire délétère [24].

Si la physiologie de sclérose en plaques ne s'est probablement pas transformée depuis l'époque de Charcot, la manière dont nous la reconnaissons lui aura donné des visages différents au fil des décennies. Ceci nous oblige à une grande prudence quand nous comparons des séries de malades historiques avec les patients contemporains. Un autre point d'attention, presque épistémologique, amène à nous demander si l'on diagnostique pour classer ou pour traiter. La complexité des critères grandissant, alors que « l'esprit » en reste inchangé, ont conduit beaucoup neurologues à adopter une attitude quasi empirique : précis pour classer et étudier, mais souples pour diagnostiquer et traiter [25, 24].

3.2 Mesurer le handicap

Comparer des populations de patients nécessite de définir des paliers évolutifs universels. La multitude d'atteintes possible dans la sclérose en plaques oblige à trouver des dénominateurs communs explorant de multiples dimensions (handicap moteur, troubles visuels, troubles végétatifs ou sensitifs, etc.). Plusieurs échelles de mesure du handicap ont donc vu le jour.

Le score EDSS (Expanded Disability Status Scale) est probablement l'outil de mesure le plus connu et utilisé dans la sclérose en plaques. Ce score se base sur l'échelle « multiple sclerosis status » proposée en 1955 par John Kurtzke, qui a été conçue pour aider à l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques [26]. Cette méthode donnait à chaque patient un score allant de zéro à dix, selon la possibilité de réaliser une certaine fonction à chaque palier. Appliquée sur les cohortes des années cinquante, cette échelle permettait d'obtenir une répartition relativement homogène des scores observés parmi les patients. Toujours empiriquement, il était montré également une sensibilité suffisante de ces paliers pour enregistrer une variation du score chez 50 % des patients à la suite d'une poussée. En

revanche, cette échelle ne suit pas une progression régulière où un score de 8 (être confiné au lit ou fauteuil roulant) serait deux fois plus grave qu'un score de 4 (être capable de marcher 500 m sans repos). Le calcul de ces paliers a été raffiné en 1983, donnant ainsi le score EDSS proprement dit [27]. Il est alors défini huit systèmes fonctionnels, dont l'atteinte est mesurée de 0 à 6. Le score EDSS final correspondant à une combinaison relativement complexe entre ces scores fonctionnels et l'évaluation globale du patient selon l'échelle de 1955.

Au cours des cinquante dernières années, de nombreuses critiques se sont accumulées autour de ce score EDSS. Le choix des critères et la distribution observée des patients sur l'échelle ne permettent pas de comparer les taux d'évolution de l'EDSS selon que l'on part d'un EDSS bas ou élevé (la sensibilité aux changements étant plus grande aux valeurs basses). Le poids des fonctions pyramidales est mal contrebalancé par les autres systèmes atteints dès que la marche est altérée ; ainsi une déficience majeure se surajoutant à l'occasion d'une poussée chez un patient ayant atteint ce stade ne fera pas sensiblement évoluer son score si cette déficience n'atteint pas la marche. Malgré ces défauts, l'EDSS reste un outil universellement utilisé depuis sa création et constitue un standard d'évaluation permettant de caractériser et définir des populations de patients à un instant donné, à défaut d'être assez robuste pour suivre et comparer leurs évolutions dans le temps.

Parallèlement, ces décennies ont vu progresser la médecine physique, les concepts de prise en charge globale des patients, et toute la métrologie associée. En 1980 l'Organisation Mondiale de la Santé introduit la Classification Internationale des Handicaps, révisée en 2001 et rebaptisée à cette occasion « Classification internationale du Fonctionnement, du handicap et de la santé » (CIF). Traduisant l'évolution de la représentation du handicap au sein de la société, cette classification reconnaît les déficiences (qui explorent les fonctions physiologiques), les limitations d'activité (étudiant les fonctions telles que la locomotion, les actes de la vie quotidienne, la communication, etc.), ainsi que les restrictions de participation (désavantages sociaux subis par le patient liés à sa pathologie et à son environnement).

De nombreuses échelles sont disponibles pour évaluer les déficiences : les atteintes motrices peuvent être évaluées par testing musculaire, quantification et qualité de la marche (notamment chronométrage sur une distance donnée) ou encore la dextérité (9-Hole Peg Test, 9-HPT). Les fonctions cognitives relèvent du vaste domaine de l'évaluation neuropsychologique et sont classiquement estimées grâce aux outils tels que le Mini Mental State Examination (MMSE), le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ou la Batterie Rapide d'Efficiency Frontale (BREF). Plus spécifiquement, le Paced Auditory Serial Audition Test (PASAT) et le Symbol Digit Modalities Test (SDMT) sont des outils classiques dans l'évaluation des capacités attentionnelles et du traitement de l'information chez les patients atteints de sclérose en plaques. Les limitations d'activité disposent également d'outils de quantification : score de Rankin (moteur), index de Barthel, la Mesure de l'Indépendance Fonctionnelle (MIF) ou l'Instrumental Activities of Daily Living (IADL) sont autant d'échelles génériques utilisables dans le contexte de la sclérose en plaques. Enfin, les restrictions de participation sont plus complexes à évaluer de manière standardisée, mais on peut noter l'existence de la London Handicap Scale qui évalue six dimensions (mobilité, autonomie dans les activités de la vie quotidienne, occupations, intégration sociale, compréhension de son environnement, indépendance financière) et permet d'obtenir un coefficient allant de 0,0 (handicap maximum) à 1,0 (absence de limitation) [28].

Enfin, toutes ces méthodes de quantification peuvent être combinées ensuite en scores composites, le plus connu étant le Multiple Sclerosis Functional Composite Scale (MSFC) réunissant un test de marche chronométrée, le 9-Hole Peg Test et le PASAT [29].

3.3 Catégoriser des trajectoires évolutives

Au-delà des formes différentes de scléroses en plaques et de l'hétérogénéité des séquelles et de leur retentissement, on observe des évolutions différentes selon les patients : certains seront atteints de formes très actives, riches en poussées ou avec une progression rapide du handicap. D'autres patients présenteront des formes « calmes » et peu invalidantes.

Plusieurs méthodes sont utilisées pour rendre compte de l'activité de la maladie.

Le taux annualisé de poussées (*Annualized Relapse Rate*, AAR) correspond au calcul du nombre moyen de poussées par patient-années sur la durée de l'observation choisie. Dans les formes de maladie où l'on observe des poussées, il rend compte de l'activité inflammatoire de celle-ci. Cependant, il peut être mis à défaut car sa nature binaire ne rend pas compte d'une éventuelle différence de sévérité entre les poussées.

Malgré tout, ce taux annualisé de poussées et ses variantes (taux annualisé de poussées sévères, temps jusque première poussée, etc.) ne peuvent pas servir à stratifier les patients avant d'avoir terminé leur suivi. Le Multiple Sclerosis Severity Score a été introduit à cet effet en 2005 [30]. Il permet, à partir d'une mesure unique, de créer des groupes homogènes de patients qui suivront, en moyenne, les mêmes trajectoires. En combinant le score EDSS à un instant donné et la durée entre le diagnostic et cet instant, cet indice donne une valeur comprise entre 0,01 et 9,99. Sont alors définis les groupes des formes dites bénignes (MSSS inférieur à 0,45), les formes malignes (MSSS supérieur ou égal à 9,6), et les intermédiaires entre ces deux extrêmes (les formes dites modérées, sévères et agressives) [31].

Si ce score MSSS peut être utile pour caractériser des groupes de patients de manière prospective, il ne permet pas de réaliser un pronostic du point de vue individuel. Par ailleurs, la définition de « bon » ou « mauvais » pronostic dépendra du critère de jugement utilisé : niveau de handicap atteint après une durée de suivi donnée, temps séparant deux poussées, nombre d'années vécues en indépendance fonctionnelle, etc. Malgré cela, la connaissance de ces critères reste importante pour la conception des études : soit lors de la constitution de groupes de patients homogènes sur le plan des facteurs de risques, soit pour l'ajustement statistique réalisé dans les études rétrospectives. Enfin, si leur taille d'effet est cliniquement pertinente ou s'ils sont modifiables, la connaissance de ces critères peut être utile dans l'information que le médecin devra donner au patient.

Au stade du diagnostic, plusieurs facteurs de risques ont été décrits [32]. La progression vers un score EDSS 6 est plus rapide chez les hommes que les femmes (au moins à moyen terme), chez les individus présentant une forme évoluant par poussées en com-

paraison aux formes primitivement progressives, quand l'âge au moment du diagnostic augmente, ou quand les symptômes de la première poussée suggèrent l'atteinte de plusieurs territoires. À l'inverse, une rémission complète à la suite d'une première poussée ou l'entrée dans la maladie par une atteinte du nerf optique dans le cadre d'un syndrome clinique isolé semblent être de meilleur pronostic sur ce critère. Après cinq ans d'évolution, les facteurs de risque de progression vers un EDSS 6 restent le nombre de systèmes atteints ou les rémissions incomplètes après poussées. De façon intéressante, le nombre de poussées pendant les cinq premières années n'apparaît pas comme un facteur pronostic pour ce critère.

Si ces critères peuvent être utiles pour le médecin-chercheur, on peut questionner leur pertinence pour le médecin-soignant. En effet, le patient ne souhaite généralement pas se comparer aux autres malades, mais aux bien-portants, et il sera vraisemblablement peu soulagé en apprenant qu'il atteindra — peut-être — un score EDSS élevé plus tardivement que son voisin de salle d'attente. En revanche, il souhaitera savoir si le diagnostic de sa maladie aura un impact dans sa vie quotidienne, et si la sclérose en plaques sera source de souffrances ou limitera ses possibles. Être une jeune femme, débiter sa maladie autour de la vingtaine en perdant un œil et nécessiter une canne « seulement » vingt ans plus tard ne saurait être vu comme étant une « bonne nouvelle », bien que son âge et son sexe soient considérés comme facteurs de « bon pronostic » quant au risque de progression du handicap d'après les études de cohortes précédentes.

L'étude de la qualité de vie reste parcellaire dans la sclérose en plaques. Toutefois, dans une population nord-américaine, il a été montré qu'après cinq ans d'évolution, environ 40 % des patients observent un déclin sur cette dimension [33]. Les facteurs de stabilité de la qualité de vie sont un niveau socio-économique élevé, la présence d'un partenaire, un faible nombre de traitements médicamenteux, un faible nombre d'années d'évolution avant le diagnostic. Plus particulièrement, l'utilisation de traitements de fond ainsi que le faible nombre de poussées favoriseraient la stabilité du niveau de vie à cinq ans, alors que ces facteurs ne semblaient pas avoir d'effet sur la progression du handicap mesurée pendant la même durée.

En conclusion de ce chapitre, nous pouvons remarquer que la définition de critères objectifs dans le diagnostic et l'évaluation de la sclérose en plaques a été relativement mouvante au cours des années. Si certains de ces facteurs cliniquement mesurables semblent s'y corrélérer, la mesure de la qualité de vie reste le reflet de notre action de soignant prenant en charge un patient dans sa globalité, et doit être incluse dans nos études thérapeutiques.

Chapitre 4

Approches thérapeutiques de la sclérose en plaques

4.1 Panorama des traitements disponibles en 2020

La plupart des traitements utilisés dans la sclérose en plaques s'attaquent aux mécanismes immuns en cherchant à diminuer et prévenir l'inflammation au sein du système nerveux. Parallèlement à ces traitements dont l'objectif vise à bloquer les mécanismes supposés à l'origine de la maladie, la prise en charge des symptômes déjà installés se base sur des méthodes de médecine physique et neuro-rééducation moins spécifiques à la maladie, et dont la grande diversité sort du champ de cette introduction (prise en charge des troubles mictionnels, aides à la marche physiques ou pharmacologiques, thérapies cognitives et comportementales, etc.). De même, l'offre en médecine dite « non conventionnelle » est extrêmement large et hétérogène — allant de techniques scientifiquement prouvées, mais non prises en charge financièrement par la collectivité, jusqu'aux pratiques charlatanesques ou illégales —, mais reste largement plébiscitée par les patients atteints de sclérose en plaques [34, 35].

Parmi les traitements « modernes » utilisés de nos jours, les premiers ont été les interférons bêta et l'acétate de glatiramère. Disponibles à la fin des années 90 au travers d'autorisations temporaires d'utilisation, ils ont obtenu leur autorisation de mise sur

le marché en 1995 pour l'interféron bêta-1b et en 2002 pour l'acétate de glatiramère. Administrées de façon hebdomadaire (ou pluri hebdomadaire) par voie intramusculaire ou sous-cutanée, ces molécules ont comme principaux inconvénients la possibilité de réactions aux sites d'injections, ainsi que la survenue d'un syndrome pseudo-grippal pour les interférons. Les différentes études évaluant leur efficacité dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente font état d'une diminution de la fréquence des poussées de l'ordre de 30 % par rapport à des injections placebo, sans différence notable entre interférons et acétate de glatiramère [36]. En revanche, ils n'ont pas montré d'efficacité quant au retard d'apparition du handicap ni dans les formes progressives [37, 38].

Parallèlement, le développement des anticorps monoclonaux a ouvert la possibilité de définir des cibles thérapeutiques précises, utilisables dans de nombreuses pathologies qui partagent les mêmes acteurs. Le natalizumab est un anticorps anti-VLA-4, empêchant la liaison des leucocytes exprimant cet antigène à l'endothélium, et bloquant ainsi leur passage de la barrière hématoencéphalique. Il a été développé pour son utilisation dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente, avec une autorisation de mise sur le marché en 2006, avant que son utilisation ne soit étendue à la maladie de Crohn en 2008 en France. Une méta-analyse des études réalisées sur son utilisation dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente montre que chez les patients recevant du natalizumab (seul ou combiné à l'interféron bêta), le risque de poussée après 2 ans de suivi diminue de 30 à 50 % en comparaison des patients n'en recevant pas. De façon notable par rapport aux interférons et à l'acétate de glatiramère, il s'agit du premier médicament montrant une diminution du risque de progression du handicap, de l'ordre de 10 à 40 % par rapport aux patients ne recevant pas de natalizumab [39].

De façon concomitante, l'utilisation bien ancrée des anticorps monoclonaux en oncologie a conduit à envisager leur utilisation dans la sclérose en plaques, notamment quand l'implication des lymphocytes B a été mise en évidence dans cette maladie. Ainsi le rituximab, ciblant spécifiquement l'antigène CD20 localisé en surface des lymphocytes B circulants, a pu être évalué en 2008 et 2009 au cours d'études montrant une diminution de 50 % du risque de nouvelle poussée à 1 an par rapport à un placebo chez les patients

atteintes d'une forme récurrente-rémittente, et possiblement un retard dans la progression du handicap chez les patients atteints d'une forme primairement progressive et âgés de moins de 51 ans [40, 41]. Encouragés par les résultats prometteurs de cet anticorps dont les brevets du princeps arrivaient à expiration entre 2014 et 2015, le laboratoire Roche a alors développé le *biobetter* ocrélizumab, dont les résultats ont montré en 2017 une diminution de 46 % du taux annualisé de poussées et une diminution du risque de progression du handicap de 40 % dans les formes récurrentes-rémittentes [42]. Chez des patients sélectionnés atteints de formes primaires progressives, l'ocrélizumab a montré une diminution du risque de progression contre placebo de l'ordre de 10 à 15 %, sans que cela se traduise sur une différence notable sur le score de qualité de vie SF-36 [43]. Fort de ces expériences, l'autorisation de mise sur le marché de l'ocrélizumab a été accordée en 2018 pour les formes récurrentes-rémittentes actives et dans les formes progressives à la phase précoce.

Malgré une efficacité supérieure aux interférons et à l'acétate de glatiramère, ces biothérapies souffrent d'effets indésirables significatifs, avec notamment un risque de réactivation du virus JC, responsable de leucoencéphalopathies multifocales progressives, et nécessitant une surveillance rapprochée; ainsi qu'un sur risque infectieux et oncologique avec les anti-CD20 (ce dernier restant débattu [44]).

En 2011, le fingolimod devient le premier traitement de fond oral autorisé dans la sclérose en plaques, en seconde ligne ou dans les formes dites « très actives » uniquement. Ce médicament, développé initialement comme un immunosuppresseur utilisable en transplantation d'organes, a finalement été adopté dans le traitement de la sclérose en plaques. Son mode d'action consisterait en un blocage du fonctionnement des récepteurs au sphingosine-1-phosphate, qui sont nécessaires à la migration hors des ganglions lymphatiques des lymphocytes matures. En bloquant leur fonction, le fingolimod engendrerait la séquestration des lymphocytes au sein de ces ganglions, diminuant alors leur action au niveau du système nerveux central (figure 3).

Rapidement après le fingolimod, de nouvelles molécules orales ont été développées, en se basant sur d'anciens médicaments utilisés pour le traitement de pathologies inflam-

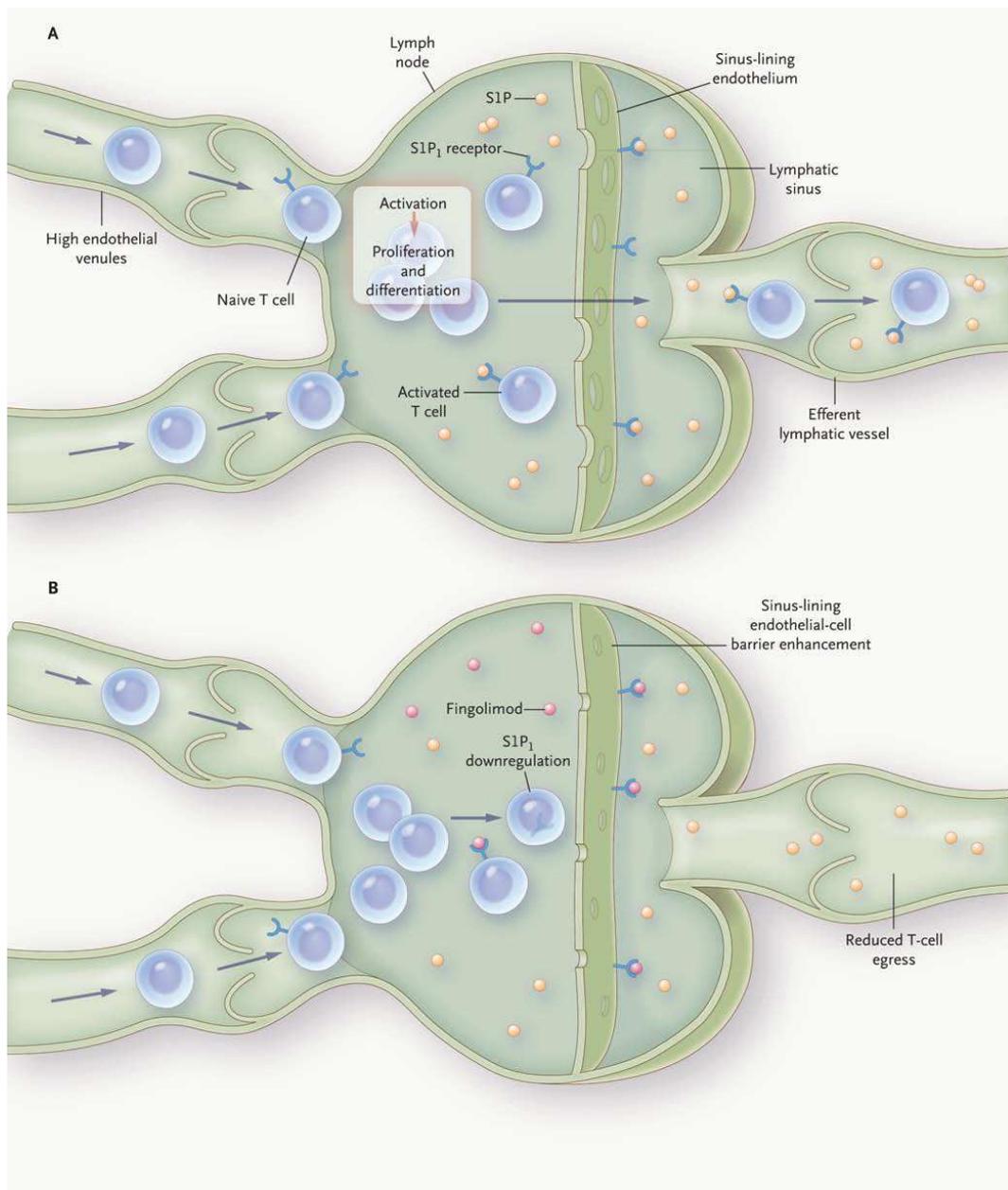


FIGURE 3 : Mécanisme d'action du fingolimod.

Les lymphocytes T naïfs afférents migrent à travers les ganglions lymphatiques, sont activés, et ressortent en suivant un gradient S1P-récepteur S1P(A). Le fingolimod (rouge) provoque l'internalisation des récepteurs au S1P1 sur les cellules T, conduisant à la séquestration des lymphocytes dans le ganglion (B). Reproduit depuis Pelletier et coll., *Fingolimod for Multiple Sclerosis*. New England Journal of Medicine. 2012 Jan ;366(4) : 339-347. Droits Massachusetts Medical Society. Reproduit avec autorisation.

matoires extra neurologiques. Le tériflunomide est le métabolite actif du léflunomide — molécule utilisée depuis 1998 dans le traitement des rhumatismes inflammatoires — et a été mis sur le marché en 2013. Le diméthyl fumarate, utilisé sous la même forme depuis 1994 dans le traitement du psoriasis outre-Rhin, obtient une autorisation pour le traitement de la sclérose en plaque récurrente-rémittente en France en 2014. Ces deux traitements, contrairement au fingolimod, ont l'avantage d'être des traitements de fond oraux autorisés en première ligne pour toute forme de sclérose en plaques récurrente-rémittente, et semblent comparables aux interférons et à l'acétate de glatiramère en ce qui concerne l'efficacité [45, 46].

La décennie précédente a donc vu apparaître quatre nouveaux traitements qui viennent concurrencer les principales molécules utilisées jusque là. S'il est rapidement apparu que le tériflunomide et le diméthyl fumarate se comparaient aux interférons et à l'acétate de glatiramère, tandis que l'ocrélizumab semble se mesurer au natalizumab, la place du fingolimod est plus difficile à établir : s'agit-il d'un traitement de première ligne en concurrence directe avec les autres traitements oraux, d'une deuxième ligne à réserver aux formes sévères, ou bien un entre-deux réalisant un compromis entre efficacité et tolérance [47, 48] ? En 2020, deux écoles semblent se dessiner dans le traitement de la sclérose en plaques, avec d'une part les partisans d'une réponse graduée, escaladant l'intensité du traitement en tant que besoin en tentant de limiter le risque d'effets indésirables, et d'autre part les tenants d'un traitement d'emblée maximal dans l'espoir de ralentir l'apparition du handicap, au risque de ne plus disposer d'alternatives supérieures en cas d'échappement. Si cette place intermédiaire pressentie se confirme pour le fingolimod, permet-elle de faire le trait d'union entre ces deux philosophies de traitements, ou rend-elle ce médicament futile ? En d'autres termes, est-ce le médicament du « en même temps », ou celui du « ni - ni » ?

4.2 Le fingolimod vu par les essais randomisés

Le temps des études pivots

Au début de l'année 2011, au moment de son autorisation de mise sur le marché en Europe, il existait deux études de phase III ayant étudié le fingolimod dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente : l'étude FREEDOMS et l'essai TRANSFORMS [49, 50].

Pour la première, il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, contre placebo et en double-aveugle, portant sur 1272 patients répartis sur 22 pays et suivis pendant 2 ans. Il était étudié l'efficacité et la tolérance de deux doses de fingolimod (0,5 mg et 1,25 mg par jour) chez des patients ayant connu au moins une poussée dans l'année précédant l'inclusion (ou au moins deux poussées dans les deux dernières années). Étaient exclus les patients avec un score EDSS supérieur à 5,5 ainsi que ceux qui présentaient soit des comorbidités, soit des contre-indications (immunosuppression, infection active, maladie systémique, diabète ou oedème maculaire). La population ainsi rassemblée était composée à 70 % de femmes, d'un âge moyen de 37 ans, et dont les premiers signes de la maladie étaient apparus 7 ans avant l'inclusion. Le score EDSS médian à l'inclusion était de 2,0. Environ 40 % de ces patients avaient déjà reçu un traitement de fond auparavant, majoritairement un interféron ou l'acétate de glatiramère. Le critère de jugement était le taux annualisé de poussées sur deux ans de suivi. Le principal critère de jugement secondaire était la proportion de patients libres d'une progression du handicap deux ans après l'inclusion (progression confirmée sur 3 mois).

Au terme des deux années de suivi, le taux annualisé de poussées était de 0,16 et 0,18 dans les deux groupes traités par fingolimod (avec respectivement 1,25 mg/jour et 0,5 mg/jour), contre 0,40 dans le bras placebo. Concernant la proportion de patients libres de progression du handicap, il était 81 % dans le groupe placebo, contre 89 % et 88 % dans les deux groupes traités par fingolimod.

Sur le plan de la tolérance, entre 93 % et 95 % des patients ont rapporté au moins un effet indésirable au cours des deux années de suivi, avec 10 % à 13 % d'effets indési-

rables graves, quel que soit le groupe étudié. Toutefois, les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement étaient plus fréquents chez les patients traités par 1,25 mg de fingolimod que ceux recevant 0,5 mg ou le placebo (14 % contre 7,5 à 7,7 %). L'incidence des infections était comparable entre les groupes, mais les infections respiratoires basses semblaient plus fréquentes chez les patients recevant du fingolimod. Entre 2 et 3 % des patients présentaient une bradycardie à la première administration du fingolimod, et 6 % des patients présentaient une hypertension (contre 3,8 % des patients du groupe placebo). La survenue d'un œdème maculaire a été observée chez sept patients qui recevaient tous 1,25 mg de fingolimod. Il n'y avait pas de différence sur la survenue de cancers dans les trois groupes. Enfin, une diminution des lymphocytes et une augmentation des transaminases étaient plus fréquentes chez les patients recevant du fingolimod.

L'étude TRANSFORMS, parue la même année, comparait le fingolimod à l'interféron bêta-1a après un an de traitement. Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée et en double-aveugle, avec un bras recevant 1,25 mg ou 0,5 mg de fingolimod ainsi qu'une injection placebo hebdomadaire, contre un bras recevant une injection de 30 µg d'interféron bêta-1a et une prise quotidienne de placebo oral. Les critères d'inclusion et d'exclusion, ainsi que les critères d'évaluation étaient les mêmes que pour l'essai FREEDOMS. Sur les 1292 patients inclus, on retrouvait là aussi près de 70 % de femmes avec un âge moyen de 36 ans. Chez ces patients, la maladie était diagnostiquée 6 ans avant l'inclusion dans l'étude, et entre 55 et 60 % des patients avaient déjà reçu un traitement de fond plus tôt (majoritairement encore les interférons et l'acétate de glatiramère). De façon similaire à l'étude FREEDOMS, la médiane du score EDSS à l'inclusion était de 2,0.

Un an après l'inclusion, le taux annualisé de poussées des patients recevant le fingolimod était plus faible que celui des patients recevant de l'interféron (0,16 à 0,20 sous fingolimod contre 0,33 sous interféron). Et revanche, le nombre de patients libre de progression du handicap à un an de suivi était similaire dans les trois groupes (93 et 94 % sous fingolimod, 92 % sous interféron).

Concernant la tolérance, il était noté la survenue plus fréquente d'effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement dans les groupes recevant du fingolimod (10 % et 5,6 %

des patients, sous 1,25 mg et 0,5 mg respectivement) que ceux sous interféron (3,7 % des patients). Les mêmes effets indésirables enregistrés dans l'étude FREEDOMS étaient retrouvés dans le groupe fingolimod, avec des fréquences comparables. Dans le groupe sous interféron, on retrouve de manière peu étonnante davantage de syndromes pseudo-grippaux (37 % des patients) et d'épisodes fébriles (18 % des patients).

En reconnaissant une efficacité supérieure au placebo et à l'interféron — y compris dans des analyses en sous-groupe de patients atteints de formes actives —, ainsi que la simplicité d'une prise orale par rapport aux interférons injectables, l'Agence Européenne du Médicament souligne toutefois la présence d'effets indésirables non négligeables sous fingolimod [51]. Ainsi, l'autorisation de mise sur le marché a été accordée au fingolimod en s'alignant sur l'indication retenue pour le natalizumab à cette époque, c'est-à-dire pour le traitement des patients atteints de formes dites hautement actives de sclérose en plaques récurrente-rémittentes, ayant soit une réponse insuffisante après un traitement par interféron bien conduit, soit au moins deux rechutes dans l'année écoulée et avec la présence de lésions actives visibles à l'imagerie cérébrale.

L'adolescence du fingolimod

Les essais TRANSFORMS et FREEDOMS ont été complétés d'extensions à court terme qui ont confirmé leurs résultats. Finalement, en 2019 est publiée l'étude LONGTERMS [52]. Les patients arrivés au terme des essais pivots précédents ont été inclus dans un bras unique ouvert recevant 0,5 mg de fingolimod, et observés tant que le médicament n'était pas encore commercialisé dans leur pays, et au maximum jusque novembre 2018. La filiation de ces différentes études est résumée sur la figure 4. Les caractéristiques de départ de ces patients ont été définies à l'entrée dans l'étude LONGTERMS (et non pas à l'entrée dans l'étude source du patient).

La population incluse comprenait 71 % de femmes, d'un âge médian de 38 ans, et dont les premiers symptômes sont apparus en moyenne 8,7 ans auparavant. Au terme des études sources, 32 % de ces patients n'avaient pas reçu de fingolimod, et la durée d'exposition moyenne au médicament jusque l'inclusion était de 1,7 an. Sur les 4086 patients

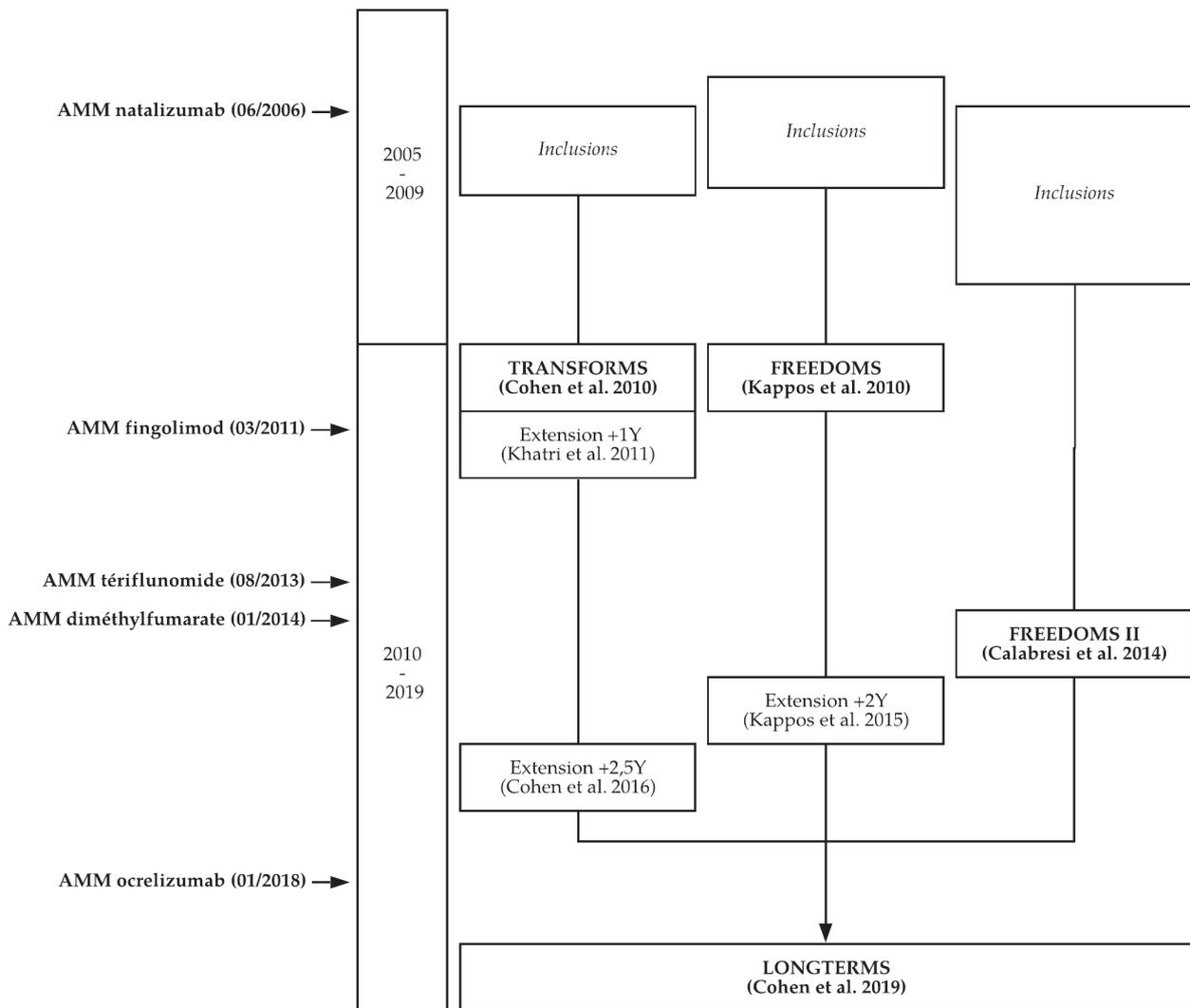


FIGURE 4 : Chronologie et filiation des principaux essais de phase III évaluant le fingolimod dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente.

inclus, 85 % ont pu être suivis jusqu'au terme de l'étude. Parmi eux, 36 % avaient terminé l'étude en continuant leur traitement qui était devenu disponible commercialement.

Cette étude a ainsi pu suivre au moins 1709 patients exposés pendant au moins 5 ans au fingolimod (soit 42 % des patients inclus), 1005 patients pendant au moins 8 ans, et 152 patients pendant au moins 10 ans.

Sur le plan de l'efficacité, 45 % des patients n'ont pas présenté de poussée à 10 ans. Le taux annualisé de poussées diminuait à 0,22 lors de la deuxième année de suivi et à 0,17 à la dixième année. Concernant le handicap, 60 % d'entre eux présentaient un score EDSS stable à 10 ans, et il était observé une diminution de ce score chez 12 % des patients. Enfin, 63 % des patients n'ont pas atteint le critère d'aggravation continue du handicap confirmée sur 6 mois.

Concernant la tolérance, 85 % des patients ont rapporté au moins un effet indésirable durant la période de suivi, dont un tiers étaient jugés modérés à sévères. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les infections respiratoires hautes (17 %), les céphalées (13 %) ; l'hypertension artérielle (11 %) et la lymphopénie (10 %). Le risque de bradycardie, connu pour être présent à l'initiation du traitement, a été noté chez 15 patients dans cette étude (0,4 % de l'effectif total), mais il n'est pas précisé la proportion au sein des patients issus d'un bras placebo à l'inclusion. Au-delà d'un an de suivi, il n'était plus observé de bradycardies avec la méthodologie proposée par cette étude.

Temporiser le fingolimod ?

Dans une étude reprenant les cohortes des essais FREEDOMS et FREEDOMS II, il a été étudié la différence d'effets à long terme entre l'introduction immédiate ou retardée du fingolimod chez ces patients avec une forme récurrente-rémittente [53]. En effet, dans le cadre de ces deux études précédentes, les patients avaient été répartis en aveugle et de manière randomisée dans un premier groupe traité par fingolimod d'emblée, et un second groupe recevant initialement un placebo et chez qui il a été proposé de poursuivre un traitement par fingolimod à la levée de l'aveugle, à la fin des deux années de suivi prévues.

Le suivi de cette cohorte de patients s'est poursuivi pendant huit ans, et les auteurs ont ensuite analysé l'effet de l'introduction retardée du fingolimod sur l'évolution de la maladie.

La cohorte de patients étudiée reste particulière, les auteurs ayant spécifiquement sélectionné les patients âgés de moins de 30 ans, chez qui le fingolimod semblait diminuer le plus le taux annualisé de poussées ou le nombre de nouvelles lésions visibles à l'imagerie. De même, les patients dont le dosage de fingolimod est passé de 1,25 mg à 0,5 mg au cours de l'étude FREEDOMS ont été exclus de l'analyse.

Ainsi, sur les 310 patients qui ont été sélectionnés, 147 patients ont débuté leur suivi par deux ans de traitement placebo avant d'être traités par fingolimod. À l'entrée dans l'étude, les deux groupes présentaient un taux annualisé de poussées similaire (1,1 dans le groupe débutant par le placebo *vs* 1,2 dans le groupe traité d'emblée). Deux ans plus tard, conformément aux études sources ce taux annualisé de poussées était plus faible dans le groupe sous Fingolimod (0,21) que le groupe sous placebo (0,55). À quatre ans (donc deux ans après passage du placebo au Fingolimod pour le groupe témoin), la différence du taux annualisé de poussées persiste (0,18 dans le groupe traité d'emblée *vs* 0,44 dans le groupe retardé) et se maintient à la huitième année (et donc 6 ans d'exposition au Fingolimod pour l'ensemble des patients), avec un taux annualisé de poussée de 0,15 dans le groupe traité d'emblée contre 0,26 dans le groupe retardé.

Ces résultats ont été consolidés par une nouvelle analyse de ces deux cohortes, additionnée de la cohorte TRANSFORMS dans une étude publiée en 2019 [54]. Cette fois-ci, il n'y a pas eu de critère d'âge utilisé pour l'inclusion des patients. Les patients des études FREEDOMS I et II (fingolimod *vs* placebo) et TRANSFORMS (fingolimod *vs* interféron) ont été comparés au cours de l'extension. Ainsi, les auteurs ont pu observer la différence entre l'introduction immédiate de fingolimod ou après deux ans sous placebo d'une part, et celle entre l'introduction immédiate de fingolimod ou après un an d'interféron d'autre part.

Dans les deux cas de figure, on pouvait observer que les patients sous fingolimod présentaient un taux annualisé de poussées inférieur à ceux sous placebo ou interférons.

Cette différence se maintenait à deux ans après que tous les patients aient été traités par fingolimod (avec toutefois une moindre différence entre les groupes). Les patients sous placebo ou interféron présentaient également une plus grande proportion de poussées sévères ou avec une récupération incomplète en comparaison des patients sous fingolimod d'emblée.

Les populations de départ étant sensiblement identiques, on constate alors que l'intérêt du fingolimod semble se jouer dans les premières années de la maladie, où l'activité inflammatoire paraît la plus importante. Retarder le traitement chez ces patients semble « rattrapable » si l'on considère uniquement le taux annualisé de poussées. En revanche, les poussées supplémentaires durant la période sans traitement auront exposé à une augmentation du risque de poussée sévère ou sans récupération totale, et donc à une augmentation du handicap et de la charge lésionnelle. Enfin, cette étude permet également d'observer que le fingolimod reste une molécule utilisable en traitement de seconde ligne chez un patient ayant présenté des poussées sous interféron.

Fingolimod et formes progressives

Si le fingolimod arrive à montrer une efficacité sur la prévention des poussées dans les formes de scléroses en plaques récurrente-rémittentes, il ne parvient pas à limiter la progression du handicap sur les études pivots initiales. C'est donc dans un contexte particulièrement difficile qu'est entreprise l'étude INFORMS, publiée en 2016 [55].

Entre 2008 et 2011 ont été inclus 970 patients avec une sclérose en plaques primaire progressive, répartis dans 18 pays. Ils ont été aléatoirement répartis entre un groupe placebo et deux groupes traités par 0,5 mg et 1,25 mg de fingolimod (avec une conversion à 0,5 mg pour ce dernier groupe en novembre 2009 à la suite d'un amendement au protocole).

Sans grande surprise, au bout de trois ans de suivi, une progression de la maladie a été confirmée chez 77 % des patients sous fingolimod et 80 % des patients sous placebo, sans que cette différence soit significative sur le plan statistique.

Chapitre 5

Objectif de l'étude

Le fingolimod est une molécule qui a été largement étudiée au sein d'essais cliniques de grande envergure, ce qui a conduit à sa large utilisation dans le traitement des formes récurrente-rémittente de sclérose en plaques. Cependant, ces études se concentrent sur des populations extrêmement sélectionnées, suivies de manière rapprochée dans le cadre de protocoles de recherche, et souvent sur une durée limitée. En observant rétrospectivement une large cohorte de patients traités par fingolimod en pratique courante, notre étude a pour but de déterminer si l'efficacité de Fingolimod se confirme en dehors des conditions restreintes des essais cliniques et sur le long terme. Par ailleurs, en observant le devenir de ces patients nous pourrions étudier les déterminants d'une bonne réponse thérapeutique à long terme, et tenter de mieux caractériser la place du fingolimod au sein de notre stratégie de traitement.

Deuxième partie

Matériel et méthodes

Matériel et méthodes

Contexte de l'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective en contexte de soins courants, en nous basant sur les bases de données informatisées de quatre centres de ressources et de compétences sclérose en plaques de l'est de la France (Besançon, Dijon, Nancy, Strasbourg). Chaque centre alimentait sa base de données par la revue systématique des dossiers médicaux, ainsi que par la visite régulière des neurologues libéraux afin d'obtenir les informations sur la prise en charge extra-hospitalière. Nous avons réalisé une extraction de l'ensemble des bases de ces quatre centres le 20 décembre 2019. Le consentement à la participation au recueil des données a été enregistré pour chaque patient lors de sa première inclusion dans la base, et l'accord du comité d'éthique, la gestion de la confidentialité et de la sécurité des informations ont été recherchés et conduits selon la réglementation en vigueur.

Population

Nous avons inclus dans notre cohorte tous les patients avec un diagnostic de sclérose en plaques récurrente-rémittente porté selon les critères de McDonald de 2010 [56], qui ont été traités par fingolimod entre octobre 2004 et décembre 2019. Nous avons inclus les patients ayant reçu le fingolimod et qui ont été suivis pour un minimum de 6 mois. Nous avons exclu les patients avec un diagnostic de sclérose en plaques primitivement ou secondairement progressive au moment de l'introduction du fingolimod.

Variables

Pour chaque patient, nous avons recueilli les caractéristiques démographiques (sexe, âge au diagnostic, date et âge à l'initiation du fingolimod, dates des visites de suivi), ainsi que l'historique des traitements, des poussées, des évaluations du handicap et données IRM (dates de réalisation, nombre de lésions avec prise de contraste).

Les poussées ont été définies selon les critères de McDonald de 2010, comme « des symptômes rapportés par le patient ou des signes objectivables typiques d'un événement démyélinisant aigu du système nerveux central, actuel ou passé, d'une durée minimale de 24 heures, en l'absence de fièvre ou d'infection » [56]. Des symptômes intervenants dans un intervalle de 30 jours étaient considérés comme faisant partie d'une même poussée.

Le handicap était mesuré en utilisant l'échelle EDSS de Kurtzke [27], et était défini comme irréversible quand l'assignation d'un score a persisté pendant au moins 6 mois. La progression du handicap a été définie comme une augmentation de 1 point de l'EDSS confirmé à 6 mois si l'EDSS de départ était inférieur ou égal à 5,5 (0,5 point si l'EDSS de départ était supérieur ou égal à 6,0).

Nous avons considéré comme IRM de référence la dernière IRM réalisée dans l'année précédant l'introduction du fingolimod, et la mention de lésions rehaussées par le gadolinium (Gd+) était obtenue par la relecture des comptes-rendus d'imagerie.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le temps écoulé jusqu'à la première poussée après introduction du fingolimod. Nous avons également analysé l'évolution du taux annualisé de poussées (*Annualized Relapse Rate*, AAR) et du handicap, le risque de progression du handicap, ainsi que le risque d'arrêt du fingolimod et de passage à un traitement de seconde ligne.

Méthodes statistiques

Les données catégorielles ont été représentées par le nombre de cas et la proportion observée pour chaque classe. Pour les variables continues, nous avons calculé la médiane, la moyenne, l'intervalle de confiance à 95 % (CI) et l'écart-type. Pour l'évaluation de ces paramètres en cas de distribution ne suivant pas une loi normale, nous avons utilisé la méthode *bootstrap* (sur 1000 échantillonnages).

Pour comparer les paramètres de position des variables indépendantes, nous avons utilisé le test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Dans le cas de variables appariées, nous avons utilisé un test de Skilling-Mack, généralisation du test non paramétrique de Friedman permettant de prendre en compte les données manquantes [57]. Le seuil du risque alpha était choisi à 5 %.

Les analyses de survie ont été réalisées à l'aide d'un estimateur de Kaplan-Meier. Pour les comparaisons univariées, nous avons utilisé une régression univariée de Cox. La réalisation des analyses multivariées s'appuyait sur un modèle de régression multiple de Cox, dans lequel nous avons utilisé les mêmes variables que pour l'analyse univariée.

Les données manquantes des variables binaires ont été présentées au sein d'une troisième classe (*Unknown*). Pour évaluer l'impact de ce choix, nous avons réalisé une analyse de sensibilité en utilisant les mêmes modèles, d'une part dans une analyse des cas complets, et d'autre part après une procédure d'imputation multiple par équations chaînées [58]. Les résultats ont été comparés selon le critère d'information d'Akaike et nous avons retenu le modèle minimisant ce coefficient.

L'intégrité du suivi de la cohorte a été déterminée par la mesure du *follow-up index* (FUI), défini comme le ratio entre la durée de suivi observée et la durée de suivi maximale théorique. Le FUI s'échelonne entre 0 et 1 : les patients perdus de vue rapidement après l'initiation du fingolimod ont un FUI proche de 0, tandis que ceux dont la date de dernière information est proche de la date de clôture du recueil ont un FUI proche de 1 [59].

Les analyses ont été réalisées sur le logiciel R version 4.0.2 [60], en utilisant les packages *survival* [61] et *ggplot2* [62].

Troisième partie

Résultats

Résultats

Population

Au total, nous avons identifié 1767 patients exposés au fingolimod entre le 10 octobre 2004 et le 11 décembre 2019. Parmi eux, 1419 patients étaient atteints d'une forme récurrente-rémittente au moment de l'introduction du fingolimod. Finalement, nous avons identifié 1227 patients correspondants à nos critères d'inclusion, avec une période d'introduction du fingolimod allant du 10 octobre 2004 au 28 mars 2019. La durée médiane de suivi était de 51 mois, avec un minimum de 6 mois et un maximum de 170 mois. Le FUI médian de notre cohorte est de 0,69.

Analyse descriptive

La cohorte constituée était composée de 72 % de femmes, avec un âge médian de 39 ans à l'introduction du fingolimod, et une durée médiane de maladie de 9 ans. Les caractéristiques des patients à l'introduction du fingolimod sont résumées sur le tableau 2.

La majorité de nos patients bénéficiaient déjà d'un traitement de fond (*disease-modifying treatment*, DMT) : 62 % par un traitement de première ligne, 29 % par un traitement de seconde ligne, et 9 % étaient naïfs de traitement à l'introduction du fingolimod. Parmi les traitements de première ligne, les interférons étaient les plus représentés (51 %), suivis de l'acétate de glatiramère (23 %). Le natalizumab constituait quasi exclusivement (95 %) le groupe des traitements de fond de seconde ligne. On note que notre cohorte ne comprend pas de patients précédemment traités par anticorps monoclonaux anti-CD20.

| Characteristic ¹ | Overall N = 1,227 | Naive N = 116 | First-line DMT N = 759 | Second-line DMT N = 352 |
|--|----------------------|-------------------|---------------------------|----------------------------|
| Female | 888 (72 %) | 83 (72 %) | 547 (72 %) | 258 (73 %) |
| Disease duration, <i>years</i> | 9 (4, 15) | 1 (0, 6) | 9 (4, 14) | 11 (7, 17) |
| Age at fingolimod onset, <i>years</i> | 39 (32, 46) | 40 (27, 48) | 39 (31, 46) | 41 (34, 47) |
| Length of follow-up, <i>months</i> | 50 (31, 71) | 40 (21, 61) | 52 (31, 72) | 53 (38, 71) |
| Number of relapses in the last 24 months | 1 (0, 2) | 2 (1, 2) | 1 (1, 2) | 0 (0, 1) |
| 0 relapse | 375 (31 %) | 19 (16 %) | 162 (21 %) | 194 (55 %) |
| 1 relapse | 409 (33 %) | 37 (32 %) | 286 (38 %) | 86 (24 %) |
| 2 or more relapses | 443 (36 %) | 60 (52 %) | 311 (41 %) | 72 (20 %) |
| EDSS at fingolimod onset | 2.50 (1.50, 3.50) | 2.50 (1.00, 4.00) | 2.00 (1.00, 3.50) | 3.00 (2.00, 4.00) |
| 0 - 3.5 | 948 (77 %) | 84 (72 %) | 630 (83 %) | 234 (66 %) |
| 4.0 - 5.5 | 208 (17 %) | 19 (16 %) | 107 (14 %) | 82 (23 %) |
| 6.0 - 9.5 | 71 (5.8 %) | 13 (11 %) | 22 (2.9 %) | 36 (10 %) |
| Number of DMT used before Fingolimod | 2 (1, 2) | 0 (0, 0) | 1 (1, 2) | 2 (2, 3) |
| Last DMT used before Fingolimod | | | | |
| Naive | 116 (9.5 %) | 116 (100 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) |
| Interferon | 389 (32 %) | 0 (0 %) | 389 (51 %) | 0 (0 %) |
| Glatiramer acetate | 176 (14 %) | 0 (0 %) | 176 (23 %) | 0 (0 %) |
| Dimethyl fumarate | 65 (5.3 %) | 0 (0 %) | 65 (8.6 %) | 0 (0 %) |
| Teriflunomide | 70 (5.7 %) | 0 (0 %) | 70 (9.2 %) | 0 (0 %) |
| Natalizumab | 333 (27 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 333 (95 %) |
| Other ² | 78 (6.4 %) | 0 (0 %) | 59 (7.8 %) | 19 (5.4 %) |
| Switched for inefficacy | 538 (44 %) | 0 (0 %) | 511 (67 %) | 27 (7.7 %) |
| Switched for intolerance | 213 (17 %) | 0 (0 %) | 149 (20 %) | 64 (18 %) |
| Switch was scheduled | 363 (30 %) | 0 (0 %) | 124 (16 %) | 239 (68 %) |
| Switch reason is unknown | 103 (8.4 %) | 0 (0 %) | 22 (2.9 %) | 81 (23 %) |
| Gd+ lesions on last MRI | | | | |
| No | 561 (46 %) | 38 (33 %) | 325 (43 %) | 198 (56 %) |
| Yes | 281 (23 %) | 36 (31 %) | 211 (28 %) | 34 (9.7 %) |
| Unknown | 385 (31 %) | 42 (36 %) | 223 (29 %) | 120 (34 %) |

TABLE 2 : Baseline characteristics according to treatment history.

¹ Statistics presented : n (%); median (IQR).

² As first-line DMT : *azathioprine* ($n=6$), *BGC20-0134* ($n=2$), *methotrexate* ($n=4$), *methylprednisolone* ($n=35$), *mycophenolate mofetil* ($n=7$), *placebo* ($n=5$). As second-line DMT : *alemtuzumab* ($n=1$), *cyclophosphamide* ($n=5$), *laquinimod* ($n=1$), *mitoxantrone* ($n=12$).

L'inefficacité du précédent traitement était la raison de passage au fingolimod la plus fréquente (44 % de tous les patients). Toutefois, cette inefficacité était rapportée chez 67 % des patients initialement sous traitements de première ligne, contre 7,7 % des patients sous traitement de seconde ligne. Chez 68 % de ces derniers, le passage au fingolimod était programmé par le neurologue.

Une IRM de référence a été obtenue chez 69 % des patients et retrouvait des lésions Gd+ chez 23 % des patients. Dans le groupe de patients sous traitement de seconde ligne, les lésions Gd+ étaient retrouvées chez 34 de 198 (16 %) examens obtenus.

Analyse du risque de poussée

Nous avons analysé l'AAR sur une période de deux ans avant introduction du fingolimod, puis chaque année pendant 5 ans. Les résultats sont résumés sur la figure 5 et le tableau 3.

Pour l'ensemble de la cohorte, le taux annualisé de poussées était de 0,63 à l'initiation du fingolimod, et diminuait à 0,30 dans la première année de traitement. Chez les patients initialement traités par une seconde ligne, le taux annualisé initial était plus faible (0,40) que celui des patients naïfs de traitement ou issus d'une première ligne (respectivement 0,77 et 0,72). La diminution du taux annualisé de poussée restait statistiquement significative dans les trois groupes. Au terme de cinq ans de suivi, l'AAR global était de 0,26 ; et l'on observait toujours un AAR supérieur dans le groupe précédemment traité par une seconde ligne en comparaison des patients issus d'une première ligne ($0,31 \pm 0,05$ contre $0,24 \pm 0,03$, $p = 0,021$).

L'estimateur de Kaplan-Meier, représenté sur la figure 6, permettait d'observer que la durée médiane jusqu'à la première poussée était plus courte chez les patients précédemment sous un traitement de seconde ligne (27 mois) que chez les patients issus d'un traitement de première ligne (54 mois).

En utilisant un modèle de régression multiple afin d'ajuster sur les facteurs confondants initiaux, nous avons pu analyser les facteurs influents sur le risque de poussée sous fingolimod (Tableau 4). Nous avons observé que le risque de poussée augmentait avec le nombre de poussées dans les deux années avant introduction du fingolimod, le score

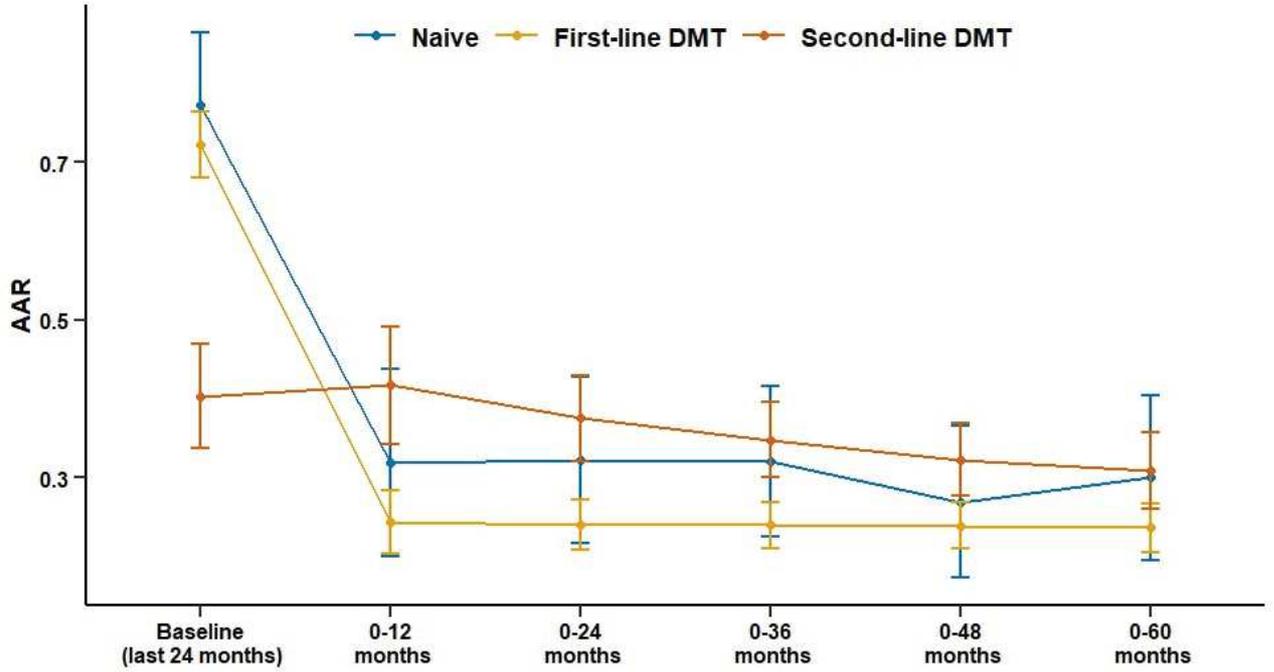


FIGURE 5 : Evolution of the AAR after fingolimod introduction according to treatment history. Error bars represent the 95 % confidence interval of the mean.

| Time period | Overall ¹ N = 1,227 | Naive ¹ N = 116 | First-line DMT ¹ N = 759 | Second-line DMT ¹ N = 352 | p-value ² | q-value ³ |
|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|----------------------|----------------------|
| 24 months before baseline | 0.63 (0.60-0.67) | 0.77 (0.68-0.86) | 0.72 (0.68-0.76) | 0.40 (0.34-0.47) | <0.001 | <0.001 |
| 0 - 12 months | 0.30 (0.27-0.34) | 0.32 (0.21-0.43) | 0.24 (0.20-0.29) | 0.42 (0.34-0.49) | <0.001 | <0.001 |
| 0 - 24 months | 0.29 (0.26-0.31) | 0.32 (0.22-0.43) | 0.24 (0.21-0.27) | 0.38 (0.32-0.43) | <0.001 | <0.001 |
| 0 - 36 months | 0.28 (0.25-0.30) | 0.32 (0.23-0.42) | 0.24 (0.21-0.27) | 0.35 (0.30-0.40) | <0.001 | <0.001 |
| 0 - 48 months | 0.27 (0.24-0.29) | 0.27 (0.17-0.37) | 0.24 (0.21-0.27) | 0.32 (0.28-0.37) | 0.001 | 0.002 |
| 0 - 60 months | 0.26 (0.24-0.29) | 0.30 (0.19-0.41) | 0.24 (0.21-0.27) | 0.31 (0.26-0.36) | 0.021 | 0.021 |
| <i>Skilling-Mack statistic</i> | 426.2 | 52.2 | 531.3 | 10.7 | | |
| <i>p-value</i> | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.057 | | |

TABLE 3 : Comparison of the AAR evolution after fingolimod initiation according to the treatment history.

¹ Statistics presented : mean (95 % CI).

² Statistical tests performed : Kruskal-Wallis test.

³ False discovery rate correction for multiple testing.

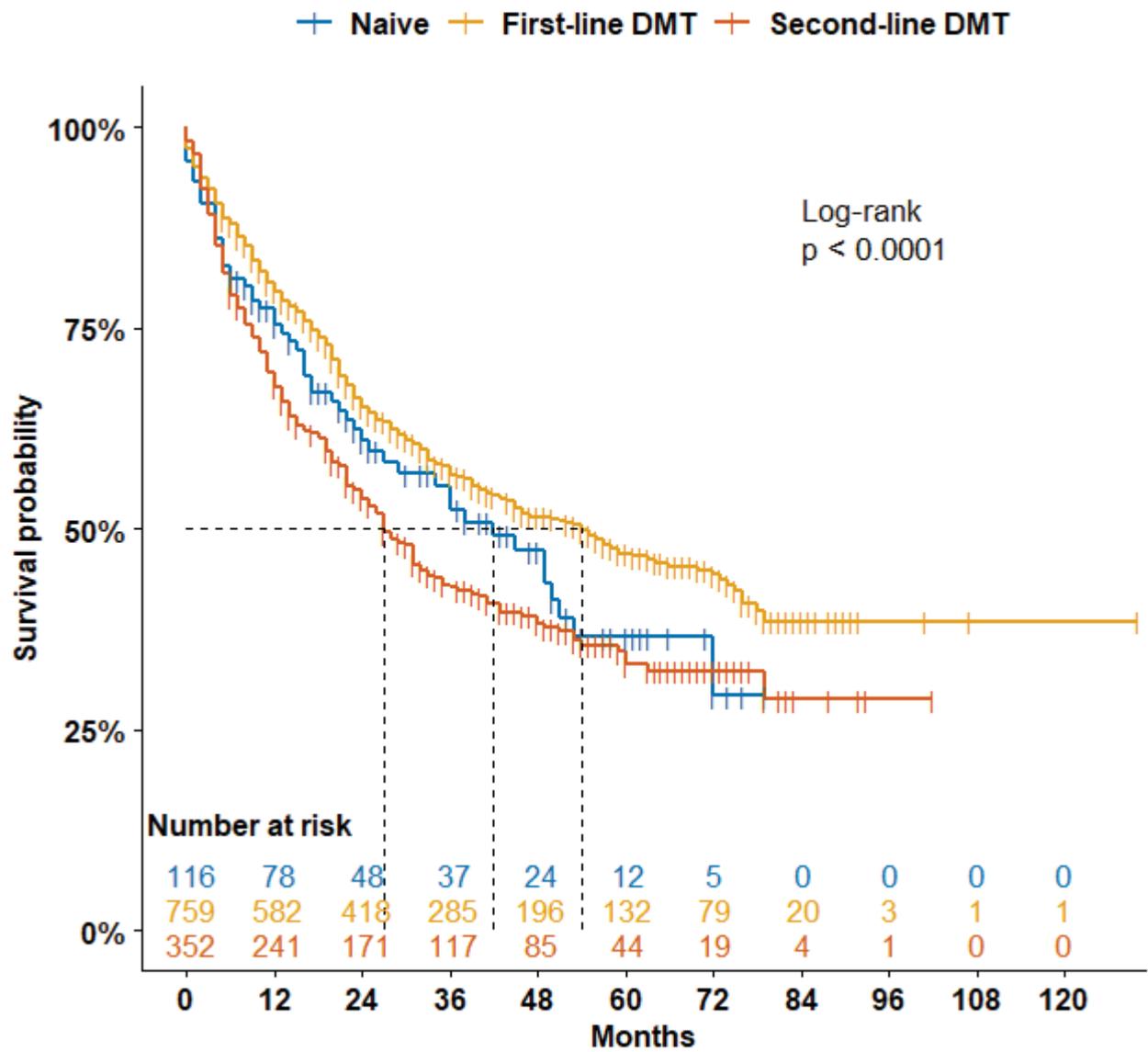


FIGURE 6 : Univariate Kaplan-Meier estimator of relapse-free survival after fingolimod initiation, according to treatment history.

EDSS initial, le nombre de traitements de fond utilisés jusque là. Ce risque était également plus élevé chez les patients précédemment sous natalizumab ou ceux qui étaient naïfs de traitements de fond, en comparaison des patients précédemment traités par interférons. Le risque de rechute diminuait avec l'âge du patient et le sexe masculin était un facteur protecteur. On note que le passage sous fingolimod après avoir noté l'inefficacité du traitement précédent n'était pas associé avec une augmentation du risque de poussée sous fingolimod.

Analyse du risque de handicap

L'évolution du score EDSS a été analysée sur l'ensemble de la cohorte et en fonction du traitement précédant le fingolimod. Les résultats sont résumés sur la figure 7 et le tableau 5.

Le score EDSS moyen initial était de 2,5 sur l'ensemble de la cohorte. On observait une différence statistiquement significative entre les trois groupes de patients, avec un score plus élevé chez les patients initialement traités par une seconde ligne ($3,0 \pm 0,2$) que chez les patients naïfs ($2,7 \pm 0,3$) ou traités par une première ligne ($2,3 \pm 0,1$; $p < 0,001$). Au cours des cinq années suivant l'introduction du fingolimod, on observe une augmentation statistiquement significative du score EDSS dans tous les groupes, avec une augmentation moyenne du score de 0,5 point sur l'ensemble de la cohorte.

Concernant le risque de progression irréversible du handicap, l'analyse univariée représentée sur la figure 8 ne permet pas de montrer de différence selon le type de traitement de fond précédant la mise sous fingolimod. De même, nous n'observons pas de différence du risque de progression du handicap selon que les patients ont présenté une poussée au cours du suivi ou non.

Après ajustement sur les variables confondantes, nous avons observé que le risque de présenter une augmentation du handicap irréversible était associé avec le sexe féminin. Les autres paramètres initiaux n'exerçaient pas d'influence statistiquement significative sur ce risque. L'ensemble des résultats de l'analyse multivariée sont résumés sur le tableau 6.

| Characteristic | Univariate Analysis | | | Multivariate Analysis | | |
|--|---------------------|---------------------|---------|-----------------------|---------------------|---------|
| | HR ¹ | 95% CI ¹ | p-value | HR ¹ | 95% CI ¹ | p-value |
| Males | 0.69 | 0.57, 0.84 | <0.001 | 0.70 | 0.58, 0.85 | <0.001 |
| Disease duration, <i>years</i> | 0.99 | 0.98, 1.00 | 0.044 | 0.99 | 0.98, 1.01 | 0.21 |
| Age at fingolimod onset, <i>years</i> | 0.99 | 0.98, 0.99 | <0.001 | 0.98 | 0.98, 0.99 | 0.001 |
| Number of relapses in the last 24 months | 1.22 | 1.14, 1.29 | <0.001 | 1.21 | 1.14, 1.29 | <0.001 |
| EDSS at fingolimod onset, <i>+1.0 unit</i> | 1.13 | 1.08, 1.18 | <0.001 | 1.13 | 1.08, 1.19 | <0.001 |
| Number of DMT used before fingolimod | 1.14 | 1.06, 1.22 | <0.001 | 1.18 | 1.08, 1.30 | <0.001 |
| Last DMT used before fingolimod | | | | | | |
| <i>Interferon - reference</i> | — | — | | — | — | |
| <i>Glatiramer acetate</i> | 1.02 | 0.79, 1.32 | 0.9 | 0.96 | 0.74, 1.26 | 0.79 |
| <i>Dimethyl fumarate</i> | 1.01 | 0.66, 1.55 | >0.9 | 1.02 | 0.66, 1.57 | 0.94 |
| <i>Teriflunomide</i> | 0.83 | 0.52, 1.32 | 0.4 | 0.75 | 0.47, 1.19 | 0.22 |
| <i>Natalizumab</i> | 1.48 | 1.22, 1.81 | <0.001 | 1.50 | 1.14, 1.98 | 0.004 |
| <i>Naive</i> | 1.24 | 0.92, 1.67 | 0.2 | 1.60 | 1.02, 2.50 | 0.041 |
| <i>Other²</i> | 0.95 | 0.66, 1.35 | 0.8 | 0.84 | 0.55, 1.27 | 0.40 |
| Switched for inefficacy | 0.90 | 0.76, 1.05 | 0.2 | 1.17 | 0.85, 1.60 | 0.34 |
| Switched for intolerance | 1.02 | 0.83, 1.25 | 0.8 | 1.09 | 0.81, 1.47 | 0.57 |
| Switch was scheduled | 1.08 | 0.91, 1.28 | 0.4 | 1.07 | 0.80, 1.44 | 0.65 |
| Switch reason is unknown | 1.15 | 0.88, 1.50 | 0.3 | 1.00 | 0.72, 1.37 | 0.99 |
| Gd+ lesions on last MRI | | | | | | |
| <i>No - reference</i> | — | — | | — | — | |
| <i>Yes</i> | 1.01 | 0.82, 1.24 | >0.9 | 1.13 | 0.91, 1.40 | 0.28 |
| <i>Unknown</i> | 1.23 | 1.03, 1.47 | 0.024 | 1.20 | 1.00, 1.44 | 0.047 |

TABLE 4 : Risk factors associated with relapse after fingolimod initiation.

¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval² Includes : alemtuzumab, azathioprine, BGC20-0134, cyclophosphamide, laquinimod, methotrexate, methylprednisolone, mitoxantrone, mycophenolate mofetil, placebo.

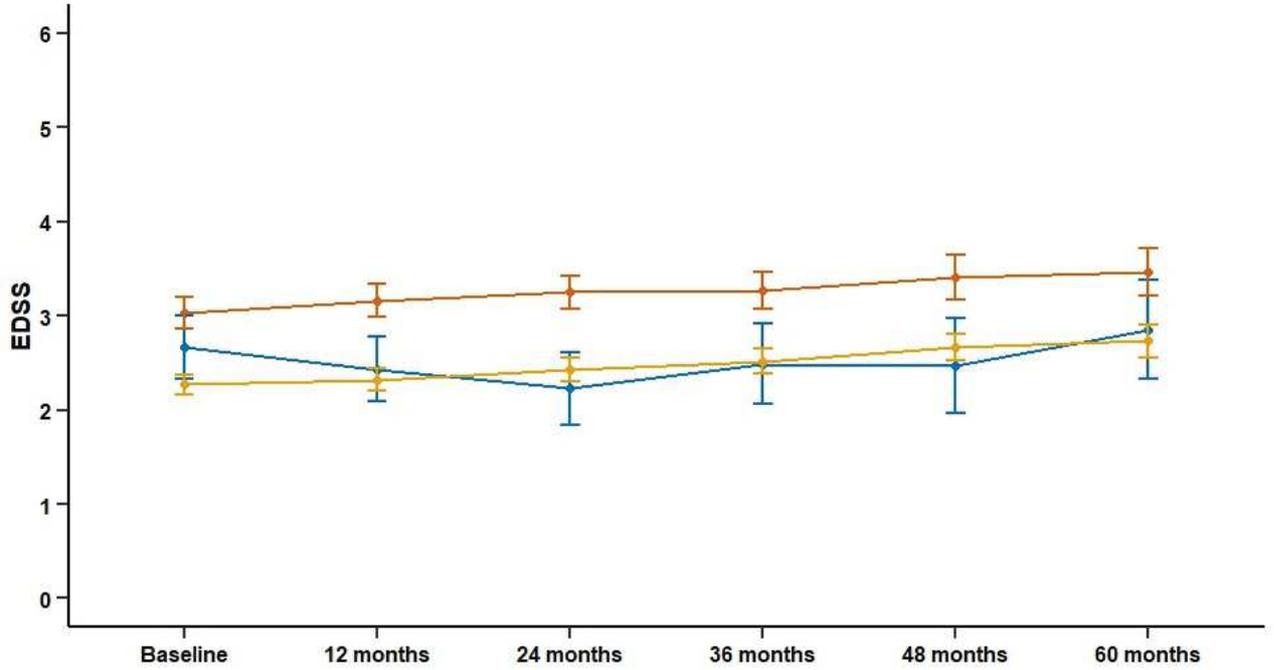


FIGURE 7 : Evolution of the EDSS after fingolimod introduction according to treatment history. Error bars represent the 95 % confidence interval of the mean.

| Time point | Overall ¹ N = 1,227 | Naive ¹ N = 116 | First-line DMT ¹ N = 759 | Second-line DMT ¹ N = 352 | p-value ² | q-value ³ |
|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|----------------------|----------------------|
| EDSS baseline | 2.5 (2,4-2,6) | 2.7 (2,3-3,0) | 2.3 (2,2-2,4) | 3.0 (2,9-3,2) | <0.001 | <0.001 |
| at 12 months | 2.6 (2,5-2,7) | 2.4 (2,1-2,8) | 2.3 (2,2-2,4) | 3.2 (3,0-3,3) | <0.001 | <0.001 |
| at 24 months | 2.7 (2,5-2,8) | 2.2 (1,9-2,6) | 2.4 (2,3-2,6) | 3.2 (3,1-3,4) | <0.001 | <0.001 |
| at 36 months | 2.7 (2,6-2,9) | 2.5 (2,1-2,9) | 2.5 (2,4-2,7) | 3.3 (3,1-3,5) | <0.001 | <0.001 |
| at 48 months | 2.9 (2,8-3,0) | 2.5 (2,0-3,0) | 2.7 (2,5-2,8) | 3.4 (3,2-3,6) | <0.001 | <0.001 |
| at 60 months | 3.0 (2,8-3,1) | 2.9 (2,3-3,4) | 2.7 (2,6-2,9) | 3.5 (3,2-3,7) | <0.001 | <0.001 |
| <i>Skilling-Mack statistic</i> | 49.2 | 8.4 | 26.3 | 30.9 | | |
| <i>p-value</i> | <0.001 | 0.13 | <0.001 | <0.001 | | |

TABLE 5 : Comparison of the EDSS evolution after fingolimod initiation according to the treatment history.

¹ Statistics presented : mean (95 % CI).

² Statistical tests performed : Kruskal-Wallis test.

³ False discovery rate correction for multiple testing.

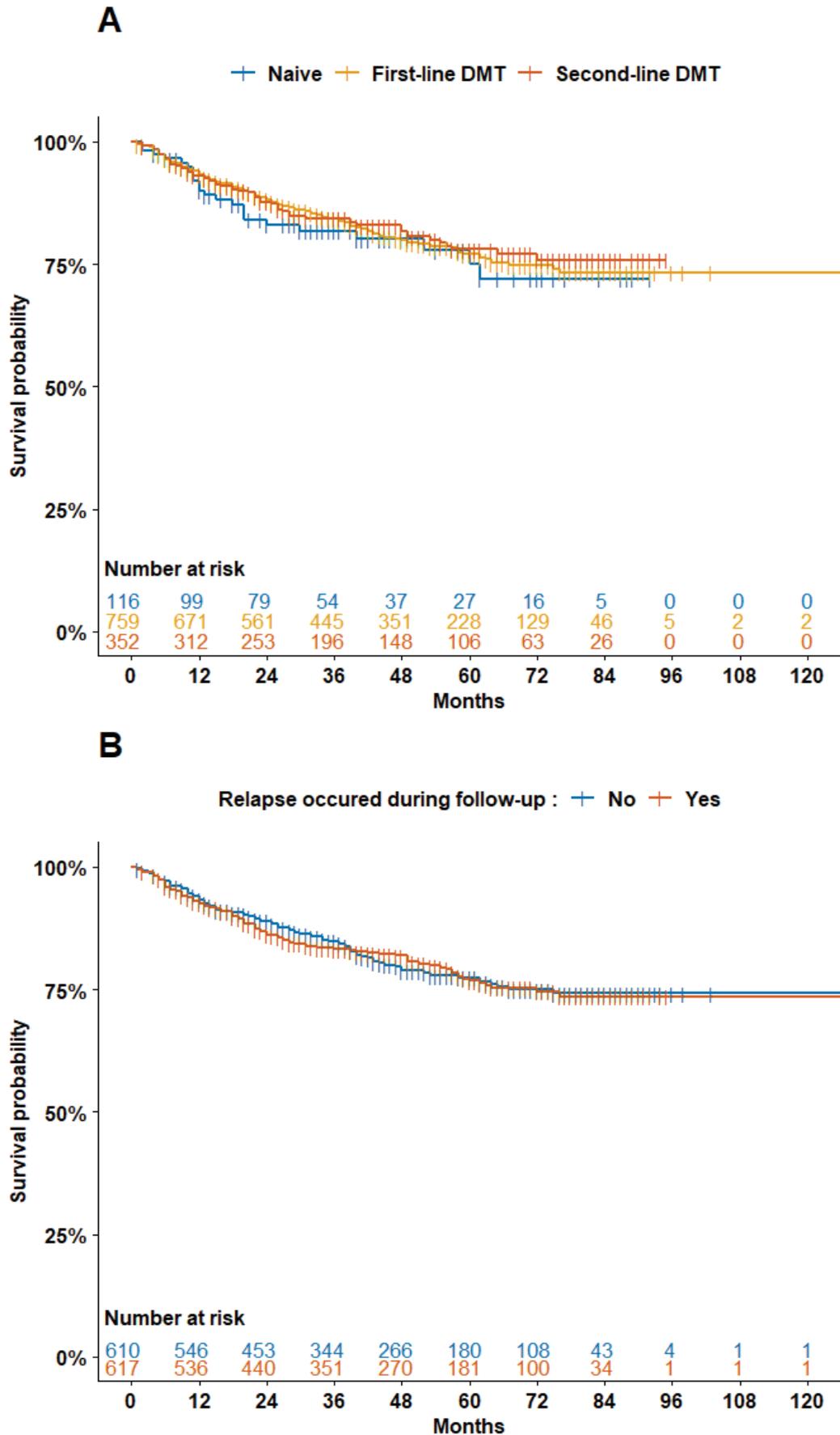


FIGURE 8 : Univariate Kaplan-Meier estimator of EDSS progression-free survival after fingolimod introduction according to A) treatment history or B) occurrence of a relapse during the follow-up.

| Characteristic | Univariate Analysis | | | Multivariate Analysis | | |
|--|---------------------|---------------------|--------------|-----------------------|---------------------|--------------|
| | HR ¹ | 95% CI ¹ | p-value | HR ¹ | 95% CI ¹ | p-value |
| Males | 0.67 | 0.49, 0.91 | 0.011 | 0.67 | 0.49, 0.91 | 0.011 |
| Disease duration, <i>years</i> | 0.99 | 0.97, 1.00 | 0.15 | 0.99 | 0.97, 1.02 | 0.64 |
| Age at fingolimod onset, <i>years</i> | 0.99 | 0.98, 1.00 | 0.064 | 0.99 | 0.98, 1.01 | 0.21 |
| Number of relapses in the last 24 months | 1.06 | 0.96, 1.18 | 0.2 | 1.02 | 0.91, 1.14 | 0.74 |
| EDSS at fingolimod onset, <i>+1.0 unit</i> | 0.98 | 0.91, 1.07 | 0.7 | 1.01 | 0.92, 1.11 | 0.82 |
| Number of DMT used before fingolimod | 1.01 | 0.90, 1.13 | 0.9 | 1.07 | 0.92, 1.26 | 0.38 |
| Last DMT used before fingolimod | | | | | | |
| <i>Interferon - reference</i> | — | — | | — | — | |
| <i>Glatiramer acetate</i> | 1.20 | 0.81, 1.78 | 0.4 | 1.20 | 0.80, 1.80 | 0.39 |
| <i>Dimethyl fumarate</i> | 1.52 | 0.89, 2.58 | 0.12 | 1.48 | 0.85, 2.58 | 0.16 |
| <i>Teriflunomide</i> | 0.79 | 0.41, 1.53 | 0.5 | 0.68 | 0.35, 1.33 | 0.26 |
| <i>Natalizumab</i> | 1.04 | 0.74, 1.46 | 0.8 | 1.05 | 0.64, 1.73 | 0.84 |
| <i>Naive</i> | 1.22 | 0.76, 1.95 | 0.4 | 1.38 | 0.67, 2.84 | 0.39 |
| <i>Other²</i> | 0.87 | 0.47, 1.61 | 0.7 | 0.77 | 0.37, 1.58 | 0.47 |
| Switched for inefficacy | 1.08 | 0.83, 1.39 | 0.6 | 1.12 | 0.67, 1.89 | 0.66 |
| Switched for intolerance | 0.86 | 0.60, 1.22 | 0.4 | 0.87 | 0.53, 1.43 | 0.58 |
| Switch was scheduled | 0.97 | 0.73, 1.29 | 0.8 | 1.06 | 0.64, 1.74 | 0.83 |
| Switch reason is unknown | 0.93 | 0.58, 1.49 | 0.8 | 1.01 | 0.57, 1.78 | 0.97 |
| Gd+ lesions on last MRI | | | | | | |
| <i>No - reference</i> | — | — | | — | — | |
| <i>Yes</i> | 1.07 | 0.78, 1.47 | 0.7 | 1.07 | 0.77, 1.48 | 0.69 |
| <i>Unknown</i> | 0.72 | 0.53, 0.99 | 0.043 | 0.72 | 0.53, 0.99 | 0.045 |

TABLE 6 : Risk factors associated with irreversible EDSS progression.

¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval² Includes : alemtuzumab, azathioprine, BGC20-0134, cyclophosphamide, laquinimod, methotrexate, methylprednisolone, mitoxantrone, mycophenolate mofetil, placebo.

Évaluation de la persistance du traitement par fingolimod

Nous avons pu observer que 457 des 1227 patients (37 %) avaient arrêté leur traitement par fingolimod au cours du suivi. Chez ces patients, la durée médiane avant interruption était de 24 mois, et la raison la plus fréquemment notée était l'inefficacité (47 %) et une intolérance était rapportée dans 28 % des cas (Tableau 7).

Soixante pour cent des patients qui ont arrêté le fingolimod ont fait relai vers un traitement de deuxième ligne : 37 % vers le natalizumab, mais également 16 % vers les anticorps anti-CD20 et 7,7 % vers l'alemtuzumab. Quand le relai vers un traitement de première ligne était décidé, les galéniques orales semblaient privilégiées aux injectables (18 % des patients ont été relayés vers le dimethyl fumarate ou le teriflunomide, contre 5 % pour les interférons ou l'acétate de glatiramère).

L'analyse univariée représentée sur la figure 9 permet d'observer que la persistance du traitement par fingolimod était plus courte chez les patients précédemment traités par une seconde ligne en comparaison des patients issus d'une première ligne.

Après ajustement sur les paramètres initiaux, nous avons observé qu'avoir été naïf de traitement ou précédemment sous natalizumab augmentait le risque d'arrêt du fingolimod en comparaison des patients issus d'un traitement par interférons (Tableau 8). De même, le risque d'arrêt du fingolimod augmentait avec le nombre de rechutes dans les deux années précédant son introduction, ainsi qu'avec le score EDSS. À l'inverse, le sexe masculin, un âge avancé et une plus longue durée d'évolution de la maladie étaient des facteurs favorisant la persistance du traitement par fingolimod.

| | Overall¹ | Naive¹ | First-line DMT¹ | Second-line DMT¹ |
|--|----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | N = 1227 | N = 116 | N = 759 | N = 352 |
| Median fingolimod duration, <i>months</i> | 76 (67-NA) | 59 (43-NA) | <i>not reached</i> | 61 (52-76) |
| Stopped Fingolimod | 458 (37,3 %) | 45 (38,8 %) | 250 (32,9 %) | 163 (46,3 %) |
| <i>Among them :</i> | | | | |
| Fingolimod treatment duration, <i>months</i> | 24 (14-40) | 22 (13-36) | 25 (15-41) | 21 (12-36) |
| Stopped for inefficacy | 214 (47 %) | 28 (62 %) | 103 (41 %) | 83 (51 %) |
| Stopped for intolerance | 128 (28 %) | 6 (13 %) | 72 (29 %) | 50 (31 %) |
| Stop was scheduled | 128 (28 %) | 11 (24 %) | 79 (32 %) | 38 (23 %) |
| Stop reason is unknown | 19 (4.1 %) | 2 (4.4 %) | 10 (4.0 %) | 7 (4.3 %) |
| Time to first relapse post-fingolimod, <i>months</i> | 26 (19-34) | 28 (14-NA) | 30 (20-NA) | 18 (13-30) |
| Next treatment | | | | |
| <i>Natalizumab</i> | 130 (37 %) | 22 (61 %) | 81 (45 %) | 27 (20 %) |
| <i>anti-CD20</i> | 55 (16 %) | 2 (5.6 %) | 24 (13 %) | 29 (21 %) |
| <i>Alemtuzumab</i> | 27 (7.7 %) | 2 (5.6 %) | 3 (1.7 %) | 22 (16 %) |
| <i>Interferon</i> | 9 (2.6 %) | 1 (2.8 %) | 8 (4.4 %) | 0 (0 %) |
| <i>Glatiramer acetate</i> | 9 (2.6 %) | 1 (2.8 %) | 6 (3.3 %) | 2 (1.5 %) |
| <i>Dimethyl fumarate</i> | 44 (13 %) | 4 (11 %) | 25 (14 %) | 15 (11 %) |
| <i>Teriflunomide</i> | 16 (4.6 %) | 2 (5.6 %) | 9 (5.0 %) | 5 (3.7 %) |
| <i>Biotin</i> | 17 (4.8 %) | 0 (0 %) | 4 (2.2 %) | 13 (9.6 %) |
| <i>Other²</i> | 44 (13 %) | 2 (5.6 %) | 20 (11 %) | 22 (16 %) |
| <i>Unknown</i> | 107 (13 %) | 9 (20 %) | 70 (28 %) | 28 (17 %) |

TABLE 7 : Fingolimod interruption reasons according to treatment history.

¹Statistics presented : n (%); median (95 % CI)² Includes : azathioprine, BGC20-0134, methotrexate, methylprednisolone, mycophenolate mofetil, placebo.

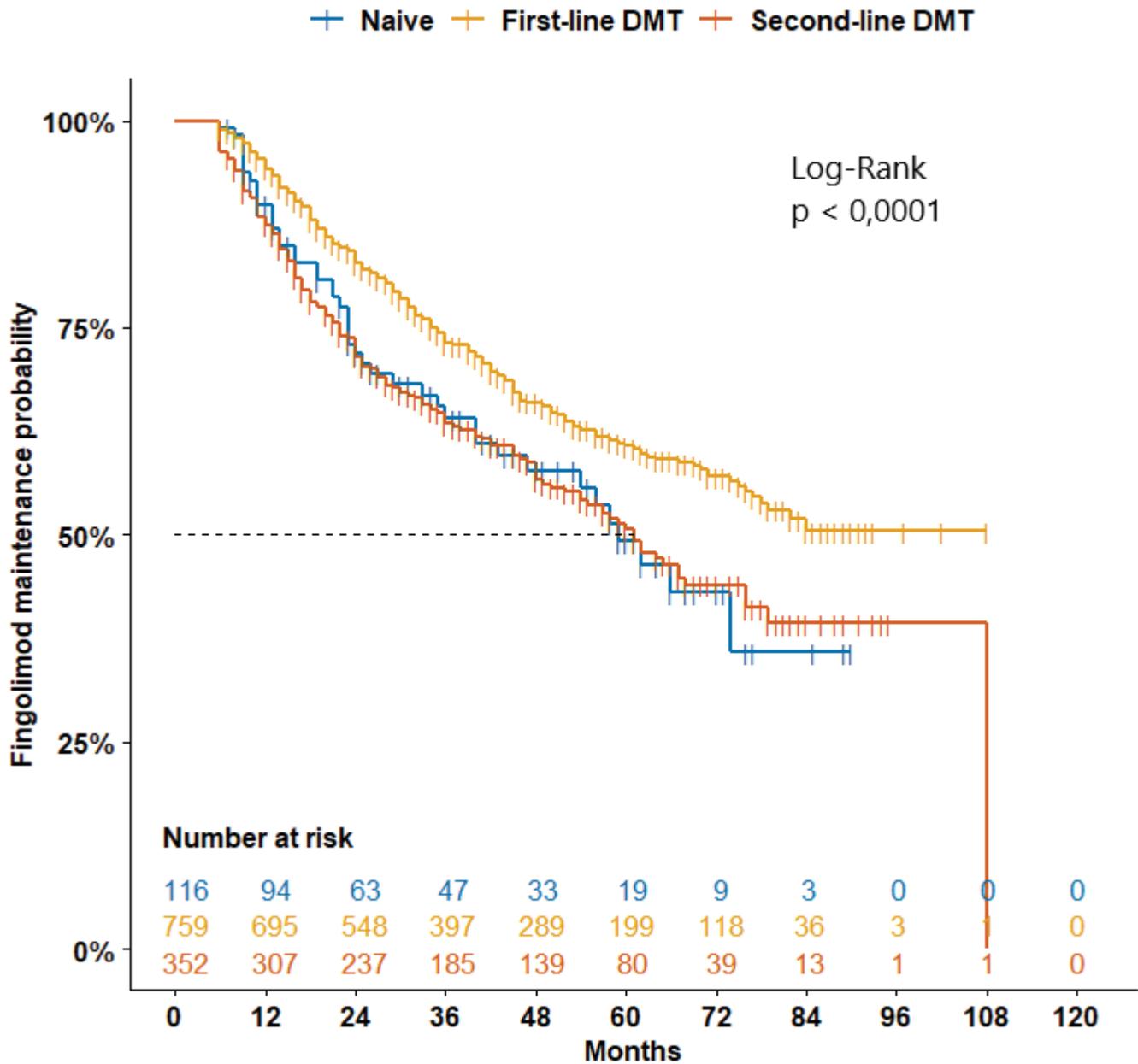


FIGURE 9 : Univariate Kaplan-Meier estimator of the time to fingolimod interruption according to previous disease-modifying treatment.

| Characteristic | Univariate Analysis | | | Multivariate Analysis | | |
|--|---------------------|---------------------|------------------|-----------------------|---------------------|------------------|
| | HR ¹ | 95% CI ¹ | p-value | HR ¹ | 95% CI ¹ | p-value |
| Males | 0.76 | 0.61, 0.94 | 0.012 | 0.78 | 0.63, 0.97 | 0.026 |
| Disease duration, <i>years</i> | 0.97 | 0.96, 0.99 | <0.001 | 0.98 | 0.96, 0.99 | 0.009 |
| Age at fingolimod onset, <i>years</i> | 0.98 | 0.97, 0.99 | <0.001 | 0.98 | 0.97, 0.99 | <0.001 |
| Number of relapses in the last 24 months | 1.11 | 1.03, 1.19 | 0.004 | 1.08 | 1.00, 1.16 | 0.046 |
| EDSS at fingolimod onset, <i>+1.0 unit</i> | 1.11 | 1.05, 1.17 | <0.001 | 1.16 | 1.09, 1.23 | <0.001 |
| Number of DMT used before fingolimod | 1.07 | 0.99, 1.16 | 0.10 | 1.08 | 0.97, 1.21 | 0.16 |
| Last DMT used before fingolimod | | | | | | |
| <i>Interferon - reference</i> | — | — | | — | — | |
| <i>Glatiramer acetate</i> | 1.03 | 0.76, 1.39 | 0.8 | 1.05 | 0.77, 1.44 | 0.74 |
| <i>Dimethyl fumarate</i> | 1.31 | 0.78, 2.20 | 0.3 | 0.22 | 0.71, 2.08 | 0.47 |
| <i>Teriflunomide</i> | 1.26 | 0.74, 2.16 | 0.4 | 1.22 | 0.71, 2.11 | 0.48 |
| <i>Natalizumab</i> | 1.54 | 1.23, 1.94 | <0.001 | 1.66 | 1.19, 2.31 | 0.003 |
| <i>Naive</i> | 1.54 | 1.10, 2.16 | 0.012 | 1.76 | 1.06, 2.91 | 0.029 |
| <i>Other²</i> | 1.07 | 0.72, 1.60 | 0.7 | 1.04 | 0.64, 1.67 | 0.88 |
| Switched for inefficacy | 0.81 | 0.67, 0.98 | 0.028 | 1.13 | 0.79, 1.62 | 0.50 |
| Switched for intolerance | 1.22 | 0.97, 1.53 | 0.095 | 1.28 | 0.92, 1.78 | 0.14 |
| Switch was scheduled | 1.05 | 0.86, 1.27 | 0.6 | 1.03 | 0.74, 1.43 | 0.86 |
| Switch reason is unknown | 1.02 | 0.75, 1.39 | >0.9 | 0.91 | 0.62, 1.34 | 0.64 |
| Gd+ lesions on last MRI | | | | | | |
| <i>No - reference</i> | — | — | | — | — | |
| <i>Yes</i> | 0.92 | 0.72, 1.16 | 0.5 | 0.99 | 0.77, 1.26 | 0.92 |
| <i>Unknown</i> | 0.94 | 0.76, 1.16 | 0.6 | 0.93 | 0.75, 1.16 | 0.51 |

TABLE 8 : Baseline risk factors associated with fingolimod discontinuation.

¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval² Includes : alemtuzumab, azathioprine, BGC20-0134, cyclophosphamide, laquinimod, methotrexate, methylprednisolone, mitoxantrone, mycophenolate mofetil, placebo.

Risque de relai par un traitement de seconde ligne

Enfin, nous avons isolé un sous-groupe de patients qui étaient soit naïfs de traitement de fond avant l'introduction du fingolimod, soit traités par une première ligne ($n = 875$). Les caractéristiques initiales de ces patients sont résumées sur le tableau 2. Nous avons analysé le risque de relai du fingolimod par un traitement de seconde ligne (natalizumab, anticorps anti-CD20, alemtuzumab). En ajustant sur les paramètres initiaux, nous observons que le risque de relai du fingolimod par un traitement de deuxième ligne augmentait avec l'EDSS initial et un antécédent de traitement par teriflunomide (Tableau 9). À l'inverse, ce risque diminuait avec l'âge auquel le fingolimod était introduit (Figure 10).

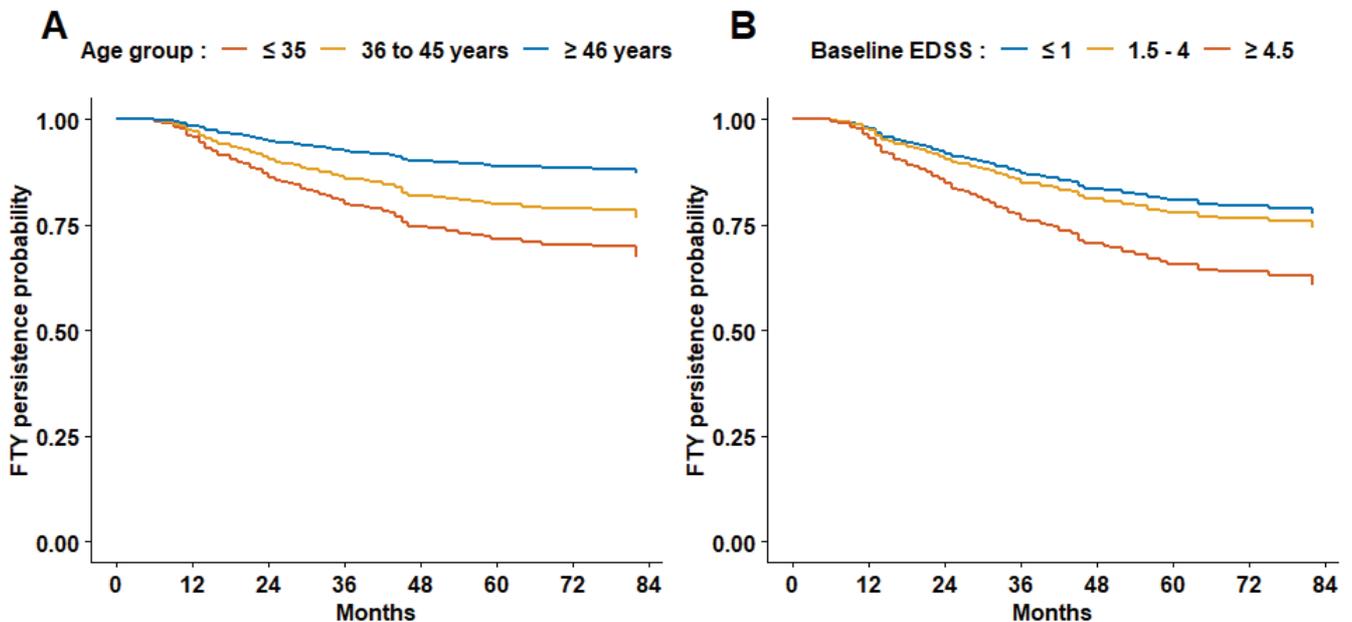


FIGURE 10 : Marginal-adjusted Cox model curves of the risk of second line switch after fingolimod initiation, in previously naive or first-line DMT treated patients, according to age (A) or EDSS at baseline (B).

| Characteristic | Univariate Analysis | | | Multivariate Analysis | | |
|--|---------------------|---------------------|----------------|-----------------------|---------------------|----------------|
| | HR ¹ | 95% CI ¹ | p-value | HR ¹ | 95% CI ¹ | p-value |
| Males | 0.79 | 0.54, 1.17 | 0.2 | 0.76 | 0.51, 1.13 | 0.17 |
| Disease duration, <i>years</i> | 0.95 | 0.92, 0.97 | < 0.001 | 0.98 | 0.95, 1.01 | 0.17 |
| Age at fingolimod onset, <i>years</i> | 0.69 | 0.95, 0.98 | < 0.001 | 0.96 | 0.94, 0.98 | < 0.001 |
| Number of relapses in the last 24 months | 1.24 | 1.09, 1.42 | 0.001 | 1.12 | 0.97, 1.30 | 0.13 |
| EDSS at fingolimod onset, <i>+1.0 unit</i> | 1.10 | 0.99, 1.23 | 0.070 | 1.25 | 1.11, 1.40 | < 0.001 |
| Number of DMT used before fingolimod | 0.82 | 0.68, 0.99 | 0.036 | 0.96 | 0.74, 1.24 | 0.73 |
| Last DMT used before fingolimod | | | | | | |
| <i>Interferon - Reference</i> | — | — | | — | — | |
| <i>Glatiramer acetate</i> | 1.16 | 0.74, 1.81 | 0.5 | 1.33 | 0.83, 2.15 | 0.24 |
| <i>Dimethyl fumarate</i> | 1.35 | 0.61, 2.97 | 0.5 | 1.37 | 0.60, 3.14 | 0.49 |
| <i>Teriflunomide</i> | 2.01 | 1.01, 3.97 | 0.046 | 2.05 | 1.01, 4.19 | 0.048 |
| <i>Naive</i> | 2.18 | 1.38, 3.44 | < 0.001 | 1.89 | 0.72, 4.95 | 0.20 |
| <i>Other²</i> | 0.45 | 0.16, 1.25 | 0.13 | 0.71 | 0.22, 2.24 | 0.56 |
| Switched for inefficacy | 0.96 | 0.68, 1.36 | 0.8 | 1.12 | 0.52, 2.43 | 0.77 |
| Switched for intolerance | 0.97 | 0.61, 1.54 | 0.9 | 1.18 | 0.58, 2.41 | 0.64 |
| Switched was scheduled | 0.48 | 0.26, 0.87 | 0.015 | 0.70 | 0.29, 1.69 | 0.43 |
| Switch reason is unknown | 0.81 | 0.26, 2.54 | 0.7 | 1.07 | 0.27, 4.25 | 0.92 |
| Gd+ lesions on last MRI | | | | | | |
| <i>No - reference</i> | — | — | | — | — | |
| <i>Yes</i> | 1.42 | 0.96, 2.10 | 0.077 | 1.40 | 0.94, 2.07 | 0.10 |
| <i>Unknown</i> | 0.96 | 0.62, 1.48 | 0.9 | 1.00 | 0.64, 1.56 | 0.99 |

TABLE 9 : Baseline risk factors associated with switch to second line after fingolimod initiation.

¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

² Includes : azathioprine, BGC20-0134, methotrexate, methylprednisolone, mycophenolate mofetil, placebo.

Quatrième partie

Discussion

Discussion

Résultats clés

Notre étude a permis de réunir une cohorte de 1227 patients traités par fingolimod, dont 759 patients précédemment sous traitement de première ligne, 352 sous seconde ligne et 116 patients naïfs de traitement précédent. Ces patients ont été exposés au fingolimod pendant une durée médiane de 76 mois. En comparaison aux deux années précédant l'introduction du fingolimod, nous avons observé que le taux annualisé de poussée diminuait de 52 % dans la première année de suivi, pour atteindre un taux de 0,26 poussée/an sur cinq ans. Près de 75 % des patients étaient libres de progression du handicap à 5 ans. Enfin, nous avons observé que le risque de bascule vers un traitement de seconde ligne à partir du fingolimod augmentait avec le score EDSS à son introduction, et diminuait avec l'âge du patient. En revanche, le sexe, la durée de la maladie ou encore le taux de poussées initial ne préjugeaient pas du maintien ou de l'arrêt du fingolimod.

Validité interne et externe

La robustesse de nos résultats repose d'une part sur le nombre élevé de patients inclus, ce qui la classe parmi les études observationnelles enregistrant le plus de patients (Nerrant et al., 2015, n=199 ; Izquierdo et coll., 2017, n=211 ; Barbin et coll., 2016, n = 534 ; Esposito et coll., 2018, n = 367 ; Lebrun-Fernay et coll., 2018, n= 1023 ; Ziemssen et coll., 2019, n= 3315 ; Barrero et al., 2020, n= 804 ; Comi et al., n= 414 ; [63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70]). Par ailleurs, le recul de cette cohorte nous permet d'obtenir des données de suivi sur au moins cinq ans, ce qui en fait également la cohorte observationnelle de patients traités

par fingolimod avec le plus long suivi. Il s'agit d'une étude multicentrique, ce qui permet notamment de limiter les biais de pratiques (en particulier dans la description des facteurs de risque de bascule d'un traitement à un autre). L'obligation d'une administration hospitalière de la première dose de fingolimod assure la traçabilité des dossiers, ce qui nous permet l'exhaustivité de l'identification des patients traités par cette molécule. Les patients perdus de vue dont les évènements n'ont pas été enregistrés contribuent à sous-estimer la survie sans poussée ou surestimer la persistance du traitement. Dans notre étude, la qualité du suivi est mesurée par un FUI de 69 %, ce qui, malgré l'absence d'abaques permettant de déterminer des valeurs seuil en fonction du type d'études et du nombre d'évènements observés, semble comparable aux études observationnelles dans lesquelles le suivi a été réalisé avec soin [59].

En comparaison des études de phase III (TRANSFORMS et FREEDOMS), notre population semble plus âgée, avec une durée d'évolution plus importante, un EDSS initial plus élevé, mais un AAR de départ plus bas. On note également que dans ces études, entre 40 et 60 % des patients étaient naïfs de traitement, et seulement moins de 1 % étaient précédemment sous natalizumab [50, 49]. Notre population se rapproche plus volontiers de celle des études observationnelles citées précédemment, notamment l'étude allemande PANGAEA qui vise à collecter les données de suivi de 4000 patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente sous fingolimod sur une durée de 60 mois [68]. Cependant, on note encore une sous-représentation de l'ordre de 10 % des patients précédemment sous natalizumab par rapport à notre cohorte (18 % contre 27 %).

Malgré ces différences dans les populations incluses, nous observons des résultats similaires quant aux taux annualisés de poussées observés dans les études de phase III (0,25 poussée/années dans la première année de traitement, 0,19 poussée/années à la cinquième année dans l'étude FREEDOMS) et dans les études en vie réelle (à 36 mois, il est observé un AAR de 0,27 [IC 95 % : 0,24–0,29] dans l'étude PANGAEA, contre 0,28 [IC 95 % : 0,25–0,30] dans notre étude).

Concernant le handicap, à 36 mois de suivi, l'étude PANGAEA retrouve une progression du handicap confirmée à 6 mois chez 12,5 % (IC 95 % : 10,9–14,3) des patients, plus

basse que dans notre étude (16 %, IC 95 % : 13,8–18,2 ; $p < 0,001$). N'ayant pas retrouvé de différence entre ces deux études dans les facteurs de risques de progression du handicap, nous supposons que le plus grand nombre de perdus de vue de l'étude PANGAEA (38 %) conduit à une sous-estimation plus importante du nombre de patients ayant présenté une progression du handicap que notre étude (qui compte 31 % de censure à 36 mois).

Nous n'avons retrouvé qu'une seule étude évaluant les facteurs de risque associés avec un mauvais pronostic lors de l'introduction du fingolimod [66]. Dans leur observation, Esposito et coll. identifient le nombre de poussées dans les deux années précédentes, le score EDSS et un traitement précédent par natalizumab comme facteurs de risques de survenue d'une poussée, tandis que ce risque diminue avec l'âge du patient. Nous avons retrouvé ces mêmes facteurs de risques, et y ajoutons également le sexe féminin (qui n'avait pas d'influence statistiquement significative à deux ans au sein de leur cohorte de 367 patients).

Limitations

Concernant les limites de notre étude, nous pouvons en premier lieu discuter de son caractère rétrospectif et d'une durée d'inclusion des patients très étalée dans le temps. En effet, la population incluse dans les premières années de la commercialisation du fingolimod diffère de celle qui a bénéficié de ce traitement plus récemment, à mesure que les neurologues se sont familiarisés avec la molécule et ses indications. Principalement par le fait qu'entre 2011 et 2013, le fingolimod était le seul traitement oral disponible. Depuis l'arrivée sur le marché du tériflunomide et du diméthyl fumarate, le fingolimod se retrouve en compétition avec deux traitements de première ligne oraux, ce qui explique probablement la prépondérance des interférons et de l'acétate de glatiramère dans notre population au moment de l'introduction du fingolimod. Toutefois, notre analyse multivariée ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre les différents traitements de première ligne sur le risque de rechute après passage au fingolimod.

Par ailleurs, nous pouvons suspecter un changement de paradigme dans le traitement

de la sclérose en plaques à mesure que l'offre thérapeutique s'élargit et que l'accent est mis sur le concept d'absence d'activité de la maladie, avec possiblement moins d'économie dans l'escalade thérapeutique. Ainsi, lorsque se pose la question d'un traitement en relais d'une première ligne, on peut supposer une tendance à privilégier directement un anticorps monoclonal plutôt que le fingolimod si l'on est devant un patient avec une maladie très active. De la même manière, on peut aussi supposer que les patients traités par fingolimod et avec la persistance de signes d'activité de la maladie ont été plus rapidement basculés vers les anticorps monoclonaux à la fin des années 2010. Ces hypothèses restent à vérifier de manière rigoureuse : nos données ne retrouvent pas de différence statistiquement significative du risque de bascule vers un traitement de seconde ligne selon que le fingolimod a été introduit avant ou après 2016 (figure S1). De plus, les traitements de seconde ligne ne représentaient que 60 % des traitements de relais du fingolimod dans notre cohorte, ce qui semble sous-entendre que pour 40 % des patients, une efficacité insuffisante n'était probablement pas un critère d'arrêt du fingolimod.

Enfin, notre étude manque d'un comparateur permettant d'évaluer directement l'efficacité du fingolimod soit par rapport à ses concurrents oraux, soit par rapport aux anticorps monoclonaux. Nos résultats suggèrent toutefois qu'en regard de l'augmentation du risque de rechute chez les patients précédemment traités par natalizumab en comparaison des interférons, le fingolimod lui soit d'une efficacité inférieure sur ce critère, ce qui correspond à ce qui est relevé dans la littérature [65].

Interprétation et ouverture

Au terme de cette étude, nous pouvons donc confirmer la place intermédiaire du fingolimod dans l'échelle des traitements, avec une position « un et demi ». Il offre une alternative efficace au natalizumab lorsque celui-ci doit être remplacé, par exemple en raison d'un index JC virus trop important. En effet, malgré un risque de première rechute plus rapide que chez les patients précédemment traités par une première ligne, le fingolimod permet de maintenir un taux annualisé de poussée bas, entre 0,3 et 0,4 poussée/années sur au moins cinq ans. Pour expliquer la différence entre ces deux cri-

tères, on peut supposer que la première poussée après bascule du natalizumab survient plus rapidement en raison du temps nécessaire pour que le fingolimod soit efficace, qui laisserait dans les premiers mois de traitement les patients moins protégés du risque de rechute. Cet effet serait ensuite rattrapé sur le long terme, comme le montre la diminution continue du taux annualisé de poussée sur les cinq années après introduction du fingolimod.

Ce sur risque initial de poussée ne semble pas influencer sur le risque de progression du handicap irréversible : en effet, nous n'avons pas observé de différence entre les patients ayant présenté des poussées ou qui étaient issus d'un traitement de seconde ligne, et ceux chez qui nous n'avons pas observé de poussée. Ces éléments permettent de consolider la notion de « progression silencieuse », théorie selon laquelle la progression du handicap serait au moins en partie indépendante des poussées [71].

Enfin, devant la multiplicité des options thérapeutiques existant en 2020, la question du choix de la molécule la plus adaptée au patient se pose avec de plus en plus de difficultés. Ce choix, parfois cornélien, et parfois uniquement basé sur « un ressenti clinique », nécessite d'être consolidé par des données cliniques quantifiables. Dans une optique de traitement stable au long cours, nous avons identifié les facteurs de risque de bascule du fingolimod vers une seconde ligne chez les patients soit naïfs, soit traités par une première ligne, permettant ainsi d'identifier les patients qui auraient pu bénéficier directement d'une seconde ligne. Nous avons observé que ces patients ne sont pas ceux qui ont présenté le plus de poussées ou une durée d'évolution plus longue, mais sont ceux qui sont jeunes et avec un score EDSS élevé. Cela peut légitimer l'utilisation de ces deux paramètres pour développer un score de stratification analogue au MSSS de Roxburgh (qui combine âge et EDSS) afin de définir des formes de sclérose en plaques dites « bénignes », « intermédiaires » ou à « haut risque » de bascule précoce du fingolimod à une seconde ligne.

Ces facteurs de risque restent établis sur des modèles de régressions linéaires, qui restent trop rigides pour la création de modèles pronostiques. La détermination de facteurs prédictifs sensibles du point de vue individuel nécessite davantage de finesse dans la mo-

délisation, en incluant l'ensemble des facteurs observables (y compris ceux qui n'exercent pas un effet statistiquement significatif au seuil classique de 95 %, mais qui peuvent exercer une influence par interaction avec d'autres facteurs). Pour arriver à prédire chez un patient la probabilité d'une bascule précoce du fingolimod vers une seconde ligne, nous proposons l'utilisation de techniques telles que les algorithmes d'arbres de régression et de classification, en prenant soin de les pondérer en fonction de la rareté des événements observés. Ces approches permettraient d'introduire de nombreuses variables sans nécessiter d'hypothèses sur leur loi de distribution, en prenant en compte leurs interactions, et restent robustes en présence de valeurs aberrantes [72].

Cinquième partie

Conclusion

Conclusion

Depuis quinze ans, l'arsenal thérapeutique disponible dans la sclérose en plaques s'enrichit de nouvelles molécules, dont le fingolimod fait partie. Les essais thérapeutiques qui ont permis son accès au marché, ainsi que les études d'extensions associées ont démontré l'efficacité et la sécurité de ce traitement dans des populations sélectionnées de patients atteints de formes récurrentes-rémittentes. Cependant, les études en vie réelle restent nécessaires afin d'observer le devenir à long terme de ces patients.

Nous avons décrit une cohorte régionale de 1227 patients suivis sur une durée médiane de 4 ans et 2 mois après l'initiation d'un traitement par fingolimod. À quatre ans de suivi, 80 % des patients étaient libres de progression du handicap, et 47 % étaient libres de poussées. Le taux annualisé de poussée était mesuré à 0,63 dans les deux ans précédant l'introduction du fingolimod, et diminuait à 0,29 dans les deux années suivantes, pour se maintenir à 0,26 poussée/an au cours de cinq années de suivi.

Nous avons également pu identifier des facteurs influençant le risque de poussée sous fingolimod. L'augmentation du risque était associée avec le sexe féminin, le nombre de poussées dans les deux années précédant l'initiation du fingolimod, le score EDSS initial ou le nombre de traitements reçus avant fingolimod. Ce risque était également significativement augmenté chez les patients traités préalablement par natalizumab en comparaison des traitements dits de première ligne.

Notre étude confirme l'intérêt du fingolimod dans les formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques sur la diminution du risque de poussée, y compris en traitement de relais. Nos observations s'accordent avec la place intermédiaire du fingolimod dans la stratégie thérapeutique, entre les traitements de première ligne et les anticorps mo-

noclonaux ; et nous proposons des éléments pour guider le choix du clinicien quand la question d'un relais vers le fingolimod se pose. Ces résultats pourront être réévalués à l'heure de l'arrivée sur le marché du siponimod et des changements de paradigmes dans le traitement de la sclérose en plaques.

Vu
Strasbourg, le 21.9.2020
Le président du jury de thèse
Professeur Christine TRANCHANT

VU et approuvé
Strasbourg, le 23 SEP 2020
Administrateur provisoire de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Science de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



Annexes

Figure S1

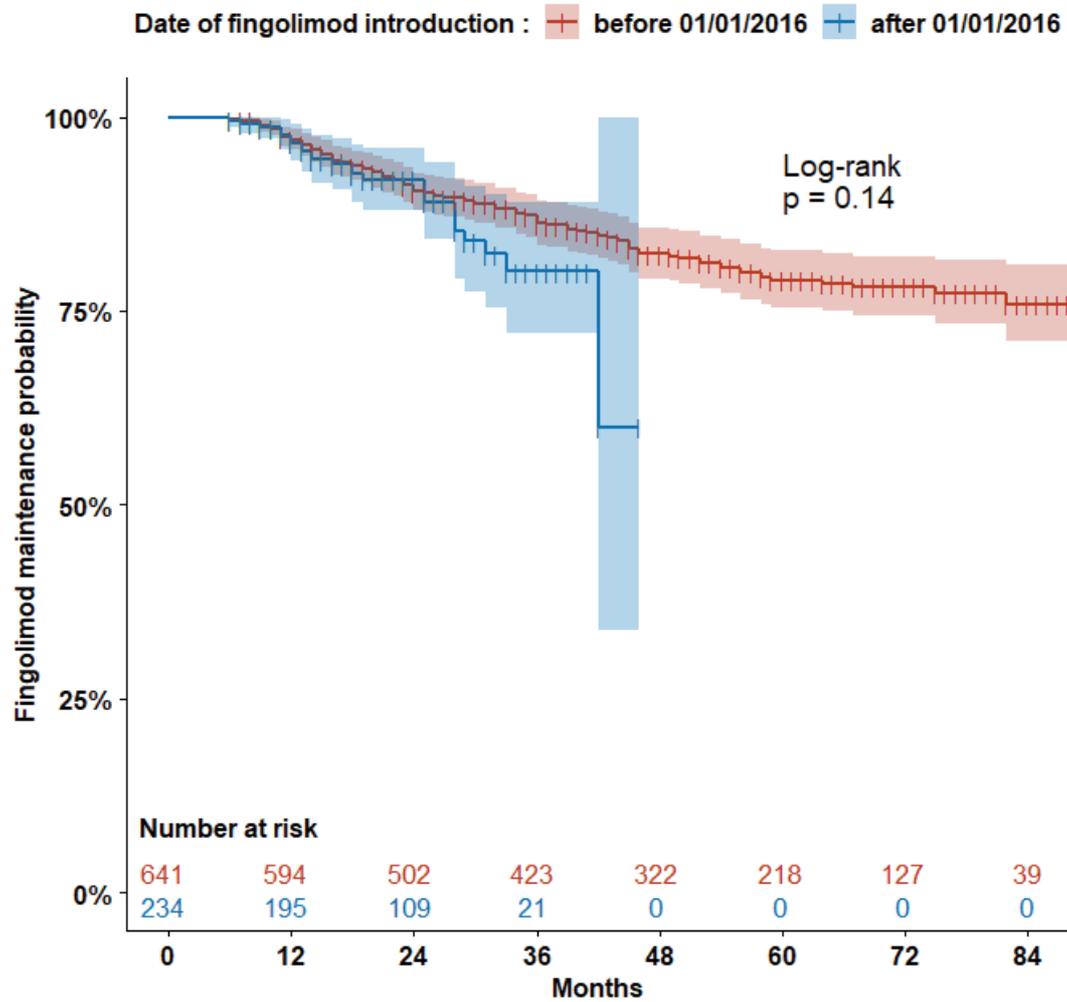


FIGURE S1 : Univariate Kaplan-Meier estimator of the time to switch to a second-line DMT after fingolimod initiation, in previously naive or first-line DMT treated patients, according to the date of fingolimod introduction.

Tableau S1

| Characteristic ¹ | Early adopters ² | Late adopters ² | p-value ³ |
|--|-----------------------------|----------------------------|----------------------|
| | N = 937 | N = 290 | |
| Female | 678 (72 %) | 210 (72 %) | >0.9 |
| Disease duration, <i>years</i> | 9 (5, 15) | 8 (3, 10) | <0.001 |
| Age at fingolimod onset, <i>years</i> | 40 (32, 46) | 38 (30, 46) | 0.11 |
| Number of relapses in the last 24 months | 1 (0, 2) | 1 (0, 2) | 0.6 |
| <i>0 relapse</i> | 289 (31 %) | 86 (30 %) | |
| <i>1 relapse</i> | 307 (33 %) | 102 (35 %) | |
| <i>2 or more relapses</i> | 341 (36 %) | 102 (35 %) | |
| EDSS at fingolimod onset | 2.50 (1.50, 4.00) | 2.00 (1.00, 3.00) | <0.001 |
| <i>0 - 3.5</i> | 695 (74 %) | 253 (87 %) | |
| <i>4.0 - 5.5</i> | 179 (19 %) | 29 (10 %) | |
| <i>6.0 - 9.5</i> | 63 (6.7 %) | 8 (2.8 %) | |
| Number of DMT used before Fingolimod | 2 (1, 2) | 1 (1, 2) | 0.068 |
| Last DMT used before Fingolimod | | | <0.001 |
| <i>Naïve</i> | 84 (9.0 %) | 32 (11 %) | |
| <i>Interferon</i> | 341 (36 %) | 48 (17 %) | |
| <i>Glatiramer acetate</i> | 145 (15 %) | 31 (11 %) | |
| <i>Dimethyl fumarate</i> | 12 (1.3 %) | 53 (18 %) | |
| <i>Teriflunomide</i> | 7 (0.7 %) | 63 (22 %) | |
| <i>Natalizumab</i> | 282 (30 %) | 51 (18 %) | |
| <i>Other⁴</i> | 66 (7.0 %) | 12 (4.1 %) | |
| Switched for inefficacy | 398 (42 %) | 140 (48 %) | 0.095 |
| Switched for intolerance | 152 (16 %) | 61 (21 %) | 0.072 |
| Switch was scheduled | 299 (32 %) | 64 (22 %) | 0.002 |
| Switch reason is unknown | 92 (9.8 %) | 11 (3.8 %) | 0.002 |
| Gd+ lesions on last MRI | | | 0.031 |
| <i>No</i> | 425 (45 %) | 136 (47 %) | |
| <i>Yes</i> | 202 (22 %) | 79 (27 %) | |
| <i>Unknown</i> | 310 (33 %) | 75 (26 %) | |

TABLE S1 : Baseline characteristics of patients according to the time period of fingolimod introduction.

¹ Statistics presented : n (%); median (IQR).

² Early adopters : fingolimod introduced before 01/01/2016. Late adopters : fingolimod introduced after 01/01/2016.

³ Statistical tests performed : chi-square test of independence; Wilcoxon rank-sum test.

⁴ Other : *alemtuzumab* (n=1), *azathioprine* (n=6), *BGC20-0134* (n=2), *cyclophosphamide* (n=5), *laquinimod* (n=1), *methotrexate* (n=4), *methylprednisolone* (n=35), *mitoxantrone* (n=12), *mycophenolate mofetil* (n=7), *placebo* (n=5).

Article

Ten years of fingolimod in multiple sclerosis : who will benefit ? Insights from a large real-world cohort study.

Lucas Gauer^{*,a}, Kévin Bigaut^a, Jérôme de Sèze^{a,b}

^aDepartment of Neurology, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Avenue Molière, 67200 Strasbourg, France.

^bClinical Investigation Center, INSERM U1434, Strasbourg, France. Biopathology of Myelin, Neuroprotection and Therapeutic Strategies, INSERM U1119, Strasbourg, France.

Abstract

Background. Fingolimod is authorized for the treatment of highly active RRMS since 2010, based on the efficacy and safety profile shown by phase III studies and their extensions in selected populations. Ten years after, new drugs were developed and the data about fingolimod long-term use in real-world setting is still scarce. We sought to describe the long-term evolution of fingolimod-treated patients, and determine which groups of patients would benefit the most of this therapy.

Methods. We analysed the baseline characteristics and clinical evolution of 1227 patients with RRMS treated with fingolimod from 2010 to 2019 in 4 MS referral centres in the east of France. We used multiple regression Cox models to determine risks factors of relapses, EDSS progression and fingolimod discontinuation.

Results. The patients were followed for a median duration of 50 months, and 63% were still treated with fingolimod at the end of the follow-up. Compared to baseline, the mean 5-years annualized relapse rate decreased by 59% after fingolimod introduction, while the mean EDSS increased by 0.5 points. We showed that the factors associated with relapses are not necessarily associated with disability progression or risk of fingolimod discontinuation.

Discussion. Our results confirm the effect of fingolimod in the reduction of AAR observed in pivot studies in a real-world setting. It also adds arguments to the hypothesis that disability progression is independent of the occurrence of relapses. Lastly, our observations give insights of which patient would benefit best from fingolimod.

Key words: Multiple sclerosis, Relapsing remitting, Fingolimod, Efficacy, Prognostic, France

Introduction

In 2010, when fingolimod got approved European Union market, it was the first oral disease-modifying treatment (DMT) available to treat patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Originally designed as an immunosuppressant agent for solid-organ transplantation, it targets sphingosine 1-phosphate receptors. Sphingosine 1-phosphate is a lipid mediator formed by the metabolism of sphingomyelin and regulates a wide array of functions, one of which is immune cell trafficking. Fingolimod-induced downregulation of sphingosine 1-phosphate receptors in lymphocytes leads to their retention in peripheral lymph nodes. This peripheral retention of potentially autoreactive lymphocytes is thought to reduce central nervous system inflammation in MS patients.

The efficacy of fingolimod in RRMS was first observed in the two pivot studies FREEDOMS and TRANSFORMS

[9, 3]. The first one showed an overall reduction of the annualized relapse risk (AAR) of approximately 50% in fingolimod-treated patients compared to placebo, after two years of follow-up. The second study compared fingolimod to interferon beta-1a, and showed again a reduction of the ARR of 30 to 50% after one year of follow-up. In both studies, no differences were shown concerning the risk of disability progression. The studies were strengthened in 2019 by the LONGTERMS study [4]. Within 4086 patients recruited from the initial pivot studies, 1709 were followed for at least five years, and 152 were followed for at least ten years. In this study, the AAR under fingolimod was 0.22 in the second year and 0.17 in the tenth year. Long-term data of the follow-up of RRMS patients outside of randomized-controlled studies settings is still scarce [7, 6, 20, 16, 19, 21].

Here we report the evolution of a cohort of patients with RRMS after ten years of follow-up in a real-life setting. We also identify baseline risks factors of relapses, disability progression or premature fingolimod discontinuation, in order to help clinicians choosing between fingolimod or other second-line immunosuppressants like natalizumab or ocrelizumab.

*Corresponding Author

Email address: lucas.gauer@chru-strasbourg.fr (Lucas Gauer)

Article

Methods

Setting. We conducted a retrospective, community-based, cohort study using a shared computerized database of patients with MS in four MS referral centres in the east of France (Besançon, Dijon, Nancy, Strasbourg). Each database is owned and maintained by regional referral centres, through manual review of the centre's medical records or regular visits to community neurologists. Data extraction from the whole base was conducted on 20 December 2020.

Participants. We included all patients with RRMS fulfilling the 2010 McDonald criteria for MS Polman et al. [13], who received fingolimod for at least six months, from October 2004 to December 2019. We included patients followed for at least six months. We excluded patients with primary or secondary progressive MS at fingolimod initiation.

Variables. For each patient, we recorded demographic data (sex, age at MS diagnosis, date and age at fingolimod initiation, follow-up), history of treatments, relapses and disability assessments, and MRI data (dates, number of T2 and gadolinium-enhanced lesions). Relapses were defined using the 2010 McDonald criteria definition, as "patient-reported symptoms or objectively observed signs typical of an acute inflammatory demyelinating event in the CNS, current or historical, with duration of at least 24 hours, in the absence of fever or infection" Polman et al. [13]. Symptoms occurring within 30 days were considered as part of the same relapse. Disability was measured using the Kurtzke expanded disability status scale (EDSS) Kurtzke [10], and defined as irreversible when the assignment to a given score had been reached and had persisted for at least 6 months. Progression of disability was defined as a 1-point increase of 6-months confirmed EDSS if the baseline EDSS is equal or inferior to 5.5 (0.5-point increase of 6-months confirmed EDSS if the baseline EDSS is equal or superior to 6.0). The latest MRI found in the year before fingolimod initiation was considered as baseline, and gadolinium-enhanced (Gd+) lesions presence was retrieved from radiological reports.

Outcomes. Our primary endpoint was the time to first relapse after fingolimod initiation. We also considered the evolution of the ARR, the risk of progression of disability after fingolimod initiation, and the risk of fingolimod discontinuation and switch to second-line treatment.

Statistical methods. For categorical data, we presented the number of cases and the proportion of each category. For continuous variables, we calculated mean, 95% confidence interval (CI) of the mean, median and standard deviation (SD). We used a bootstrap method (with 1000 resampling) to estimate 95% CI for non-normal distributions. To compare unpaired continuous values we used a Kruskal-Wallis test, and a Skilling-Mack test for paired continuous values.

In univariate survival analysis, we used a Kaplan-Meier estimator and a univariate Cox regression for each explicative variable to compare groups. For multivariate adjustment, we included the same explicative variables in a multiple regression Cox model. Missing values of binary categorical data were reported as a third group of unknown values. To ascertain the impact of this categorization of missing values, we conducted a sensitivity analyse using the same model with a complete case analysis, and with a multiple imputation method by chained equations. Completeness of the follow-up was measured using the follow-up index (FUI) described by Von Allmen et al. von Allmen et al. [17]. All analyses were conducted using R software version 4.0.2 R Core Team [14].

Ethical statement. Ethical approval, data confidentiality, and security were ensured in keeping with the recommendations of the French data protection authority, which approved the study.

Results

Participants. A total of 1767 patients were exposed to fingolimod between October 10, 2004, and December 11, 2019. Among them, 1419 were diagnosed with RRMS at fingolimod initiation. Finally, we identified 1227 patients corresponding to our inclusion criteria, with a fingolimod initiation date ranging from October 10, 2010, and March 28, 2019. Median follow-up time was 51 months, with a minimum of 6 months and a maximum of 170 months. Median FUI in our cohort was 0.69.

Descriptive data. The constituted cohort was composed of 72% of females, with a median age of 39 years at fingolimod onset, and a median disease duration of 9 years. Baseline characteristics of the patients are summarized in *table 1*. The majority of the patients was already treated with a DMT (62% with a first-line DMT, 29% with a second-line DMT), and 9% were naive from previous DMT. Among first-line DMT, interferons were the most common (51%), followed by glatiramer acetate (23%). Natalizumab represented almost exclusively (95%) the second-line DMT group. In our cohort, no patients were treated with anti-CD20 monoclonal antibodies prior to fingolimod introduction. The main reason found to switch to fingolimod was the inefficacy of the previous DMT (44% of all patients). However, in first-line DMT-treated patients, inefficacy was noted in 67% of cases, while only 7.7% of the second-line DMT-treated group. Switch to fingolimod was scheduled by the treating physician in 68% of this latter group. Baseline MRI data was obtained in 69% of patients, and showed Gd+ lesions in 23% of patients. In second-line DMT group, Gd+ lesions were found in 34 of 198 (16%) available MRI.

Relapse risk. We analysed the AAR on a two-year period before baseline, and then each year until 5 years after fingolimod initiation. Results are summarized in *table*

Article

2 and figure 1. The overall baseline AAR at fingolimod initiation was 0.63, and dropped to 0.30 one year after. In the second-line DMT group, the baseline AAR was lower (0.40) than in naive or first-line DMT (respectively 0.77 and 0.72). Ultimately, on the whole five-year period after fingolimod initiation, the overall AAR was 0.26, and was still higher in patients previously treated by a second-line DMT than previously treated with a first-line DMT (0.31 ± 0.05 vs. 0.24 ± 0.03 , $p = 0.0211$). The median time to first relapse was shorter in second-line DMT patients (54 months) than in first-line DMT patients (27 months), as shown in figure 2. After adjusting on baseline cofounders, we identified factors associated with relapse risk, shown in table 3. Relapse risk was increasing with the number of relapses in the two years preceding fingolimod initiation, baseline EDSS, the number of DMT previously used. Relapse risk was also higher in females, or patients switching from natalizumab or previously untreated, compared to patients switching from interferons. Risk of relapse decreased with the age of the patient. The inefficacy of the previous DMT was not associated with an increase of the relapse risk after fingolimod initiation.

Disability risk. The mean baseline EDSS was 2.5 in the whole cohort, slightly higher in second-line treated patients (3.0 ± 0.2) than in the naive (2.7 ± 0.3) or first-line group (2.3 ± 0.1). All groups showed a statistically significant increase in the mean EDSS (with an overall mean increase of 0.5 points) after five years of follow-up (figure 3 and table 4). We did not observe a difference in the risk of irreversible disability progression between according to previous treatment, or whereas patient experienced relapses or not during the follow-up (figure 4). After adjusting on confounding parameters, we observed that irreversible disease progression risk was higher in females than males (table 5). Other baseline parameters did not exert influence with a statistical significance threshold of 95%.

Fingolimod persistence. In our cohort, 457 of 1227 patients (37%) stopped fingolimod during the follow-up. Median time to interruption was 24 months. The most frequent reasons were inefficacy (47%) and intolerance was noted in 28% of those stopping patients (table 6). Sixty percent of stopping patients switched to a second-line DMT : 37% to natalizumab, 16% to anti-CD20 monoclonal antibodies, and 7.7% to alemtuzumab. When switching to first-line DMT, oral-administered drugs were more frequent (18% switched to dimethyl fumarate or teriflunomide, while 5% switch to interferons or glatiramer acetate). After multivariate adjustment on baseline parameters, we observed that the risk of fingolimod discontinuation was higher in previously naive or natalizumab-treated patients in comparison of interferons-treated patients (figure 5). This risk increased with the number of relapses in the two years before fingolimod initiation and baseline EDSS. Conversely, this risk decreased in male patients, with the age at fingolimod initiation and the duration of the disease table

7.

Risk of a switch to a second-line DMT. We then isolated a subgroup of patients who were either naive from previous DMT or were treated only with a first-line DMT before fingolimod introduction ($n=875$). Baseline characteristics of these patients are shown in table 1. We analysed the risk of switching from fingolimod to a second-line DMT (natalizumab, anti-CD20 monoclonal antibodies, alemtuzumab). After multivariate adjustment on baseline parameters in patients previously treated with teriflunomide in comparison to patients treated with interferons (table 8). Conversely, this risk decreased with the baseline age figure 6. There was no difference between males and females, or if the patients were previously treated by a first-line DMT or naive.

Discussion

Key results. Our study included 1227 RRMS patients treated with fingolimod, with 759 patients previously treated with a first-line DMT, 352 with a second-line DMT and 116 previously untreated patients. These patients were exposed to fingolimod for a median duration of 76 months. Compared to the two-year period before fingolimod treatment, we observed a 52% decrease of the AAR in the first year of follow-up, reaching 0.26 in the fifth year. At five years of follow-up, 75% of patients were free from disability progression. Finally, the risk of switching from fingolimod to a second-line DMT was increasing with the baseline EDSS, and in younger patients. Sex, baseline AAR or disease duration were not associated with persistence or discontinuation of fingolimod.

Internal validity. A strength of our study is the large number of patients followed compared to the existing observational studies [12, 8, 1, 7, 11, 20, 2, 5]. We could assess the long-term effect on at least five years after fingolimod initiation, which is longer than previously cited studies. We conducted a multicentric study, thus limiting bias in the evaluation of switching practices. We could identify exhaustively fingolimod-treated patients, even when they were followed exclusively by community-based neurologists, thanks to the mandatory in-hospital first administration of this drug. Lost-to-follow-up patients with unrecorded events contributed to an overall underestimation of event-free survival : completeness of the follow-up of our study is evaluated with a FUI of 69%, which seems comparable to observation studies where a comprehensive follow-up was recorded [17].

External validity. Compared to the phase III studies TRANSFORMS and FREEDOMS [9, 3], our populations is older, with a longer disease duration, a higher baseline EDSS, but a lower baseline AAR. In those studies, 40 to 60% of patients were previously untreated, and less than 1% previously received natalizumab. Our population is more

Article

comparable to the observational real-world studies previously cited, in particular the German study PANGAEA, collecting data for 60 months from 4000 RRMS patients treated with fingolimod [20]. We still observe 10 % fewer patients previously treated by natalizumab in this study than in our cohort (18 % vs. 27 %). We still observe similar results concerning the AAR in our cohort and phase II studies (0.25 in the first year of treatment, 0.19 at the fifth year in FREEDOMS) or real-life observational studies (at 36 months, the AAR is 0.27 [95 % CI: 0.24-0.29] in the PANGAEA study, and 0.28 [95 % CI: 0.25-0.30] in our study). The PANGAEA study found a lower number of patients with a 6-months confirmed disability progression at the 36 months milestone (12 %, 95 % CI: 10.9-14.3) than our study (16 %, 95 % CI: 13.8-18.2 ; $p < 0.001$). As we did not identify risk factors of disability progression, we suppose that this difference is explained by a higher number of lost-to-follow-up patients in the PANGAEA study (38 %) leads to a bigger underestimation of the number of patients showing disease progression than in our study (31 % of censored patients at 36 months). We identified only one study evaluating risk factors associated with bad outcomes after fingolimod introduction [7]. In their study, Esposito et al. found that baseline AAR, EDSS and previous treatment with natalizumab were associated with a higher risk of relapse after fingolimod initiation, and this risk decreased with the age at initiation. We found the same risk factors, to which we add female sex (which influence was not statistically significant after two years of follow-up within their cohort gathering 367 patients).

Limitations. The main limit of our study is its retrospective nature, and the extended period of inclusions. The population included in the first years after fingolimod market authorization differed from the one included several years later. Between 2011 and 2013, fingolimod was the only oral drug available. Since then fingolimod is challenged by teriflunomide and dimethyl fumarate, thus probably explaining the preponderance of patients previously treated with interferons and glatiramer acetate in our study. Nonetheless, multivariate analysis did not show differences between these first-line DMT in the risk of relapses after switching to fingolimod. We can also consider a change of practices between the beginning and the end of this decade, with less tolerance to activity signs and sooner switches to higher-potency DMT. This hypothesis is still to be demonstrated, as our data did not observe a statistically significant difference in the risk of a switch to a second-line DMT according to a fingolimod introduction occurring before or after 2016 (*Supplementary table A, Supplementary figure A*). Moreover, switching to a second-line DMT occurred in 60 % of patients, leaving 40 % of patients switching from fingolimod to a first-line DMT, suggesting that efficacy would probably not be the only switch criteria. Finally, our study lack of direct comparison to evaluate fingolimod efficacy against the oral DMT or monoclonal antibodies. Our results still suggest that according to the

higher risk of relapse after a fingolimod switch from natalizumab compared to a switch from interferons, fingolimod is inferior to natalizumab on this criterion, which was also noted in other studies [1].

Interpretation. Our study confirms the intermediate place of fingolimod in the therapeutic hierarchy, as a “one-and-a-half” position between first-line and second-line DMT. It offers an effective alternative when natalizumab has to be switched to another DMT (because of a high JC-virus index for example). Despite a shorter time to first relapse compared to first-line DMT, we observed that fingolimod kept the AAR low, between 0.3 and 0.4 after at least five years. To explain the discordance between these two criteria, we can hypothesize that the shorter time to first relapse after switching from natalizumab reflects the time needed to reach full efficacy of the fingolimod, and this short-term increased risk is smoothed by a long-term efficacy reflected by the five-year AAR measure.

This risk of relapse does not seem to influence the risk of irreversible disability progression. We did not observe differences between patients experiencing relapses during the follow-up compared to those free from relapses. These findings add to the hypothesis of a “silent progression”, where disability progression would be, at least partly, independent of relapses [15].

Lastly, as therapeutical options to treat RRMS widens, we crucially need some quantified and accurate prognosis factors to counsel the choice the appropriate treatment in a given clinical situation. We identified risk factors of a switch from fingolimod to second-line DMT, thus giving a clue about which group of patients should receive a second-line DMT instead of an engaging in a short course of fingolimod. We suggest that young patients with a high EDSS score fall into this category, but a long disease duration or high relapse rate is not necessarily suggestive of a poor fingolimod response.

Those risk factors are established on linear regression models, which are probably too constrictive to define prognostic models, and are still of no use to predict a quantified outcome at the individual level. As MS databases become larger and deeper [18], using tools like decision-tree models correctly tuned for rare events could be a key to the building of quantified prognostic models accurate enough to guide individual patient care.

Article

References

- [1] Laetitia Barbin, Chloe Rousseau, Natacha Jousset, Romain Casey, Marc Debouverie, Sandra Vukusic, Jerome De Sèze, David Brassat, Sandrine Wiertlewski, Bruno Brochet, Jean Pelletier, Patrick Vermersch, Gilles Edan, Christine Lebrun-Frenay, Pierre Clavelou, Eric Thouvenot, Jean-Philippe Camdessanché, Ayman Tourbah, Bruno Stankoff, Abdullatif Al Khedr, Philippe Cabre, Caroline Papeix, Eric Berger, Olivier Heinzlef, Thomas Debroucker, Thibault Moreau, Olivier Gout, Bertrand Bourre, Alain Créange, Pierre Labauge, Laurent Magy, Gilles Defier, Yohann Foucher, and David A. Laplaud. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology*, 86(8):771–778, February 2016. ISSN 0028-3878, 1526-632X. doi: 10.1212/WNL.0000000000002395.
- [2] Francisco Barrero, Javier Mallada-Frechin, María Luisa Martínez-Ginés, María Eugenia Marzo, Virginia Meca-Lallana, Guillermo Izquierdo, José Ramón Ara, Celia Oreja-Guevara, José Meca-Lallana, Lucía Forero, Irene Sánchez-Vera, María José Moreno, and in representation of the MS NEXT study investigators. Spanish real-world experience with fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: MS NEXT study. *PLOS ONE*, 15(4):e0230846, April 2020. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0230846.
- [3] Jeffrey A. Cohen, Frederik Barkhof, Giancarlo Comi, Hans-Peter Hartung, Bhupendra O. Khatri, Xavier Montalban, Jean Pelletier, Ruggero Capra, Paolo Gallo, Guillermo Izquierdo, Klaus Tiel-Wilck, Ana de Vera, James Jin, Tracy Stites, Stacy Wu, Shreeram Aradhye, and Ludwig Kappos. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 362(5):402–415, February 2010. ISSN 0028-4793. doi: 10.1056/NEJMoa0907839.
- [4] Jeffrey A. Cohen, Nadia Tenenbaum, Alit Bhatt, Ying Zhang, and Ludwig Kappos. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14-year LONGTERMS study results. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 12, September 2019. ISSN 1756-2856. doi: 10.1177/1756286419878324.
- [5] Giancarlo Comi, Carlo Pozzilli, Vincenzo Brescia Morra, Antonio Bertolotto, Francesca Sangalli, Luca Prosperini, Antonio Carotenuto, Pietro Iaffaldano, Marco Capobianco, Delia Colombo, Mihaela Nica, Sara Rizzoli, and Maria Trojano. Effectiveness of fingolimod in real-world relapsing-remitting multiple sclerosis Italian patients: the GENIUS study. *Neurological Sciences*, 41(10):2843–2851, October 2020. ISSN 1590-1874, 1590-3478. doi: 10.1007/s10072-020-04380-y.
- [6] Charlotte Druart, Souraya El Sankari, and Vincent van Pesch. Long-term safety and real-world effectiveness of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Patient Related Outcome Measures*, 9:1–10, December 2017. ISSN 1179-271X. doi: 10.2147/PROM.S122401.
- [7] F. Esposito, L. Ferrè, F. Clarelli, M. A. Rocca, G. Sferruzza, L. Storelli, M. Radaelli, F. Sangalli, L. Moiola, B. Colombo, F. Martinelli Boneschi, G. Comi, M. Filippi, and V. Martinelli. Effectiveness and baseline factors associated to fingolimod response in a real-world study on multiple sclerosis patients. *Journal of Neurology*, 265(4):896–905, April 2018. ISSN 0340-5354, 1432-1459. doi: 10.1007/s00415-018-8791-1.
- [8] Guillermo Izquierdo, Fátima Damas, Maria Dolores Páramo, Juan Luis Ruiz-Peña, and Guillermo Navarro. The real-world effectiveness and safety of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: An observational study. *PLOS ONE*, 12(4):e0176174, April 2017. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0176174.
- [9] Ludwig Kappos, Ernst-Wilhelm Radue, Paul O’Connor, Chris Polman, Reinhard Hohlfeld, Peter Calabresi, Krzysztof Selmaj, Catherine Agoropoulou, Malgorzata Leyk, Lixin Zhang-Auberson, and Pascale Burtin. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 362(5):387–401, February 2010. ISSN 0028-4793, 1533-4406. doi: 10.1056/NEJMoa0909494.
- [10] J. F. Kurtzke. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11):1444–1444, November 1983. ISSN 0028-3878, 1526-632X. doi: 10.1212/WNL.33.11.1444.
- [11] Christine Lebrun-Frenay, Caroline Papeix, Gisela Kobelt, J-M Visy, Marc Coustans, Marc Debouverie, Florian Lamy, B Durand, and I Chouette. Long-term efficacy, safety and tolerability with fingolimod treatment in patients with multiple sclerosis in real-world settings in France: three-year results of the VIRGILE study. ECTRIMS Online Library, December 2018.
- [12] E Nerrant, Pierre Labauge, Bruno Brochet, Eric Thouvenot, J-C Ouallet, Xavier Ayrignac, C Carra-Dallièere, and Giovanni Castellano. Efficacy and safety of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a retrospective French cohort, September 2015.
- [13] Chris H. Polman, Stephen C. Reingold, Brenda Banwell, Michel Clanet, Jeffrey A. Cohen, Massimo Filippi, Kazuo Fujihara, Eva Havrdova, Michael Hutchinson, Ludwig Kappos, Fred D. Lublin, Xavier Montalban, Paul O’Connor, Magnhild Sandberg-Wollheim, Alan J. Thompson, Emmanuelle Waubant, Brian Weinschenker, and Jerry S. Wolinsky. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2):292–302, February 2011. ISSN 03645134. doi: 10.1002/ana.22366.
- [14] R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2020. URL <https://www.R-project.org/>.
- [15] University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Bruce A. C. Cree, Jill A. Hollenbach, Riley Bove, Gina Kirkish, Simone Sacco, Eduardo Caverzasi, Antje Bischof, Tristan Gundel, Alyssa H. Zhu, Nico Papinutto, William A. Stern, Carolyn Bevan, Andrew Romeo, Douglas S. Goodin, Jeffrey M. Gelfand, Jennifer Graves, Ari J. Green, Michael R. Wilson, Scott S. Zamvil, Chao Zhao, Refujia Gomez, Nicholas R. Ragan, Gillian Q. Rush, Patrick Barba, Adam Santaniello, Sergio E. Baranzini, Jorge R. Oksenberg, Roland G. Henry, and Stephen L. Hauser. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 85(5):653–666, May 2019. ISSN 0364-5134, 1531-8249. doi: 10.1002/ana.25463. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.25463>.
- [16] Brandi Vollmer, Daniel Ontaneda, Haleigh Harris, Kavita Nair, Robert A. Bermel, John R. Corboy, Robert J. Fox, Timothy Vollmer, Jeffrey A. Cohen, Enrique Alvarez, and Carrie M. Hersh. Comparative discontinuation, effectiveness, and switching practices of dimethyl fumarate and fingolimod at 36-month follow-up. *Journal of the Neurological Sciences*, 407:116498, December 2019. ISSN 0022-510X. doi: 10.1016/j.jns.2019.116498.
- [17] Regula S. von Allmen, Salome Weiss, Hendrik T. Tevaearai, Christoph Kuemmerli, Christian Tinner, Thierry P. Carrel, Juerg Schmidli, and Florian Dick. Completeness of Follow-Up Determines Validity of Study Findings: Results of a Prospective Repeated Measures Cohort Study. *PLOS ONE*, 10(10):e0140817, October 2015. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0140817.
- [18] Sandra Vukusic, Romain Casey, Fabien Rollot, Bruno Brochet, Jean Pelletier, David-Axel Laplaud, Jérôme De Sèze, François Cotton, Thibault Moreau, Bruno Stankoff, Bertrand Fontaine, Francis Guillemin, Marc Debouverie, and Michel Clanet. Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP): A unique multimodal nationwide MS registry in France. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(1):118–122, January 2020. ISSN 1352-4585, 1477-0970. doi: 10.1177/1352458518815602. URL <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458518815602>.
- [19] Ting Yang, Xin Tian, Chao-Yang Chen, Ling-Yun Ma, Shuang Zhou, Min Li, Ye Wu, Ying Zhou, and Yi-Min Cui. The efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing multiple sclerosis: a meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, December 2019. ISSN 1365-2125. doi: 10.1111/bcp.14198.
- [20] Tjalf Ziemssen, Michael Lang, Björn Tackenberg, Stephan Schmidt, Holger Albrecht, Luisa Klotz, Judith Haas, Christoph Lassek, C. Anne-Marie Couto, John A. Findlay, Christian Cor-

Article

Table 1

Baseline characteristics according to treatment history.

¹ Statistics presented: n (%); median (IQR).

² As first-line DMT : *azathioprine* ($n=6$), *BGC20-0134* ($n=2$), *methotrexate* ($n=4$), *methylprednisolone* ($n=35$), *mycophenolate mofetil* ($n=7$), *placebo* ($n=5$). As second-line DMT: *alemtuzumab* ($n=1$), *cyclophosphamide* ($n=5$), *laquinimod* ($n=1$), *mitoxantrone* ($n=12$).

| Characteristic ¹ | Overall N = 1,227 | Naive N = 116 | First-line DMT N = 759 | Second-line DMT N = 352 |
|--|----------------------|-------------------|---------------------------|----------------------------|
| Female | 888 (72 %) | 83 (72 %) | 547 (72 %) | 258 (73 %) |
| Disease duration, <i>years</i> | 9 (4, 15) | 1 (0, 6) | 9 (4, 14) | 11 (7, 17) |
| Age at fingolimod onset, <i>years</i> | 39 (32, 46) | 40 (27, 48) | 39 (31, 46) | 41 (34, 47) |
| Length of follow-up, <i>months</i> | 50 (31, 71) | 40 (21, 61) | 52 (31, 72) | 53 (38, 71) |
| Number of relapses in the last 24 months | 1 (0, 2) | 2 (1, 2) | 1 (1, 2) | 0 (0, 1) |
| 0 relapse | 375 (31 %) | 19 (16 %) | 162 (21 %) | 194 (55 %) |
| 1 relapse | 409 (33 %) | 37 (32 %) | 286 (38 %) | 86 (24 %) |
| 2 or more relapses | 443 (36 %) | 60 (52 %) | 311 (41 %) | 72 (20 %) |
| EDSS at fingolimod onset | 2.50 (1.50, 3.50) | 2.50 (1.00, 4.00) | 2.00 (1.00, 3.50) | 3.00 (2.00, 4.00) |
| 0 - 3.5 | 948 (77 %) | 84 (72 %) | 630 (83 %) | 234 (66 %) |
| 4.0 - 5.5 | 208 (17 %) | 19 (16 %) | 107 (14 %) | 82 (23 %) |
| 6.0 - 9.5 | 71 (5.8 %) | 13 (11 %) | 22 (2.9 %) | 36 (10 %) |
| Number of DMT used before Fingolimod | 2 (1, 2) | 0 (0, 0) | 1 (1, 2) | 2 (2, 3) |
| Last DMT used before Fingolimod | | | | |
| Naive | 116 (9.5 %) | 116 (100 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) |
| Interferon | 389 (32 %) | 0 (0 %) | 389 (51 %) | 0 (0 %) |
| Glatiramer acetate | 176 (14 %) | 0 (0 %) | 176 (23 %) | 0 (0 %) |
| Dimethyl fumarate | 65 (5.3 %) | 0 (0 %) | 65 (8.6 %) | 0 (0 %) |
| Teriflunomide | 70 (5.7 %) | 0 (0 %) | 70 (9.2 %) | 0 (0 %) |
| Natalizumab | 333 (27 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 333 (95 %) |
| Other ² | 78 (6.4 %) | 0 (0 %) | 59 (7.8 %) | 19 (5.4 %) |
| Switched for inefficacy | 538 (44 %) | 0 (0 %) | 511 (67 %) | 27 (7.7 %) |
| Switched for intolerance | 213 (17 %) | 0 (0 %) | 149 (20 %) | 64 (18 %) |
| Switch was scheduled | 363 (30 %) | 0 (0 %) | 124 (16 %) | 239 (68 %) |
| Switch reason is unknown | 103 (8.4 %) | 0 (0 %) | 22 (2.9 %) | 81 (23 %) |
| Gd+ lesions on last MRI | | | | |
| No | 561 (46 %) | 38 (33 %) | 325 (43 %) | 198 (56 %) |
| Yes | 281 (23 %) | 36 (31 %) | 211 (28 %) | 34 (9.7 %) |
| Unknown | 385 (31 %) | 42 (36 %) | 223 (29 %) | 120 (34 %) |

Article

Table 2

Comparison of the AAR evolution after fingolimod initiation according to the treatment history.

¹ Statistics presented: mean (95 % CI).

² Statistical tests performed: Kruskal-Wallis test.

³ False discovery rate correction for multiple testing.

| Time period | Overall ¹ N = 1,227 | Naive ¹ N = 116 | First-line DMT ¹ N = 759 | Second-line DMT ¹ N = 352 | p-value ² | q-value ³ |
|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|----------------------|----------------------|
| 24 months before baseline | 0.63 (0.60-0.67) | 0.77 (0.68-0.86) | 0.72 (0.68-0.76) | 0.40 (0.34-0.47) | <0.001 | <0.001 |
| 0 - 12 months | 0.30 (0.27-0.34) | 0.32 (0.21-0.43) | 0.24 (0.20-0.29) | 0.42 (0.34-0.49) | <0.001 | <0.001 |
| 0 - 24 months | 0.29 (0.26-0.31) | 0.32 (0.22-0.43) | 0.24 (0.21-0.27) | 0.38 (0.32-0.43) | <0.001 | <0.001 |
| 0 - 36 months | 0.28 (0.25-0.30) | 0.32 (0.23-0.42) | 0.24 (0.21-0.27) | 0.35 (0.30-0.40) | <0.001 | <0.001 |
| 0 - 48 months | 0.27 (0.24-0.29) | 0.27 (0.17-0.37) | 0.24 (0.21-0.27) | 0.32 (0.28-0.37) | 0.001 | 0.002 |
| 0 - 60 months | 0.26 (0.24-0.29) | 0.30 (0.19-0.41) | 0.24 (0.21-0.27) | 0.31 (0.26-0.36) | 0.021 | 0.021 |
| <i>Skilling-Mack statistic</i> | 426.2 | 52.2 | 531.3 | 10.7 | | |
| <i>p-value</i> | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.057 | | |

Article

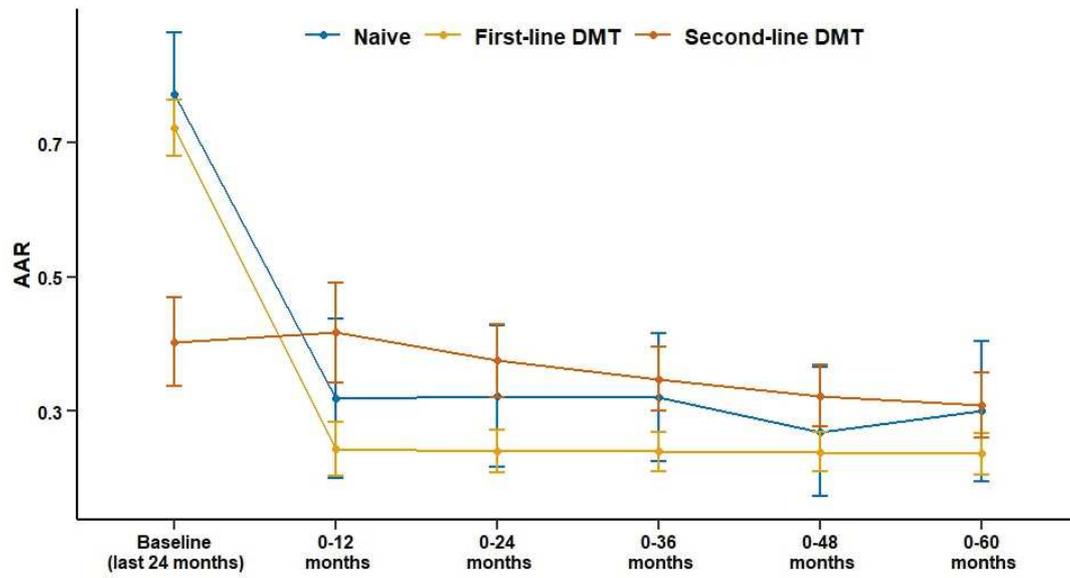


Figure 1

Evolution of the AAR after fingolimod introduction according to treatment history. Error bars represent the 95% confidence interval of the mean.

Article

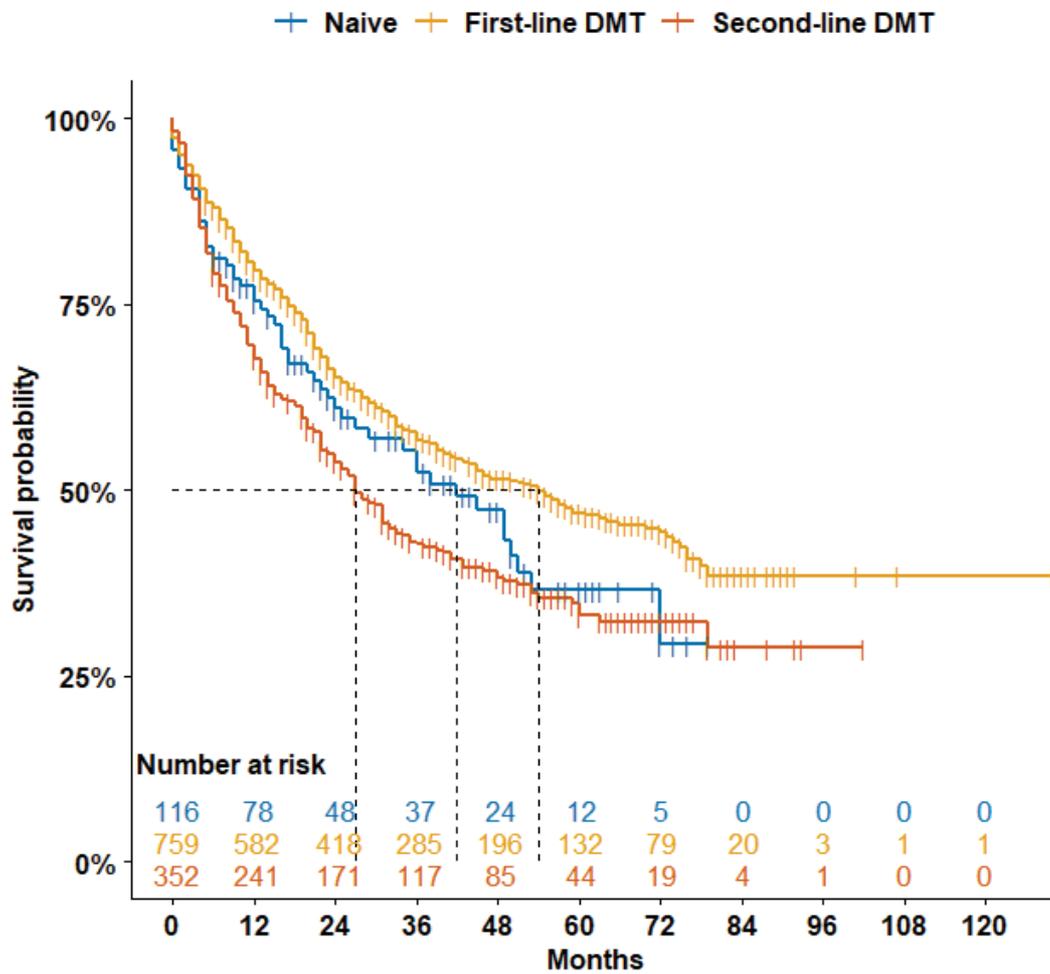


Figure 2

Univariate Kaplan-Meier estimator of relapse-free survival after fingolimod initiation, according to treatment history.

Article

Table 3

Risk factors associated with relapse after fingolimod initiation.

¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

² Includes : alemtuzumab, azathioprine, BGC20-0134, cyclophosphamide, laquinimod, methotrexate, methylprednisolone, mitoxantrone, mycophenolate mofetil, placebo.

| Characteristic | Univariate Analysis | | | Multivariate Analysis | | |
|--|---------------------|---------------------|---------|-----------------------|---------------------|---------|
| | HR ¹ | 95% CI ¹ | p-value | HR ¹ | 95% CI ¹ | p-value |
| Males | 0.69 | 0.57, 0.84 | <0.001 | 0.70 | 0.58, 0.85 | <0.001 |
| Disease duration, <i>years</i> | 0.99 | 0.98, 1.00 | 0.044 | 0.99 | 0.98, 1.01 | 0.21 |
| Age at fingolimod onset, <i>years</i> | 0.99 | 0.98, 0.99 | <0.001 | 0.98 | 0.98, 0.99 | 0.001 |
| Number of relapses in the last 24 months | 1.22 | 1.14, 1.29 | <0.001 | 1.21 | 1.14, 1.29 | <0.001 |
| EDSS at fingolimod onset, <i>+1.0 unit</i> | 1.13 | 1.08, 1.18 | <0.001 | 1.13 | 1.08, 1.19 | <0.001 |
| Number of DMT used before fingolimod | 1.14 | 1.06, 1.22 | <0.001 | 1.18 | 1.08, 1.30 | <0.001 |
| Last DMT used before fingolimod | | | | | | |
| <i>Interferon - reference</i> | — | — | | — | — | |
| <i>Glatiramer acetate</i> | 1.02 | 0.79, 1.32 | 0.9 | 0.96 | 0.74, 1.26 | 0.79 |
| <i>Dimethyl fumarate</i> | 1.01 | 0.66, 1.55 | >0.9 | 1.02 | 0.66, 1.57 | 0.94 |
| <i>Teriflunomide</i> | 0.83 | 0.52, 1.32 | 0.4 | 0.75 | 0.47, 1.19 | 0.22 |
| <i>Natalizumab</i> | 1.48 | 1.22, 1.81 | <0.001 | 1.50 | 1.14, 1.98 | 0.004 |
| <i>Naive</i> | 1.24 | 0.92, 1.67 | 0.2 | 1.60 | 1.02, 2.50 | 0.041 |
| <i>Other²</i> | 0.95 | 0.66, 1.35 | 0.8 | 0.84 | 0.55, 1.27 | 0.40 |
| Switched for inefficacy | 0.90 | 0.76, 1.05 | 0.2 | 1.17 | 0.85, 1.60 | 0.34 |
| Switched for intolerance | 1.02 | 0.83, 1.25 | 0.8 | 1.09 | 0.81, 1.47 | 0.57 |
| Switch was scheduled | 1.08 | 0.91, 1.28 | 0.4 | 1.07 | 0.80, 1.44 | 0.65 |
| Switch reason is unknown | 1.15 | 0.88, 1.50 | 0.3 | 1.00 | 0.72, 1.37 | 0.99 |
| Gd+ lesions on last MRI | | | | | | |
| <i>No - reference</i> | — | — | | — | — | |
| <i>Yes</i> | 1.01 | 0.82, 1.24 | >0.9 | 1.13 | 0.91, 1.40 | 0.28 |
| <i>Unknown</i> | 1.23 | 1.03, 1.47 | 0.024 | 1.20 | 1.00, 1.44 | 0.047 |

Article

Table 4

Comparison of the EDSS evolution after fingolimod initiation according to the treatment history.

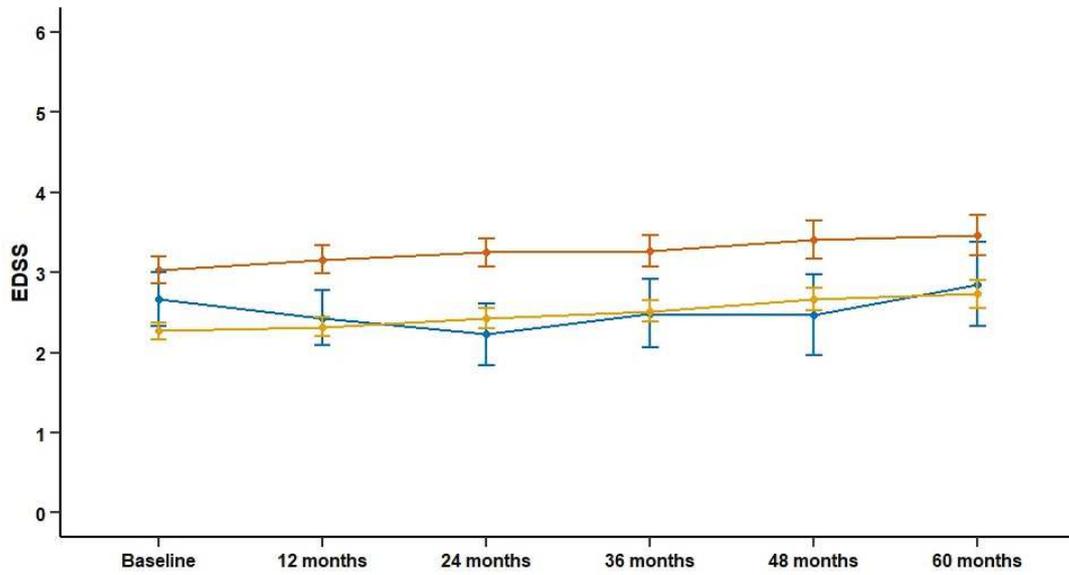
¹ Statistics presented: mean (95 % CI).

² Statistical tests performed: Kruskal-Wallis test.

³ False discovery rate correction for multiple testing.

| Time point | Overall¹ N = 1,227 | Naive¹ N = 116 | First-line DMT¹ N = 759 | Second-line DMT¹ N = 352 | p-value² | q-value³ |
|--------------------------------|---|-------------------------------------|--|---|----------------------------|----------------------------|
| EDSS baseline | 2.5 (2,4-2,6) | 2.7 (2,3-3,0) | 2.3 (2,2-2,4) | 3.0 (2,9-3,2) | <0.001 | <0.001 |
| at 12 months | 2.6 (2,5-2,7) | 2.4 (2,1-2,8) | 2.3 (2,2-2,4) | 3.2 (3,0-3,3) | <0.001 | <0.001 |
| at 24 months | 2.7 (2,5-2,8) | 2.2 (1,9-2,6) | 2.4 (2,3-2,6) | 3.2 (3,1-3,4) | <0.001 | <0.001 |
| at 36 months | 2.7 (2,6-2,9) | 2.5 (2,1-2,9) | 2.5 (2,4-2,7) | 3.3 (3,1-3,5) | <0.001 | <0.001 |
| at 48 months | 2.9 (2,8-3,0) | 2.5 (2,0-3,0) | 2.7 (2,5-2,8) | 3.4 (3,2-3,6) | <0.001 | <0.001 |
| at 60 months | 3.0 (2,8-3,1) | 2.9 (2,3-3,4) | 2.7 (2,6-2,9) | 3.5 (3,2-3,7) | <0.001 | <0.001 |
| <i>Skilling-Mack statistic</i> | 49.2 | 8.4 | 26.3 | 30.9 | | |
| <i>p-value</i> | <0.001 | 0.13 | <0.001 | <0.001 | | |

Article

**Figure 3**

Evolution of the EDSS after fingolimod introduction according to treatment history. Error bars represent the 95 % confidence interval of the mean.

Article

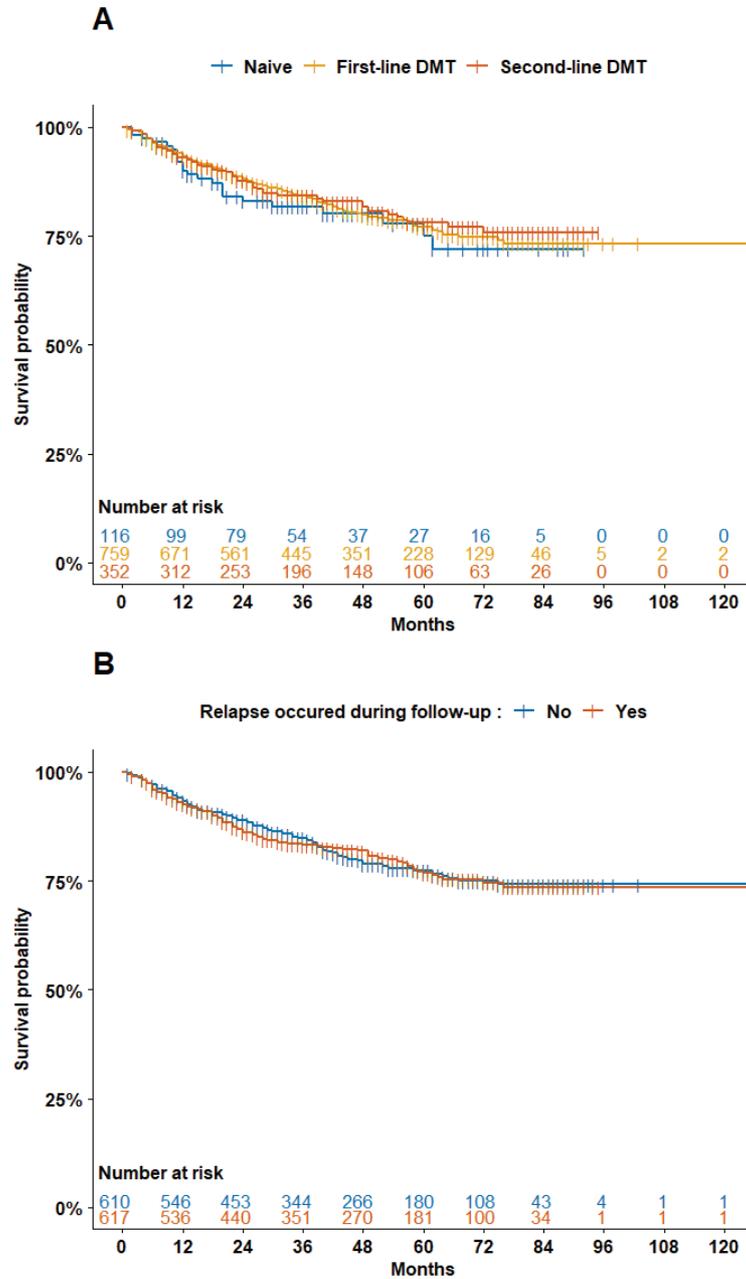


Figure 4

Univariate Kaplan-Meier estimator of EDSS progression-free survival after fingolimod introduction according to A) treatment history or B) occurrence of a relapse during the follow-up.

Article

Table 5

Risk factors associated with irreversible EDSS progression.

¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

² Includes : alemtuzumab, azathioprine, BGC20-0134, cyclophosphamide, laquinimod, methotrexate, methylprednisolone, mitoxantrone, mycophenolate mofetil, placebo.

| Characteristic | Univariate Analysis | | | Multivariate Analysis | | |
|--|---------------------|---------------------|--------------|-----------------------|---------------------|--------------|
| | HR ¹ | 95% CI ¹ | p-value | HR ¹ | 95% CI ¹ | p-value |
| Males | 0.67 | 0.49, 0.91 | 0.011 | 0.67 | 0.49, 0.91 | 0.011 |
| Disease duration, <i>years</i> | 0.99 | 0.97, 1.00 | 0.15 | 0.99 | 0.97, 1.02 | 0.64 |
| Age at fingolimod onset, <i>years</i> | 0.99 | 0.98, 1.00 | 0.064 | 0.99 | 0.98, 1.01 | 0.21 |
| Number of relapses in the last 24 months | 1.06 | 0.96, 1.18 | 0.2 | 1.02 | 0.91, 1.14 | 0.74 |
| EDSS at fingolimod onset, <i>+1.0 unit</i> | 0.98 | 0.91, 1.07 | 0.7 | 1.01 | 0.92, 1.11 | 0.82 |
| Number of DMT used before fingolimod | 1.01 | 0.90, 1.13 | 0.9 | 1.07 | 0.92, 1.26 | 0.38 |
| Last DMT used before fingolimod | | | | | | |
| <i>Interferon - reference</i> | — | — | | — | — | |
| <i>Glatiramer acetate</i> | 1.20 | 0.81, 1.78 | 0.4 | 1.20 | 0.80, 1.80 | 0.39 |
| <i>Dimethyl fumarate</i> | 1.52 | 0.89, 2.58 | 0.12 | 1.48 | 0.85, 2.58 | 0.16 |
| <i>Teriflunomide</i> | 0.79 | 0.41, 1.53 | 0.5 | 0.68 | 0.35, 1.33 | 0.26 |
| <i>Natalizumab</i> | 1.04 | 0.74, 1.46 | 0.8 | 1.05 | 0.64, 1.73 | 0.84 |
| <i>Naive</i> | 1.22 | 0.76, 1.95 | 0.4 | 1.38 | 0.67, 2.84 | 0.39 |
| <i>Other²</i> | 0.87 | 0.47, 1.61 | 0.7 | 0.77 | 0.37, 1.58 | 0.47 |
| Switched for inefficacy | 1.08 | 0.83, 1.39 | 0.6 | 1.12 | 0.67, 1.89 | 0.66 |
| Switched for intolerance | 0.86 | 0.60, 1.22 | 0.4 | 0.87 | 0.53, 1.43 | 0.58 |
| Switch was scheduled | 0.97 | 0.73, 1.29 | 0.8 | 1.06 | 0.64, 1.74 | 0.83 |
| Switch reason is unknown | 0.93 | 0.58, 1.49 | 0.8 | 1.01 | 0.57, 1.78 | 0.97 |
| Gd+ lesions on last MRI | | | | | | |
| <i>No - reference</i> | — | — | | — | — | |
| <i>Yes</i> | 1.07 | 0.78, 1.47 | 0.7 | 1.07 | 0.77, 1.48 | 0.69 |
| <i>Unknown</i> | 0.72 | 0.53, 0.99 | 0.043 | 0.72 | 0.53, 0.99 | 0.045 |

Article

Table 6

Fingolimod interruption reasons according to treatment history.

¹ Statistics presented: n (%); median (95 % CI)

² Including : azathioprine, BGC20-0134, methotrexate, methylprednisolone, mycophenolate mofetil, placebo.

| | Overall ¹ N = 1227 | Naive ¹ N = 116 | First-line DMT ¹ N = 759 | Second-line DMT ¹ N = 352 |
|--|----------------------------------|-------------------------------|--|---|
| Median fingolimod duration, <i>months</i> | 76 (67-NA) | 59 (43-NA) | <i>not reached</i> | 61 (52-76) |
| Stopped Fingolimod | 458 (37,3 %) | 45 (38,8 %) | 250 (32,9 %) | 163 (46,3 %) |
| <i>Among them :</i> | | | | |
| Fingolimod treatment duration, <i>months</i> | 24 (14-40) | 22 (13-36) | 25 (15-41) | 21 (12-36) |
| Stopped for inefficacy | 214 (47 %) | 28 (62 %) | 103 (41 %) | 83 (51 %) |
| Stopped for intolerance | 128 (28 %) | 6 (13 %) | 72 (29 %) | 50 (31 %) |
| Stop was scheduled | 128 (28 %) | 11 (24 %) | 79 (32 %) | 38 (23 %) |
| Stop reason is unknown | 19 (4.1 %) | 2 (4.4 %) | 10 (4.0 %) | 7 (4.3 %) |
| Time to first relapse post-fingolimod, <i>months</i> | 26 (19-34) | 28 (14-NA) | 30 (20-NA) | 18 (13-30) |
| Next treatment | | | | |
| <i>Natalizumab</i> | 130 (37 %) | 22 (61 %) | 81 (45 %) | 27 (20 %) |
| <i>anti-CD20</i> | 55 (16 %) | 2 (5.6 %) | 24 (13 %) | 29 (21 %) |
| <i>Alemtuzumab</i> | 27 (7.7 %) | 2 (5.6 %) | 3 (1.7 %) | 22 (16 %) |
| <i>Interferon</i> | 9 (2.6 %) | 1 (2.8 %) | 8 (4.4 %) | 0 (0 %) |
| <i>Glatiramer acetate</i> | 9 (2.6 %) | 1 (2.8 %) | 6 (3.3 %) | 2 (1.5 %) |
| <i>Dimethyl fumarate</i> | 44 (13 %) | 4 (11 %) | 25 (14 %) | 15 (11 %) |
| <i>Teriflunomide</i> | 16 (4.6 %) | 2 (5.6 %) | 9 (5.0 %) | 5 (3.7 %) |
| <i>Biotin</i> | 17 (4.8 %) | 0 (0 %) | 4 (2.2 %) | 13 (9.6 %) |
| <i>Other²</i> | 44 (13 %) | 2 (5.6 %) | 20 (11 %) | 22 (16 %) |
| <i>Unknown</i> | 107 (13 %) | 9 (20 %) | 70 (28 %) | 28 (17 %) |

Article

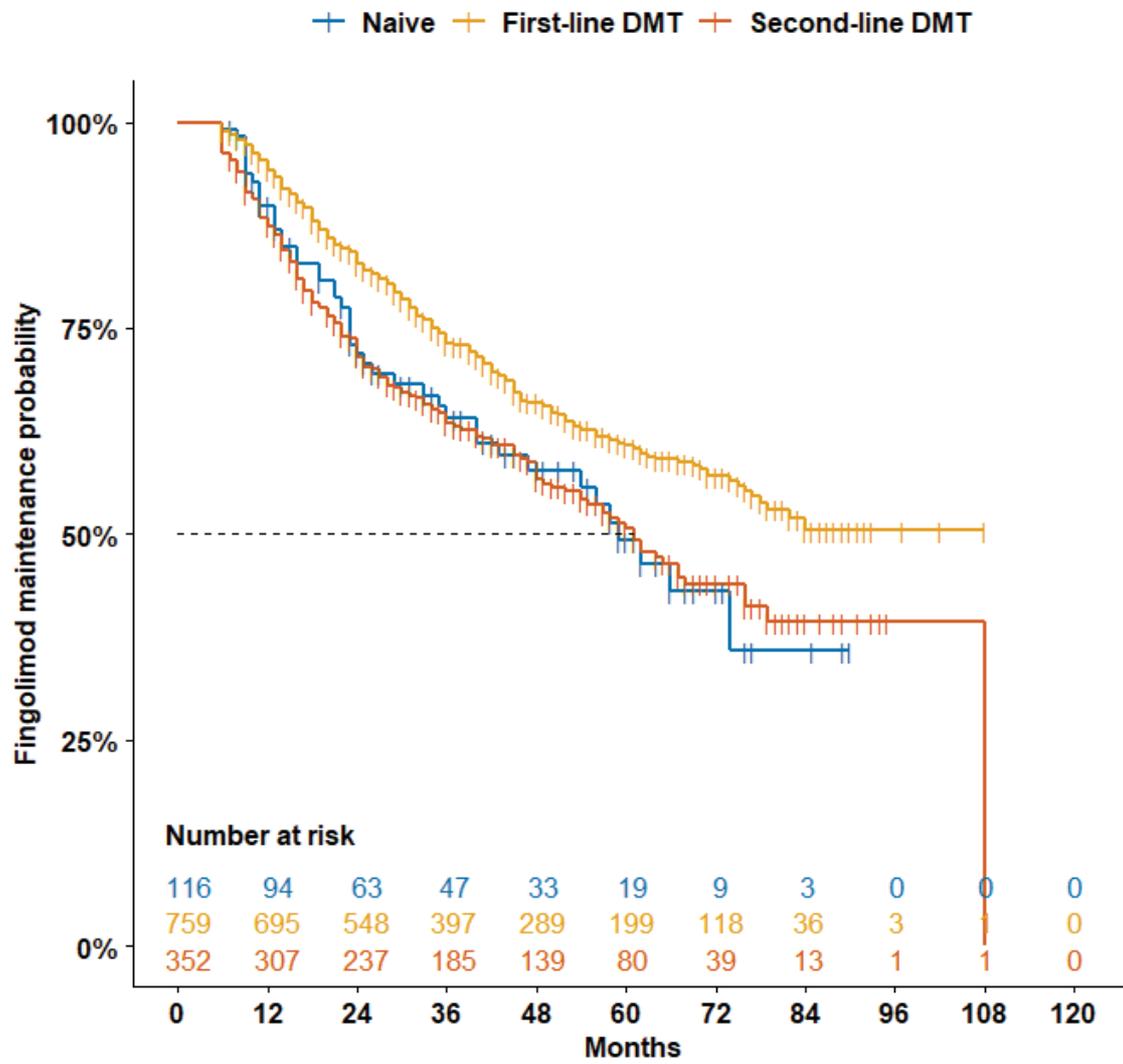


Figure 5

Univariate Kaplan-Meier estimator of the time to fingolimod interruption according to previous disease-modifying treatment.

Article

Table 7

Baseline risk factors associated with fingolimod discontinuation.

¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

² Includes : alemtuzumab, azathioprine, BGC20-0134, cyclophosphamide, laquinimod, methotrexate, methylprednisolone, mitoxantrone, mycophenolate mofetil, placebo.

| Characteristic | Univariate Analysis | | | Multivariate Analysis | | |
|--|---------------------|---------------------|------------------|-----------------------|---------------------|------------------|
| | HR ¹ | 95% CI ¹ | p-value | HR ¹ | 95% CI ¹ | p-value |
| Males | 0.76 | 0.61, 0.94 | 0.012 | 0.78 | 0.63, 0.97 | 0.026 |
| Disease duration, <i>years</i> | 0.97 | 0.96, 0.99 | <0.001 | 0.98 | 0.96, 0.99 | 0.009 |
| Age at fingolimod onset, <i>years</i> | 0.98 | 0.97, 0.99 | <0.001 | 0.98 | 0.97, 0.99 | <0.001 |
| Number of relapses in the last 24 months | 1.11 | 1.03, 1.19 | 0.004 | 1.08 | 1.00, 1.16 | 0.046 |
| EDSS at fingolimod onset, <i>+1.0 unit</i> | 1.11 | 1.05, 1.17 | <0.001 | 1.16 | 1.09, 1.23 | <0.001 |
| Number of DMT used before fingolimod | 1.07 | 0.99, 1.16 | 0.10 | 1.08 | 0.97, 1.21 | 0.16 |
| Last DMT used before fingolimod | | | | | | |
| <i>Interferon - reference</i> | — | — | | — | — | |
| <i>Glatiramer acetate</i> | 1.03 | 0.76, 1.39 | 0.8 | 1.05 | 0.77, 1.44 | 0.74 |
| <i>Dimethyl fumarate</i> | 1.31 | 0.78, 2.20 | 0.3 | 0.22 | 0.71, 2.08 | 0.47 |
| <i>Teriflunomide</i> | 1.26 | 0.74, 2.16 | 0.4 | 1.22 | 0.71, 2.11 | 0.48 |
| <i>Natalizumab</i> | 1.54 | 1.23, 1.94 | <0.001 | 1.66 | 1.19, 2.31 | 0.003 |
| <i>Naive</i> | 1.54 | 1.10, 2.16 | 0.012 | 1.76 | 1.06, 2.91 | 0.029 |
| <i>Other²</i> | 1.07 | 0.72, 1.60 | 0.7 | 1.04 | 0.64, 1.67 | 0.88 |
| Switched for inefficacy | 0.81 | 0.67, 0.98 | 0.028 | 1.13 | 0.79, 1.62 | 0.50 |
| Switched for intolerance | 1.22 | 0.97, 1.53 | 0.095 | 1.28 | 0.92, 1.78 | 0.14 |
| Switch was scheduled | 1.05 | 0.86, 1.27 | 0.6 | 1.03 | 0.74, 1.43 | 0.86 |
| Switch reason is unknown | 1.02 | 0.75, 1.39 | >0.9 | 0.91 | 0.62, 1.34 | 0.64 |
| Gd+ lesions on last MRI | | | | | | |
| <i>No - reference</i> | — | — | | — | — | |
| <i>Yes</i> | 0.92 | 0.72, 1.16 | 0.5 | 0.99 | 0.77, 1.26 | 0.92 |
| <i>Unknown</i> | 0.94 | 0.76, 1.16 | 0.6 | 0.93 | 0.75, 1.16 | 0.51 |

Article

Table 8

Baseline risk factors associated with switch to second line after fingolimod initiation.

¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

² Includes : azathioprine, BGC20-0134, methotrexate, methylprednisolone, mycophenolate mofetil, placebo.

| Characteristic | Univariate Analysis | | | Multivariate Analysis | | |
|--|---------------------|---------------------|----------------|-----------------------|---------------------|----------------|
| | HR ¹ | 95% CI ¹ | p-value | HR ¹ | 95% CI ¹ | p-value |
| Males | 0.79 | 0.54, 1.17 | 0.2 | 0.76 | 0.51, 1.13 | 0.17 |
| Disease duration, <i>years</i> | 0.95 | 0.92, 0.97 | < 0.001 | 0.98 | 0.95, 1.01 | 0.17 |
| Age at fingolimod onset, <i>years</i> | 0.69 | 0.95, 0.98 | < 0.001 | 0.96 | 0.94, 0.98 | < 0.001 |
| Number of relapses in the last 24 months | 1.24 | 1.09, 1.42 | 0.001 | 1.12 | 0.97, 1.30 | 0.13 |
| EDSS at fingolimod onset, <i>+1.0 unit</i> | 1.10 | 0.99, 1.23 | 0.070 | 1.25 | 1.11, 1.40 | < 0.001 |
| Number of DMT used before fingolimod | 0.82 | 0.68, 0.99 | 0.036 | 0.96 | 0.74, 1.24 | 0.73 |
| Last DMT used before fingolimod | | | | | | |
| <i>Interferon - Reference</i> | — | — | | — | — | |
| <i>Glatiramer acetate</i> | 1.16 | 0.74, 1.81 | 0.5 | 1.33 | 0.83, 2.15 | 0.24 |
| <i>Dimethyl fumarate</i> | 1.35 | 0.61, 2.97 | 0.5 | 1.37 | 0.60, 3.14 | 0.49 |
| <i>Teriflunomide</i> | 2.01 | 1.01, 3.97 | 0.046 | 2.05 | 1.01, 4.19 | 0.048 |
| <i>Naive</i> | 2.18 | 1.38, 3.44 | < 0.001 | 1.89 | 0.72, 4.95 | 0.20 |
| <i>Other²</i> | 0.45 | 0.16, 1.25 | 0.13 | 0.71 | 0.22, 2.24 | 0.56 |
| Switched for inefficacy | 0.96 | 0.68, 1.36 | 0.8 | 1.12 | 0.52, 2.43 | 0.77 |
| Switched for intolerance | 0.97 | 0.61, 1.54 | 0.9 | 1.18 | 0.58, 2.41 | 0.64 |
| Switched was scheduled | 0.48 | 0.26, 0.87 | 0.015 | 0.70 | 0.29, 1.69 | 0.43 |
| Switch reason is unknown | 0.81 | 0.26, 2.54 | 0.7 | 1.07 | 0.27, 4.25 | 0.92 |
| Gd+ lesions on last MRI | | | | | | |
| <i>No - reference</i> | — | — | | — | — | |
| <i>Yes</i> | 1.42 | 0.96, 2.10 | 0.077 | 1.40 | 0.94, 2.07 | 0.10 |
| <i>Unknown</i> | 0.96 | 0.62, 1.48 | 0.9 | 1.00 | 0.64, 1.56 | 0.99 |

Article

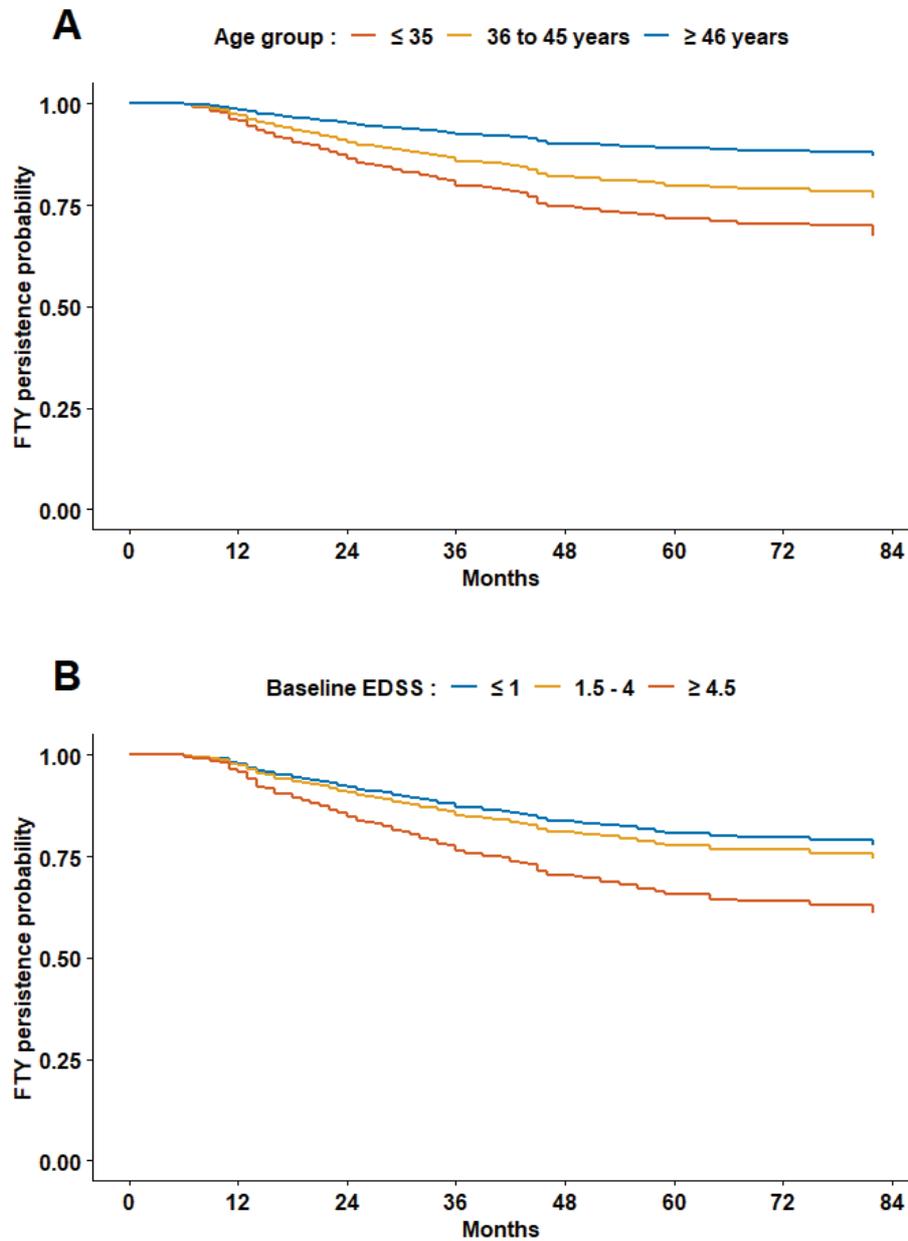


Figure 6

Marginal-adjusted Cox model curves of the risk of second line switch after fingolimod initiation, in previously naive or first-line DMT treated patients, according to age (A) or EDSS at baseline (B).

Article

Supplementary table A

Baseline characteristics of patients according to the time period of fingolimod introduction.

¹ Statistics presented: n (%); median (IQR).

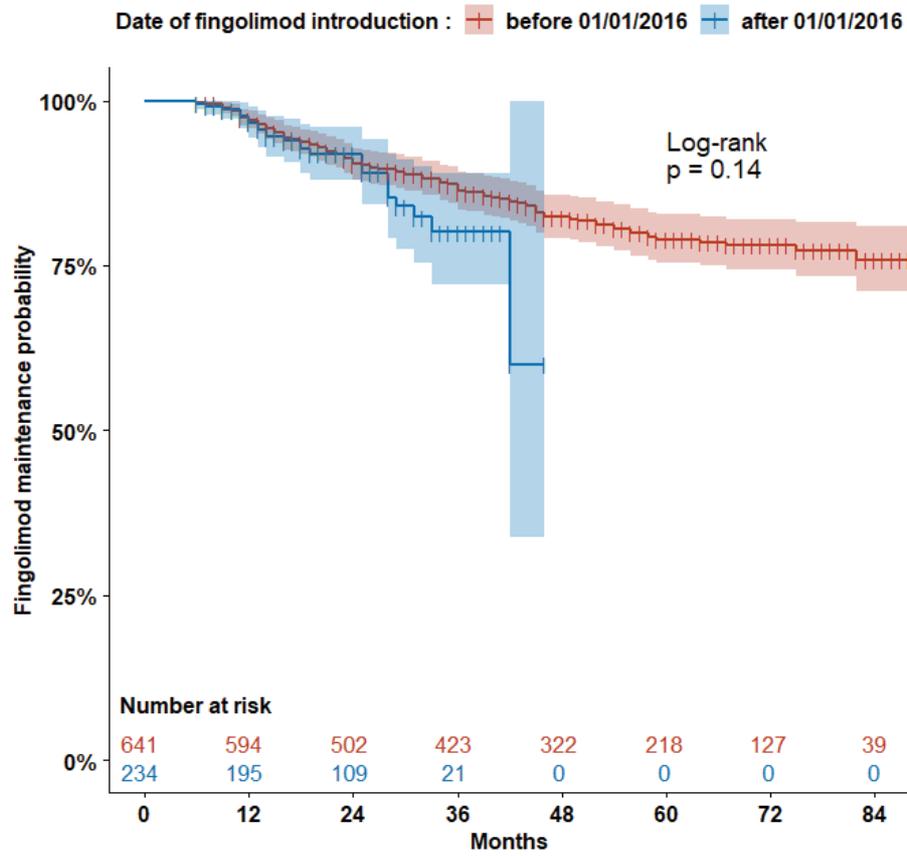
² Early adopters : fingolimod introduced before 01/01/2016. Late adopters : after 01/01/2016.

³ Statistical tests performed: chi-square test of independence; Wilcoxon rank-sum test.

⁴ Other : *alemtuzumab* (n=1), *azathioprine* (n=6), *BGC20-0134* (n=2), *cyclophosphamide* (n=5), *laquinimod* (n=1), *methotrexate* (n=4), *methylprednisolone* (n=35), *mitoxantrone* (n=12), *mycophenolate mofetil* (n=7), *placebo* (n=5).

| Characteristic ¹ | Early adopters ² | Late adopters ² | p-value ³ |
|--|-----------------------------|----------------------------|----------------------|
| | N = 937 | N = 290 | |
| Female | 678 (72 %) | 210 (72 %) | >0.9 |
| Disease duration, <i>years</i> | 9 (5, 15) | 8 (3, 10) | <0.001 |
| Age at fingolimod onset, <i>years</i> | 40 (32, 46) | 38 (30, 46) | 0.11 |
| Number of relapses in the last 24 months | 1 (0, 2) | 1 (0, 2) | 0.6 |
| <i>0 relapse</i> | 289 (31 %) | 86 (30 %) | |
| <i>1 relapse</i> | 307 (33 %) | 102 (35 %) | |
| <i>2 or more relapses</i> | 341 (36 %) | 102 (35 %) | |
| EDSS at fingolimod onset | 2.50 (1.50, 4.00) | 2.00 (1.00, 3.00) | <0.001 |
| <i>0 - 3.5</i> | 695 (74 %) | 253 (87 %) | |
| <i>4.0 - 5.5</i> | 179 (19 %) | 29 (10 %) | |
| <i>6.0 - 9.5</i> | 63 (6.7 %) | 8 (2.8 %) | |
| Number of DMT used before Fingolimod | 2 (1, 2) | 1 (1, 2) | 0.068 |
| Last DMT used before Fingolimod | | | <0.001 |
| <i>Naïve</i> | 84 (9.0 %) | 32 (11 %) | |
| <i>Interferon</i> | 341 (36 %) | 48 (17 %) | |
| <i>Glatiramer acetate</i> | 145 (15 %) | 31 (11 %) | |
| <i>Dimethyl fumarate</i> | 12 (1.3 %) | 53 (18 %) | |
| <i>Teriflunomide</i> | 7 (0.7 %) | 63 (22 %) | |
| <i>Natalizumab</i> | 282 (30 %) | 51 (18 %) | |
| <i>Other⁴</i> | 66 (7.0 %) | 12 (4.1 %) | |
| Switched for inefficacy | 398 (42 %) | 140 (48 %) | 0.095 |
| Switched for intolerance | 152 (16 %) | 61 (21 %) | 0.072 |
| Switch was scheduled | 299 (32 %) | 64 (22 %) | 0.002 |
| Switch reason is unknown | 92 (9.8 %) | 11 (3.8 %) | 0.002 |
| Gd+ lesions on last MRI | | | 0.031 |
| <i>No</i> | 425 (45 %) | 136 (47 %) | |
| <i>Yes</i> | 202 (22 %) | 79 (27 %) | |
| <i>Unknown</i> | 310 (33 %) | 75 (26 %) | |

Article



Supplementary figure A

Univariate Kaplan-Meier estimator of the time to switch to a second-line DMT after fingolimod initiation, in previously naive or first-line DMT treated patients, according to the date of fingolimod introduction.

Bibliographie

- [1] Newton I. *Philosophiae naturalis principia mathematica*. Londini ed. ; 1687.
- [2] Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019 Mar ;18(3) :269–285.
- [3] Marrie RA, Yu N, Blanchard J, Leung S, Elliott L. The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology*. 2010 Feb ;74(6) :465–471.
- [4] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis : 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018 Feb ;17(2) :162–173.
- [5] Petruzzo M, Palladino R, Nardone A, Nozzolillo A, Servillo G, Orlando V, et al. The impact of diagnostic criteria and treatments on the 20-year costs for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020 Feb ;38 :101514.
- [6] Foulon S, Weill A, Maura G, Dalichampt M, Debouverie M, Moreau T. Prévalence de la sclérose en plaques en France en 2012 et mortalité associée en 2013 à partir des données du Sniiram-PMSI. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2015 Mar ;63 :S17–S18.

- [7] Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T. Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française. *Revue Neurologique*. 2009 Aug ;165(8-9) :671–675.
- [8] Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J, the MSCOI Study Group, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017 Jul ;23(8) :1123–1136.
- [9] Lefeuvre D, Rudant J, Foulon S, Weill A, Alla F. Coût de la sclérose en plaques en France : description des différents postes de dépenses à partir des bases de données de l'assurance maladie. *Revue Neurologique*. 2016 Apr ;172 :A84.
- [10] Charcot JM. Sclérose en plaques généralisées du cerveau et de la moelle épinière. In : *Comptes Rendus des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*. vol. 5. adrien delahaye ed. Paris ; 1869. p. 13–14.
- [11] Lassmann H, Raine CS, Antel J, Prineas JW. Immunopathology of multiple sclerosis : report on an international meeting held at the Institute of Neurology of the University of Vienna. *Journal of Neuroimmunology*. 1998 Jun ;86(2) :213–217.
- [12] Babbe H, Roers A, Waisman A, Lassmann H, Goebels N, Hohlfeld R, et al. Clonal Expansions of Cd8+ T Cells Dominate the T Cell Infiltrate in Active Multiple Sclerosis Lesions as Shown by Micromanipulation and Single Cell Polymerase Chain Reaction. *The Journal of Experimental Medicine*. 2000 Aug ;192(3) :393–404.
- [13] Choi SR, Howell OW, Carassiti D, Magliozzi R, Gveric D, Muraro PA, et al. Meningeal inflammation plays a role in the pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2012 Oct ;135(10) :2925–2937.
- [14] Machado-Santos J, Saji E, Tröscher AR, Paunovic M, Liblau R, Gabriely G, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain*. 2018 Jul ;141(7) :2066–2082.

- [15] Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis : The 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul ;83(3) :278–286.
- [16] 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*. 2010 Jul ;133(7) :1900–1913. Available from : <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awq076>.
- [17] Charcot JM. Oeuvres complètes de J. M. Charcot. Tome 1. Leçons sur les maladies du système nerveux / recueillies et publiées par Bourneville. Bureaux du progrès médical ed. Paris ; 1892.
- [18] Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain*. 1980 ;103(2) :281–300.
- [19] MacLean AR. Mortality and Disability in Multiple Sclerosis ; A Statistical Estimate of Prognosis. *Journal of the American Medical Association*. 1951 Aug ;146(15) :1367.
- [20] Frerichs FT. Ueber Hirnsklerose. In : *Archiv für die gesammte Medicin*. vol. 10. friedrich mauke ed. Jena ; 1849. p. 334–350.
- [21] 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. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1965 ;122(1) :552–568.
- [22] Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis : Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*. 1983 Mar ;13(3) :227–231.

- [23] Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen FF, Gingele S, Sühs KW, Wattjes MP, et al. Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2019 Mar ;10 :188.
- [24] Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, Applebee A, Skidd PM, Howard DB, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis : A multicenter study. *Neurology*. 2016 Sep ;87(13) :1393–1399.
- [25] Lumley R, Davenport R, Williams A. Most Scottish neurologists do not apply the 2010 McDonald criteria when diagnosing multiple sclerosis. *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2015 ;45(1) :23–26.
- [26] Kurtzke JF. A New Scale for Evaluating Disability in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1955 Aug ;5(8) :580–580.
- [27] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov ;33(11) :1444–1444.
- [28] Harwood RH, Rogers A, Dickinson E, Ebrahim S. Measuring handicap : the London Handicap Scale, a new outcome measure for chronic disease. *Quality and Safety in Health Care*. 1994 Mar ;3(1) :11–16.
- [29] Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J, et al. Recommendations from the national multiple sclerosis society clinical outcomes assessment task force. *Annals of Neurology*. 1997 Sep ;42(3) :379–382.
- [30] Roxburgh RHSR, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, Vukusic S, et al. Multiple Sclerosis Severity Score : Using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology*. 2005 Apr ;64(7) :1144–1151.
- [31] Charlson R, Herbert J, Kister I. Severity Grading in Multiple Sclerosis : A Proposal. *International Journal of MS Care*. 2016 Sep ;18(5) :265–270.

- [32] Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain*. 1993 Feb ;116(1) :117–134. Publisher : Oxford Academic.
- [33] Janzen W, Turpin KVL, Warren SA, Marrie RA, Warren KG. Change in the Health-Related Quality of Life of Multiple Sclerosis Patients over 5 Years. *International Journal of MS Care*. 2013 Apr ;15(1) :46–53.
- [34] Gotta M, Mayer CA, Huebner J. Use of complementary and alternative medicine in patients with multiple sclerosis in Germany. *Complementary Therapies in Medicine*. 2018 Feb ;36 :113–117.
- [35] Kim S, Chang L, Weinstock-Guttman B, Gandhi S, Jakimovski D, Carl E, et al. Complementary and Alternative Medicine Usage by Multiple Sclerosis Patients : Results from a Prospective Clinical Study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2018 Jun ;24(6) :596–602.
- [36] Mantia LL, Pietrantonj CD, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 ;(11). Publisher : John Wiley & Sons, Ltd.
- [37] Rice GP, Incorvaia B, Munari LM, Ebers G, Polman C, D’Amico R, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001 ;(4). Publisher : John Wiley & Sons, Ltd.
- [38] Mantia LL, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 ;(5). Publisher : John Wiley & Sons, Ltd.
- [39] Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Pietrantonj CD, et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 ;(10). Publisher : John Wiley & Sons, Ltd.

- [40] Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2008 Feb ;358(7) :676–688.
- [41] Hawker K, O’Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis : Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Annals of Neurology*. 2009 ;66(4) :460–471.
- [42] Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan ;376(3) :221–234.
- [43] Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan ;376(3) :209–220.
- [44] Alping P, Askling J, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Cancer Risk for Fingolimod, Natalizumab, and Rituximab in Multiple Sclerosis Patients. *Annals of Neurology*. 2020 May ;87(5) :688–699.
- [45] Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(4). Publisher : John Wiley & Sons, Ltd.
- [46] He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(3). Publisher : John Wiley & Sons, Ltd.
- [47] Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D, Izquierdo G, Prat A, Girard M, et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2019 Apr ;90(4) :458–468. Available from : <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2018-319831>.

- [48] Cohen M, Mondot L, Bucciarelli F, Pignolet B, Laplaud DA, Wiertlewski S, et al. BEST-MS : A prospective head-to-head comparative study of natalizumab and fingolimod in active relapsing MS. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020 Oct ;135245852096914.
- [49] Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010 Feb ;362(5) :387–401.
- [50] Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010 Feb ;362(5) :402–415.
- [51] Gilenya assessment report. London : European Medicine Agency ; 2011.
- [52] Cohen JA, Tenenbaum N, Bhatt A, Zhang Y, Kappos L. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis : the 14-year LONGTERMS study results. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2019 Sep ;12.
- [53] Ghezzi A, Chitnis T, K-Lafamme A, Meinert R, Häring DA, Pohl D. Long-Term Effect of Immediate Versus Delayed Fingolimod Treatment in Young Adult Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis : Pooled Analysis from the FREEDOMS/FREEDOMS II Trials. *Neurology and Therapy*. 2019 Jul ;8(2) :461–475.
- [54] Haas J, Jeffery D, Silva D, Meier DP, Meinert R, Cohen J, et al. Early initiation of fingolimod reduces the rate of severe relapses over the long term : Post hoc analysis from the FREEDOMS, FREEDOMS II, and TRANSFORMS studies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019 Nov ;36 :101335.
- [55] Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2016 Mar ;387(10023) :1075–1084.

- [56] 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. *Annals of Neurology*. 2011 Feb ;69(2) :292–302.
- [57] Srisuradetchai P. Skillings.Mack : The Skillings-Mack Test Statistic for Block Designs with Missing Observations ; 2015. R package version 1.10. Available from : <https://CRAN.R-project.org/package=Skillings.Mack>.
- [58] van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software*. 2011 ;45(3) :1–67. Available from : <https://www.jstatsoft.org/v45/i03/>.
- [59] von Allmen RS, Weiss S, Tevæearai HT, Kuemmerli C, Tinner C, Carrel TP, et al. Completeness of Follow-Up Determines Validity of Study Findings : Results of a Prospective Repeated Measures Cohort Study. *PLOS ONE*. 2015 Oct ;10(10) :e0140817.
- [60] R Core Team. R : A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria ; 2020. Available from : <https://www.R-project.org/>.
- [61] Terry M Therneau, Patricia M Grambsch. Modeling Survival Data : Extending the Cox Model. New York : Springer ; 2000.
- [62] Wickham H. ggplot2 : Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York ; 2016. Available from : <https://ggplot2.tidyverse.org>.
- [63] Nerrant E, Labauge P, Brochet B, Thouvenot E, Ouallet JC, Ayrygnac X, et al.. Efficacy and safety of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis : results from a retrospective French cohort [Poster] ; 2015.
- [64] Izquierdo G, Damas F, Páramo MD, Ruiz-Peña JL, Navarro G. The real-world effectiveness and safety of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients : An observational study. *PLOS ONE*. 2017 Apr ;12(4) :e0176174.

- [65] Barbin L, Rousseau C, Jousset N, Casey R, Debouverie M, Vukusic S, et al. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab : A French multicenter observational study. *Neurology*. 2016 Feb ;86(8) :771–778.
- [66] Esposito F, Ferrè L, Clarelli F, Rocca MA, Sferruzza G, Storelli L, et al. Effectiveness and baseline factors associated to fingolimod response in a real-world study on multiple sclerosis patients. *Journal of Neurology*. 2018 Apr ;265(4) :896–905.
- [67] Lebrun-Frenay C, Papeix C, Kobelt G, Visy JM, Coustans M, Debouverie M, et al. Long-term efficacy, safety and tolerability with fingolimod treatment in patients with multiple sclerosis in real-world settings in France : three-year results of the VIRGILE study. *ECTRIMS Online Library* ; 2018. .
- [68] Ziemssen T, Lang M, Tackenberg B, Schmidt S, Albrecht H, Klotz L, et al. Real-world persistence and benefit–risk profile of fingolimod over 36 months in Germany. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2019 May ;6(3) :e548.
- [69] Barrero F, Mallada-Frechin J, Martínez-Ginés ML, Marzo ME, Meca-Lallana V, Izquierdo G, et al. Spanish real-world experience with fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients : MS NEXT study. *PLOS ONE*. 2020 Apr ;15(4) :e0230846.
- [70] Comi G, Pozzilli C, Morra VB, Bertolotto A, Sangalli F, Prosperini L, et al. Effectiveness of fingolimod in real-world relapsing-remitting multiple sclerosis Italian patients : the GENIUS study. *Neurological Sciences*. 2020 Oct ;41(10) :2843–2851.
- [71] University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, Kirkish G, Sacco S, et al. Silent progression in disease activity–free relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2019 May ;85(5) :653–666. Available from : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.25463>.
- [72] Breiman L, editor. *Classification and regression trees. The Wadsworth statistics/probability series*. Belmont, Calif : Wadsworth International Group ; 1984.



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 : Gauer

Prénom : Lucas

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 22/09/2020

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

Résumé :

Introduction : Les essais thérapeutiques ont démontré l'efficacité du fingolimod dans la sclérose en plaques, mais les données en vie réelle à long terme restent parcellaires.

Matériel et méthodes : Nous avons analysé une cohorte rétrospective de patients traités par fingolimod et suivis dans quatre centres de l'est de la France. Après une analyse descriptive, un modèle multivarié a été construit pour déterminer les facteurs influençant le risque de poussée ou d'escalade thérapeutique.

Résultats : La cohorte était composée de 1227 patients, avec une durée médiane de suivi de 50 mois. A quatre ans, deux tiers des patients n'ont pas présenté de progression du handicap et 50 % étaient libres de poussée. L'activité de la maladie avant mise sous traitement, le sexe féminin ou encore un traitement précédant par natalizumab étaient corrélés au risque de poussée ou de progression du handicap.

Conclusion : Notre étude précise le profil d'efficacité du fingolimod dans une utilisation en vie réelle, confirme sa place intermédiaire dans l'échelle thérapeutique et apporte des éléments pour guider la décision thérapeutique lors d'un changement de traitement de fond.

Rubrique de classement : Médecine

Mots-clés : Sclérose en plaques ; Fingolimod ; étude observationnelle.

Président : Pr Christine TRANCHANT

Assesseurs : Pr Jérôme DE SÈZE
Pr Mathieu ANHEIM
Dr Nathalie PHILIPPI
Dr Kévin BIGAUT

Adresse de l'auteur : Lucas GAUER
3 rue des Aveugles
67000 Strasbourg, France.